

BESİN ALERJİLERİ I-II

Bu kitapta yayınlanan yazıların her türlü yayın hakkı KATKI PEDIATRİ DERGİSİ'ne aittir. Yazıların bilimsel içeriğinden yazar(lar) sorumludur. İçindeki yazıların tamamı veya herhangi bir parçası Katkı Pediatri Dergisi Yayın Kurulu'ndan izin alınmadıkça başkalarınınca yayımlanamaz, çoğaltılamaz.

Web://<http://www.pediatric.hacettepe.edu.tr>
www.hacettepepediatric.org.tr
e-mail: pedbas@hacettepe.edu.tr

KATKI Pediatri Dergisi

Yıl: 2020 • Sayı: 5-6 • Ay: Eylül - Aralık

YAYIN SAHİBİ

**Hacettepe Pediatri Eğitimi Geliştirme ve Destekleme Derneği adına
Prof. Dr. Gülsev Kale**

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev Kale

YAYIN İDARE MERKEZİ ADRESİ

**Ali Suavi Sok. 23/64 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312 232 44 25**

YAYININ TÜRÜ

Yerel süreli yayın

YAYIN ŞEKLİ

2 Aylık - Türkçe

BASIM

**Alp Ofset Matbaacılık Mak. San. ve Tic. Ltd. Şti
Ali Suavi Sok No: 60 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312-230 09 97
Sertifika No: 47917**

BASIM TARİHİ / YERİ

Nisan 2021 / ANKARA

KATKI

Pediatric Dergisi

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü yayınıdır*

CİLT: 41 SAYI: 5-6 YIL: 2020

EDİTÖR

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

SAYI EDİTÖRÜ

Prof. Dr. Bülent ŞEKEREL

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Dr. Ali DÜZOVA

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

YÜRÜTME KURULU

Dr. Umay KAVGACI

Dr. Osman Oğuz DEMİR

Dr. Eda KORKMAZ

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Gülsev KALE

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Alev ÖZON

Prof. Dr. Ayşegül TOKATLI

Prof. Dr. Banu ANLAR

Prof. Dr. Benan BAYRAKCI

Prof. Dr. Bülent ŞEKEREL

Prof. Dr. Ebru GÜNEŞ YALÇIN

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

Prof. Dr. İlhan TEZCAN

Prof. Dr. İnci Nur SALTİK TEMİZEL

Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK

Prof. Dr. Mehmet CEYHAN

Prof. Dr. Murat YURDAKÖK

Prof. Dr. Orhan DERMAN

Prof. Dr. Özlem TEKŞAM

Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU

Prof. Dr. Şafak GÜÇER

Prof. Dr. Seza ÖZEN

Prof. Dr. Şule ÜNAL CANGÜL

Prof. Dr. Tevfik KARAGÖZ

Prof. Dr. Tezer KUTLUK

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev KALE

İçindekiler

**Atopik Dermatit ve IgE Aracılı Besin Alerjisi
İlişkisi 445**
Dr. Elif SOYAK AYTEKİN, Dr. Ümit Murat ŞAHİNER

İnek Sütü Protein Alerjisi..... 457
Dr. Hilal ÜNSAL, Dr. Özge UYSAL SOYER

Kuruyemiş Alerjisi..... 479
Dr. Ayşegül AKARSU, Dr. Bülent Enis ŞEKEREL

Baklagil Alerjileri..... 495
Dr. Elif SOYAK AYTEKİN, Dr. Bülent Enis ŞEKEREL

Yumurta Alerjisi..... 507
Dr. Hilal ÜNSAL, Dr. Ümit Murat ŞAHİNER

Susam ve Diğer Tohum Alerjileri 523
Dr. Melike OCAK, Dr. Bülent Enis ŞEKEREL

Buğday Alerjisi 537
Dr. Hilal ÜNSAL, Dr. Özge Uysal SOYER

Deniz Ürünü Alerjileri..... 547
Dr. Elif SOYAK AYTEKİN, Dr. Özge UYSAL SOYER

Polen Besin Alerjisi Sendromu..... 557
Dr. Sevdâ TÜTEN DAL, Dr. Ümit Murat ŞAHİNER

Besin Alerjilerinde Beslenme Stratejileri..... 569
Zeynep PARLAK, Dr. Ümit Murat ŞAHİNER,
Dr. Özge UYSAL SOYER, Dr. Bülent Enis ŞEKEREL

ISSN 1300 - 4336

ATOPIK DERMATİT VE IgE ARACILI BESİN ALERJİSİ İLİŞKİSİ

Dr. Elif SOYAK AYTEKİN*, Dr. Ümit Murat ŞAHİNER**

ATOPIK DERMATİT

Atopik dermatit (AD), deri bariyer fonksiyonlarında bozukluk ve atopi ile seyreden, kronik bir inflamatuvar deri hastalığıdır. Vücudun farklı bölgelerinde egzematöz kaşıntılı lezyonlar ile karakterizedir. Çoğunlukla çocukluk çağında görülse de erişkin dönemde de başlayabilir. Genellikle besin alerjisi, astım ve alerjik rinit gibi tip 1 alerjik hastalıklarla ilişkilidir. Atopik dermatit oluşumunda genetik, çevresel ve immünolojik faktörler rol alır. Tanı, öykü, tipik dağılım gösteren deri lezyonları ve eşlik eden diğer bulgular ile konulur.

Süt çocuklarında lezyonlar kaşıntılı, kızamık ve kabukludur. En sık ekstremitelerin ekstansör yüzleri, yanak ve saçlı deride tutulum gözlenirken diaper bölgesi genellikle korunur. Okul çağı çocukları ve adolesanlarda ise likenoid plaklar daha sıktır, başlıca politeal ve antekübital bölge olmak üzere en sık ekstremitelerin fleksör yüzlerinde, el ve ayak bilekleri ve ensede tutulum gözlenir. Fakat ağır atopik dermatitte vücudun her bölgesinde tutulum görülebileceği akılda tutulmalıdır. Ayırıcı tanıda kontakt dermatit, seboreaik dermatit, psöriazis, skabies ve egzama ile seyreden primer immün yetmezlikler (Wiscott Aldrich sendromu, Netherton sendromu, hiper IgE sendromları) düşünülmelidir.

Epidemiyoloji

Atopik dermatit insidansı giderek artmaktadır. Prevelansı %0,2-24,6 arasında değişmekte olup gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha yük-

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara.

sektir. Ülkemizde 10-11 yaşındaki çocuklarda 5 farklı şehirde (Ankara, Antalya, Van, Trabzon, Manisa) yapılan çok merkezli çalışmada, yaşam boyunca ve son 12 ayda atopik dermatit sıklığı sırasıyla %17,1 ve %8,1 bulunmuştur. Doktor tanılı egzema sıklığı %2,6 iken, fizik muayenede fleksural dermatit tespit edilme sıklığı %3,6 bulunmuştur. Atopik dermatit, hastaların %60'ında ilk bir yaşta, %85'inde beş yaşından önce başlar. Çocukların %43,2'sinde kendiliğinden geçer, kalan çocukların %38,3'ünde hafif AD, %18,7'sinde ağır AD olarak devam eder. Hastaların %16,9'unda ise adolesan dönemi sonrasında başlar.

Patogenezi

Deri bariyer fonksiyon bozuklukları, immün disregülasyon, epigenetik/genetik faktörler, deri florasındaki değişiklikler ve çevresel faktörler AD patogeneziinde rol oynar. Atopik dermatitli hastaların %70'inde ailede atopi öyküsü vardır. Hem epidermal bariyeri hem de adaptif ve doğal immün sistemi etkileyen pek çok genetik yatkınlık durumu AD'ye neden olabilir. *Filaggrin*, *filaggrin-2*, *corneodesmosin*, *desmoglein-1*, *desmocollin-1*, *transglutaminase-3*, *SPINK5*, *LEKTI* gibi deri bariyer bütünlüğünde rol oynayan proteinleri kodlayan genlerin eksikliği AD'nin en önemli nedenlerindendir. Bunun yanında kontrolsüz Th2, Th17/Th22 aracılı immün yanıtı neden olan genetik varyantlar da AD'deki inflamasyondan ve immün disregülasyondan sorumludur. Perinatal dönemde çevre kirliliği, sigara maruziyeti, beslenme ve mikrobiyota değişiminin neden olduğu epigenetik değişikliklerin de AD'ye neden olduğu düşünülmektedir. Hava neminin az olması, alerjenlere maruziyet, tekrarlayan deri travmaları, topikal iritanlar ve *S. aureus* gibi bakteriler deri bariyerinde mekanik hasara yol açar. Deri mikrobiyomundaki değişiklikler, özellikle *S. aureus* kolonizasyonu, epidermal bariyer bozukluğuna ve epikutanöz duyarlılığa yol açar. Atopik dermatitli hastaların %90'ının lezyonlarında *S. aureus* bulunmaktadır. *S. aureus* kolonizasyonu AD'li çocuklarda;

- Atopik dermatinin ağırlaşmasına neden olur ve kontrolünü zorlaştırır.
- Besin duyarlılığı riskini artırır.
- Oral tolerans gelişiminin inhibisyonuna neden olur.
- Persistan besin alerjisine neden olur.

Bir çalışmada *S. aureus* 'un α toksininin keratinositlerin ölümüne neden olduğu ve bunun STAT6 aktivasyonu aracılığıyla IL-4 ve IL-13 düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da *S. aureus* süper antijenlerinin deride Th2 aracılı immün yanıtı uyarak yerfıstığı alerjisi riskini artırdığı saptanmıştır.

İmmünolojik mekanizmalar

Atopik dermatitte bozulmuş deri bariyer bütünlüğü, alerjen ve mikropların penetrasyonunu kolaylaştırır. Antijen sunan hücreler alerjenleri MHC Class II aracılığıyla T lenfositlere sunar. Naif T hücreleri Th2 yönünde farklılaşır ve IgE aracılı duyarlanma ve alerjik inflamasyonu artıran başta IL-4 olmak üzere IL-5 IL-9, IL-13 sitokin düzeyleri artar. IL-4, IL-13 ve B hücreler tarafından üretilen alerjene spesifik antikorlar, mast hücre ve bazofillerin yüzeyindeki FcεR1 reseptörlerine bağlanarak bu hücrelerin degranülasyonuna ve AD'nin erken dönemde görülen klinik bulgularının ortaya çıkmasına yol açarlar. Th2 ve Th22 lenfositler sitokinleri (IL-4, IL-13, IL-22 ve IL-31) epidermal protein ve seramidlerin ekspresyonunu baskılar, keratinositler tarafından sentezlenen antimikrobiyal peptidlerin üretimini azaltır ve keratinosit farklılaşmasını inhibe eder. Keratinositlerin farklılaşmasındaki bozukluk stratum korneumda hasara yol açar. Transepidermal su kaybı ve endojen proteolitik enzimlerin düzeyi artar, cildin lipid içeriği azalır. Transepidermal su kaybı arttıkça AD kliniği de ağırlaşır. Tedavide temel strateji epidermal su kaybını azaltan ve deri bariyer bütünlüğünü yenileyen nemlendiriciler kullanmaktır.

ATOPIK DERMATİT VE BESİN ALERJİSİ

Atopik dermatitte deri bariyerindeki bozulmanın birçok atopik hastalığın gelişimine yol açtığı ve atopik yürüyüşün başlangıcı olduğu kabul edilir. Birçok çalışmada infantil dönemde AD gelişen hastalarda ilerleyen dönemde sırayla besin alerjisi, astım ve alerjik rinit geliştiği gözlenmiştir. Beş yaş altında orta-ağır AD gelişen çocuklar standart tedaviye yanıt vermiyorlarsa ve bir besin ile ortaya çıkan veya alevlenen klinik reaksiyon öyküsü varsa, süt yumurta, buğday, yer fıstığı ve soya gibi sık görülen besin alerjileri açısından değerlendirme önerilmektedir.

Atopik dermatitte besin duyarlılığı %30-80 oranında seyretmekteyken, tanımlanmış besin alerjisi oranı daha düşüktür. Erken başlangıçlı ve ağır atopik der-

matitte ise besin alerjisi daha sıktır. Bir çalışmada erken başlangıçlı (<3 ay) ve topikal kortikosteroid tedavisi gereken AD'li hastalarda besin yükleme testi ile %50'ye varan oranda IgE aracılı besin alerjisi saptanmıştır. Avusturalya'da bir yaş altı AD tanılı infantlarda yumurta alerjisi riskinin altı kat, yer fıstığı alerjisinin ise 11 kat arttığı gözlenmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada iki yaş altında AD tanısı alan hastaların %58,2'sinde IgE aracılı besin alerjisi saptanırken, besin alerjisi tanısı olan hastaların %72,6'sında AD saptanmış, AD başlangıç yaşı azaldıkça, besin alerjisi görülme riski ve AD'nin ağırlığının da arttığı gözlenmiştir.

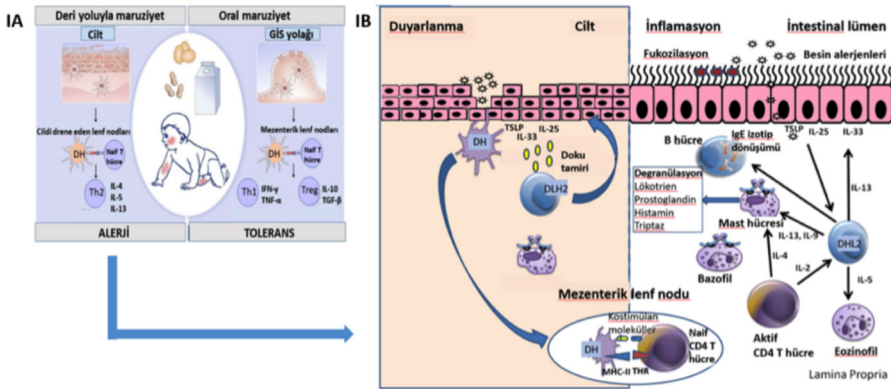
Patogenez

Yakın zamana kadar çocuklarda besin duyarlılığının, besinin oral tüketiminin erken olması veya emzirme aracılığıyla olduğu düşünülürdü. Son yıllarda ise alerjene oral maruziyetin immüntolerans gelişimini sağladığı, deri yoluyla maruziyetin AD'yi tetiklediği bilinmektedir (*Double-hit hypothesis*).

Epikutanöz duyarlılık, AD'li hastalarda besin alerjisi gelişimine neden olan en önemli faktördür (Şekil I). Deri yolu ile alerjenlerin alınmasıyla naif T hücreler IL-4 ve IL-13 üreten Th2 hücrelere dönüşerek Th2 aracılı immün yanıtın gelişmesine neden olur (Şekil IA). Dendritik hücreler derideki alerjeni yakalar ve cildi drene eden lenf nodlarına taşır. Alerjen, lenf nodunda naif T hücrelere sunulur. Endotelyal hücrelerden köken alan tip 2 sitokinler varlığında naif T hücreler IL-4 ve IL-13 üreten alerjen spesifik T hücrelere dönüşür. IL-4 ve IL-13 ise B hücrelerde izotip dönüşümünü sağlar ve antijene spesifik IgE üretilir. Antijene spesifik IgE, düşük afiniteli IgE reseptörü ile bir araya gelerek Th2 hücrelerin proliferasyonuna, izotip dönüşümünde ve spesifik IgE üretiminde artışa neden olur. Matür B hücreler plazma hücrelerine dönüşerek çok yüksek düzeyde alerjen spesifik IgE antikorları üretilir. Bu antikorlar bazofil ve mast hücre yüzeyindeki reseptörüne (FcεR1) bağlanarak çeşitli sitokinlerin salınımını (IL-4, IL-13, IL-5, IL-9, IL-25 IL-31, IL-33) sağlar. IL-5 eozinofillerin, IL-13 inflamatuvar hücrelerin olay yerine göçüne, cilt mikrobiomunun değişimine ve deri bariyer fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Besine özgü T hücreler deri lezyonlarında ve periferik kanda gösterilmiştir. Timik stromal lenfopoietin (TSLP) epikutanöz duyarlanmanın erken aşamasında görev alır. Deri bütünlüğü bozulduğunda veya alerjen maruziyetinde TSLP salınımı ar-

tar. IL-33, alerjenlere maruziyet sonrası inflamasyonu tetikler, Th2 hücrelerden IL-5 ve IL-13 salınımını sağlar. IL-33 besin anafilaksisinde de önemlidir. IL-33/IL-33 reseptör defekti olan farelerde besin yükleme testi sonrası anafilaksi gelişmediği gözlenmiştir. Bu nedenle IL-33 nötralizasyonu AD ve besin alerjisi tedavisinde umut vadetmektedir.

Deri bariyer bütünlüğü bozulduğunda besin alerjenleri dendritik hücreler aracılığıyla mezenterik lenf nodlarına taşınır (Şekil IB). Burada, MHC sınıf II aracılığıyla naif T hücrelerine antijen sunulur ve Th2 aracılı immün yanıt gelişir. Th2 hücrelerden üretilen IL-4 mast hücrelerinin degranülasyonunda; doğal lenfoid hücre 2 (ILC2) B hücrelerde IgE izotip dönüşümünde rol alır. IL-25, ILC2'den IL-5 ve IL-13 salınımına ve Th2 aracılı immün yanıtın gelişmesine neden olur. IL-4, IL-33 ve IL-25 T regülatör (Treg) hücrelerin baskılanmasında ve tolerans gelişiminin engellenmesinde rol alır. Oral alım sonrası ise antijenlerin antijen sunucu hücreler tarafından T hücrelere sunulması sonrası naif T hücreler Treg hücrelerine dönüşür (Şekil IA). Treg hücreler Th2 aracılı immün yanıtı inhibe eden IL-10, TGF β gibi sitokinlerin üretimini ve FOXP3 üretimini sağlar.



Şekil IA. Yaşamın erken döneminde alerjene deri yoluyla maruziyet ile Th2 yönünde alerjik bir yanıt gelişirken, oral maruziyette Th1 ve Treg yönünde tolerejenik bir immün yanıt gelişir. (1 numaralı kaynaktan alınmıştır.) **IB.** Deri bariyer bütünlüğü bozulduğunda, besin alerjenleri dendritik hücreler aracılığıyla mezenterik lenf nodlarına taşınır. Burada, MHC sınıf II aracılığıyla naif T hücrelerine antijen sunulur ve Th2 aracılı immün yanıt gelişir. Th2 hücrelerden üretilen IL-4 mast hücrelerinin degranülasyonunda; doğal lenfoid hücre 2 (ILC2) B hücrelerde IgE izotip dönüşümünde rol alır. IL-25, ILC2'den IL-5 ve IL-13 salınımına ve Th2 aracılı immün yanıtın gelişmesine neden olur. IL-4, IL-33 ve IL-25 Treg'i baskılamasında ve tolerans gelişiminin engellenmesinde rol alır. (DH: dendritik hücre, IL: interleukin, ILC2: doğal lenfoid hücre 2, TSLP: Timik stromal lenfopoietin)

AD ve besin alerjisi olan çocuklar ile AD olan fakat besin alerjisi olmayan çocuklarda yapılan multiomik çalışmalarda besin alerjisi olan çocuklarda;

- Stratum korneum bütünlüğü azalmış ve flaggrin proteini miktarı anlamlı olarak düşük bulunmuştur.
- Deri bariyer fonksiyonu için gerekli olan esterifiye epsilon hidroksi yağ asidi, seramidler ve sifingozin miktarı daha az bulunmuştur.
- Tip 2 immün yanıtta görev alan proteinlerin ekspresyonu yüksek bulunmuştur.
- İmmatür keratin üreten keratinositlerde hiperproliferasyon gözlenmiştir.
- Keratin-5, 14 ve 16 ekspresyonunda, filagrin yıkım ürünlerinde (*urocanic asit*) ve transepidermal su kaybında artış AD ve besin alerjisinin en güçlü prediktörleri olarak bulunmuştur.

Risk faktörleri

Besin alerjenleri

Epikutanöz duyarlanmanın besin alerjisine yol açtığını destekleyen birçok çalışma vardır. Fare çalışmalarında yer fıstığı alerjeni ve yumurtanın ovalbumin alerjeninin bütünlüğü bozulmuş fare cildine uygulanması ile farelerde anlamlı düzeyde yumurta ve yer fıstığı ile IgE aracılı sistemik yanıt geliştiği görülmüş; intestinal mast hücrelerinde ve serum IL-4 düzeyinde artış saptanmış, ovalbümin ile besin yüklemesinde ise anafilaksi gözlenmiştir. Düşük orta dozda yer fıstığı alerjenine topikal olarak maruz kalan hastalarda beş yaşında anlamlı düzeyde yer fıstığı alerjisi gelişmiştir. Deri bariyer bütünlüğü bozulduğu veya AD'si olan çocuklarda ev ortamındaki yer fıstığı, ceviz ve badem proteini seviyesi ile doğru orantılı olarak bu kuruyemişlere alerji geliştiği, bu kuruyemişlerin tüketilmediği evlerde yaşayan çocuklarda ise bu besinlere duyarlılık olmadığı gözlenmiştir.

Mikroorganizmalar

Çevresel mikroorganizmalara maruziyetin de besin alerjisini tetiklediği ve tolerans gelişimi üzerine negatif etki ettiği gösterilmiştir. Heterozigot deri bariyer mutasyonu olan ve besin duyarlılığı olan farelerde mantar (*Alternaria*

alternata) ve ev tozu ile temas sonrası besin yükleme testi ile anafilaksi geliştiği gözlenirken, mantar ve ev tozu teması olmayan farelerde herhangi bir reaksiyon gözlenmemiştir. Besin duyarlılığını önlemek için bu alerjenler ile temasın önlenmesi konusunda birçok çalışma yapılmış ama temasın önlenmesinden ziyade alerjenik gıda ile erken tanışmanın immüntolerans gelişimini sağladığı gözlenmiştir.

Genetik

Flaggrin, epitel hücrelerin keratin liflerine bağlanan bir proteindir. Stratum korneumun bütünlüğünü sağlar. Filaggrin protein eksikliğine neden olan *FLG* gen mutasyonunda deri bariyer bütünlüğü bozulur, alerjen ve patojenlerin cilde girişi artar, deride inflamasyona neden olan Th2 yönünde bir immün yanıt gelişir. *FLG* mutasyonu küçük çocuklarda AD, adolesanlar ve erişkinlerde besin alerjisi ve besin duyarlılığı ile ilişkilidir. *FLG* mutasyonunun AD olmadan, tek başına da besin alerjisi riskini artırdığı gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, besin alerjisi ve AD tanılı hastalarda Avrupa'da en sık görülen dört *FLG* mutasyonuna bakılmıştır. Hiçbir hastada homozigot mutasyon saptanmazken, iki hastanın R501X mutasyonunu, üç hastanın da 2282del4 mutasyonunu heterozigot taşıdığı saptanmıştır.

Yaş

Son yıllardaki çalışmalar erken dönemde deri bariyer bütünlüğündeki bozulmanın besin duyarlılığı ve sonrasında besin alerjisi gelişimine neden olduğunu desteklemektedir. Hayatın ikinci gününde transepidermal su kaybı yüksek olan bebeklerde iki yaşında besin alerjisi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Atopik dermatitli hastalarda yaşamın birinci yılında yer fıstığı alerjisi riski 11 kat, yumurta alerjisi riski ise beş kat artmaktadır.

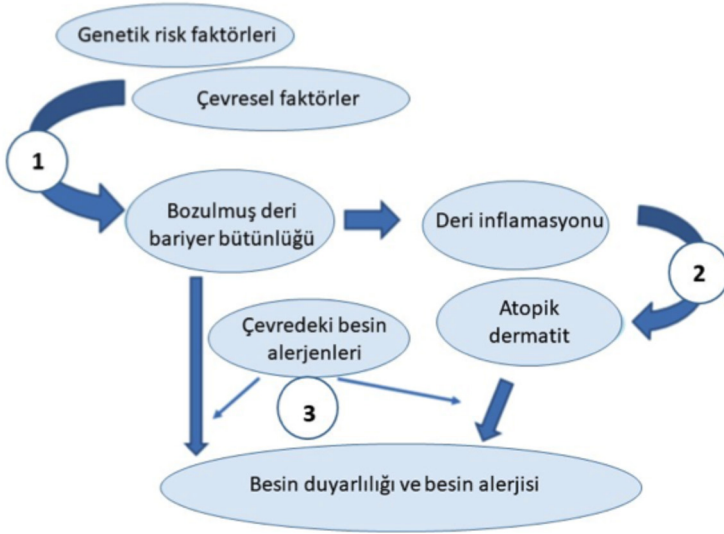
Diğer risk faktörleri

Gebeliğin erken döneminde (antibiyotik, yaşam ve diyet değişikliği) bağırsak mikrobiyatasındaki çeşitliliğin az olmasının bebekte alerjik hastalık gelişimini artırdığı öne sürülmektedir. Yine prenatal dönemde alerjik olmayan kadınlarda yer fıstığı, fındık ve inek sütü tüketiminin az olmasının, bebekte bu besinlerle alerji riskini artırdığı gösterilmiştir. Sezaryen doğumda vajinal ve perianal bakterilere daha az maruz kalınması nedeniyle besin alerjisi riskinin arttığı öngörülmektedir. Sonbahar ve kış aylarında doğmanın atopik dermatit

ve besin alerjisi riskini arttırdığına yönelik çok sayıda çalışma vardır. Bu durum bebeklerde bu dönemde cilt kuruluğu olması ve transkutanöz maruziyetle açıklanabilir.

Atopik dermatit ağırlığı

Atopik dermatitin ağırlığı ile besin alerjisi arasında da paralel bir ilişki vardır. Atopik dermatitli infantlarda topikal kortikosteroid tedavisine başlanılmayan her ay boyunca besin alerjisi görülme riskinin de arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle AD tedavisi ile deri inflamasyonunun azaltılarak besin alerjenleri ile epikutanöz duyarlanmanın ve dolayısıyla besin alerjisinin önlenebileceği öngörülmektedir.



Şekil II. İnfantlarda atopik dermatit ve besin ilişkisini anlatan mekanizmalar. 1. Deri bariyer bütünlüğü bozulur; 2. Deride inflamasyon artar; 3. Çevresel besin alerjenlerine maruziyetle besin duyarlılığı/alerjisi gelişir. (6 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

Tanı

Besin alerjisi tanısı için besin duyarlılığının gösterilmesi ve klinik olarak besin alerjisinin doğrulanması gerekmektedir. Atopik dermatitli hastalarda IgE aracılı besin alerjisi tanısına yaklaşım, hastanın ve emziriyorsa annenin ayrın-

tılı beslenme öyküsü, deri prik testi (DPT) ve serum besin spesifik IgE düzeyleri gibi *in-vivo* ve *in-vitro* testlerin değerlendirilmesinden oluşur.

Besin alerjisi varlığında besine maruziyet sonrası AD bulguları alevlenir. Atopik dermatitli hastalarda deri bulguları diyet değişikliği yapılmamasına rağmen ve tedavisiz şekilde dönem dönem düzeliyorsa AD'nin besin alerjisi ile ilişkili olma ihtimali çok düşüktür. Besin alerjisi ilişkili atopik dermatitte besin tüketimi sonrası IgE aracılı besin alerjisinde birkaç dakika veya saat içinde, IgE aracılı olmayan besin alerjisinde saatler veya günler içinde kaşıntı ve eritem gibi AD bulgularında alevlenme olur. Eğer gıda kronik tüketiliyorsa kalıcı egzama gelişir. Hastalarda eşlik eden ishal kusma ve büyüme geriliği olması besin alerjisi tanısını destekler.

Deri prik testi, besin ve inhalen alerjisi tanısında kullanılabilen ucuz, hızlı ve kolay uygulanan *in vivo* bir testtir. Pozitif (histamin) ve negatif (salin) kontrol ile uygulanır. Negatif kontrolün 3 mm ve üzeri ödem pozitif kabul edilir. DPT'de ödem çapı arttıkça testin klinik besin alerjisini gösterme olasılığı artmaktadır.

IgE aracılı besin alerjisi tanısını öngörmede alerjene özgü spesifik IgE (sIgE) yaygın olarak kullanılmaktadır. Testin negatif olması besin alerjisini dışlamada yararlı iken pozitif prediktif değeri (%33) oldukça düşüktür. Spesifik IgE ile alerjenin içerdiği tüm proteinlerin miktarı ölçülürken, *bileşene dayalı tanı (BDT) yöntemi* ile temel antijenlerin miktarı ölçülebilir, birincil sorumlu alerjen belirlenebilir ve gerçek duyarlanma çapraz reaksiyona bağlı duyarlanmadan ayırt edilebilir.

Besin yükleme testi tanıda altın standarttır. Besin eliminasyon diyeti sırasında düzelmeye diğer faktörlerin de etki etme ihtimali olduğundan tanıyı doğrulamak için besin yükleme testi yapılmalıdır. Hastalar ve ebeveynler AD nedeni olarak çeşitli besinleri sorumlu tutsa da, bir çalışmada AD'li hastaların %35-40'ında besin yükleme testinde pozitiflik saptanmıştır. Bu durum; DPT, sIgE ve BDT'nin her zaman klinik duyarlılığı göstermediğini, sadece bu testlere göre gereksiz besin eliminasyonu yapılmaması gerektiğini ortaya koymakta ve besin yükleme testinin önemini desteklemektedir.

Atopi yama testi, tip 4 reaksiyonları saptamanın yanında IgE aracılı besin alerjisinin AD ile ilişkisini ortaya koymak için sorumlu besin maddelerinin

saptanması amacıyla da kullanılmaktadır. Standardizasyonu tam olarak sağlanamamaktadır ve pozitif ve negatif prediktif değeri düşüktür. Fakat pozitif saptanması durumunda tedaviye yardımcı olabilmektedir.

Alerjik hastalıkları öngörmede kullanmak için çeşitli biyobelirteçler araştırılmaktadır. Serum bazal triptaz düzeyindeki yükseklik ağır besin alerjisi için risk faktörüdür. Eozinofili atopiyi destekler. Yaşamın dördüncü haftasında eozinofili saptanması atopik dermatit için oldukça anlamlıdır. İnflame ciltten salınan CCL17'nin, atopik dermatit ve besin duyarlılığı olan hastalarda hastalık ağırlığı ile orantılı olduğu saptanmıştır.

Tedavi

Atopik dermatit tedavisinde hedef inflamasyonu baskılamak, IgE aracılı alerji varsa sorumlu alerjeni elimine etmek, kalıntıyı azaltmak ve kuruluğun gelişmesini önlemektir. Süperenfeksiyon varsa tedavi edilmelidir. Atopik dermatitli hastalarda öykü ve testlerle şüpheli olarak değerlendirilen besin maddesinin varlığında, klinik uyumu değerlendirmek için 4-6 haftalık diyet eliminasyonu uygulanabilir. Ancak, bunun özellikle büyük çocuklarda ve erişkinlerde plasebo etkisi olabileceği, gereksiz eliminasyonların beslenme bozukluklarına ve yaşam kalitesinde bozulmaya neden olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle klinik şüphe kesin değilse diyet eliminasyonu yapılmamalıdır. Diyet eliminasyonu yapılan hastaların bir kısmında önceden tolere edilen besinin eliminasyonu sonrası besine kazara maruz kalındığında hayatı tehdit eden alerjik reaksiyonlar gelişebilir. Chang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da besin eliminasyonu yapılan hastaların %19'unda besine yeniden maruz kalındığında alerjik reaksiyon gelişmiştir. Pozitif deri testi veya *in vitro* testler nedeniyle uzun süre diyet eliminasyonunu yapılmamalı, hastalar gerekirse besin yükleme testleri ile düzenli aralıklarla tolerans gelişimi açısından değerlendirilmelidir. Birçok randomize çalışmada, yumurta ve yer fıstığı ağır AD'li hastaların diyetine erken dönemde eklendiğinde bu besinlere alerji gelişme riskinin azaldığı saptanmıştır.

Hamilelik döneminde veya bebeklik döneminde probiyotik desteğinin AD gelişimini önleyebileceğine dair bazı veriler olsa da besin alerjisi veya diğer alerjik hastalıklardan koruduğuna dair yeterli kanıt yoktur. Bunun yanında

prebiyotik, D vitamini ve hidrolize formula kullanımının da alerjik hastalıklardan koruduğuna dair yeterli veri yoktur.

Nemlendiriciler hem hafif hem de orta ve ağır AD'de ilk basamak tedavidir. Atopik dermatitli hastalarda nemlendirici uygulanmasının besin alerjisi riskini azaltmadığı gösterilmiştir. Orta-ağır AD'li bebeklerde yaşamın ilk dört ayı ve ikinci dört ayında topikal steroid kullanılan bebekler karşılaştırılmış ve ilk dört ayda topikal kortikosteroid uygulanan bebeklerde 24. ayda besin alerjisi gelişimi iki kat düşük bulunmuştur. Başka bir çalışmada ilk altı ay haftada beş gün ve üzere topikal seramid içeren trilipid krem uygulanan bebeklerde, uygulanmayanlara göre besin alerjisi gelişimi anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Bu konuda devam eden birçok çalışma mevcuttur.

KAYNAKLAR

1. Brough HA, Nadeau KC, Sindher SB, et al. Epicutaneous sensitization in the development of food allergy: What is the evidence and how can this be prevented?. *Allergy*. 2020;75(9):2185-2205.
2. Civelek E, Sahiner UM, Yüksel H, et al. Prevalence, burden, and risk factors of atopic eczema in schoolchildren aged 10-11 years: a national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(4):270-277.
3. Çetinkaya P, Şahiner ÜM. Childhood atopic dermatitis: current developments, treatment approaches, and future expectations. *Turk J Med Sci*. 2019;49(4):963-84.
4. Harmancı K, Uysal P, Arga M (editörler). Atopik dermatit tanı ve tedavisine yaklaşım, *Asthma Allergy Immunol* 2018;16: Ek Sayı: 2
5. Kahveci M, Koken G, Şahiner ÜM, et al. Immunoglobulin E-Mediated Food Allergies Differ in East Mediterranean Children Aged 0-2 Years. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(5):365-374.
6. Kelleher MM, Tran L, Boyle RJ. Prevention of food allergy-skin barrier interventions. *Allergol Int*. 2020;69(1):3-10.
7. Kraft MT, Prince BT. Atopic Dermatitis Is a Barrier Issue, Not an Allergy Issue. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019;39(4):507-519.
8. Leung DY, Boguniewicz M. Atopic Dermatitis and Allergic Contact Dermatitis. In: O’Hehir R, Holgate ST, Sheikh A (eds): *Middleton’s Allergy Essentials*. Philadelphia: Elsevier, 2017: 265-300.
9. Mastroiilli C, Caffarelli C, Hoffmann-Sommergruber K. Food allergy and atopic dermatitis: Prediction, progression, and prevention. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(8):831-840.
10. Sugita K, Akdis CA. Recent developments and advances in atopic dermatitis and food allergy. *Allergol Int*. 2020;69(2):204-214.
11. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N. Atopic Dermatitis: Identification and Management of Complicating Factors. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 11;21(8):2671.
12. Tham EH, Leung DY. Mechanisms by Which Atopic Dermatitis Predisposes to Food Allergy and the Atopic March. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(1):4-15.
13. Tham EH, Rajakulendran M, Lee BW, et al. Epicutaneous sensitization to food allergens in atopic dermatitis: What do we know?. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(1):7-18.
14. Turcanu V, Brough HA, Du Toit G, et al. Immune mechanisms of food allergy and its prevention by early intervention. *Curr Opin Immunol*. 2017;48:92-98.
15. Vardar Acar N, Cavkaytar Ö, Arik Yilmaz E, et al. Rare occurrence of common filaggrin mutations in Turkish children with food allergy and atopic dermatitis. *Turk J Med Sci*. 2020;10.3906/sag-1910-162.

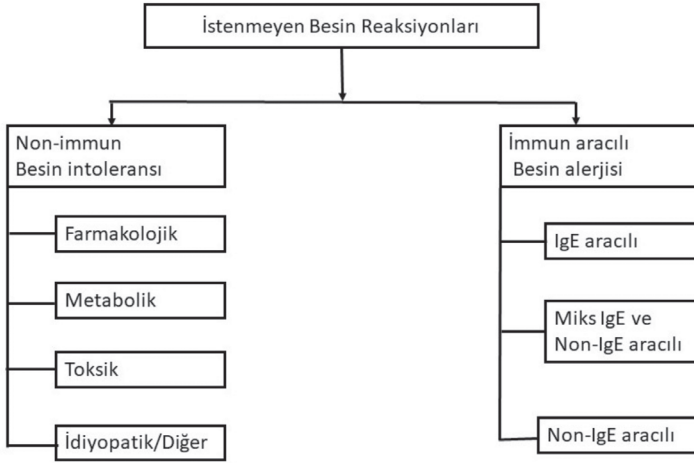
İNEK SÜTÜ PROTEİN ALERJİSİ

Dr. Hilal ÜNSAL*, Dr. Özge UYSAL SOYER**

İNEK SÜTÜ PROTEİN ALERJİSİ

Tanım

Besin ve besin katkı maddelerinin alımı sonrası gözlenen herhangi bir anormal yanıt besin reaksiyonu denir. İstenmeyen besin reaksiyonları immün aracılı ve non-immün aracılı olarak ikiye ayrılır. İmmün aracılı olmayan grup besin intoleransı olarak adlandırılırken, besin alerjisi tanısı için reaksiyonun immün aracılı olması gereklidir (Şekil I). İnek sütünde bulunan proteinlere karşı immünolojik mekanizmalarla oluşan reaksiyonlara inek sütü protein alerjisi (İSPA) denir.



Şekil I. İstenmeyen besin reaksiyonları

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara.

Epidemiyoloji

İnek sütü alerjisi küçük çocuklarda en yaygın besin alerjisidir. İSPA çocukların % 2-6'sını etkiler ve en yüksek prevalans ilk bir yaşta görülür. İnek sütü protein alerjisi erkek çocuklarda daha sık görülür. Altı yaş ve üzerinde sıklığı %1'in altına düşer. Sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde %0,5 oranında bildirilmiştir. Küçük çocuklarda IgE ve non-IgE aracılı tüm besin alerjileri içerisinde en sık İSPA görülmektedir (%2,5). Ülkemizde yapılan çalışmalarda çift-kör plasebo kontrollü besin provokasyon testi ile 8-18 ay arası çocuklarda İSPA sıklığı %0,9, 6-9 yaş arası çocuklarda %0,1 olarak bulunmuştur.

Sadece yakınmalar göz önünde bulundurulduğunda aileler çocuklarında İSPA'yı gerçekte var olandan daha sık bildirirler. Aileler tarafından bildirilen İSPA oranı, çocuklarda gerçekte olandan yaklaşık dört kat yüksektir. Ebeveynler yeterli tıbbi ve diyet denetimi olmadan çocuklarını gereksizce diyetle sokarlar. Bu uygun olmayan diyet kısıtlamaları, özellikle ilk bir yaşta beslenme dengesizliklerine neden olabilir. İnek sütü alerjisinde doğru tanı koymak, büyüme gelişme döneminde olan çocuklara gereksiz eliminasyon yapılmaması açısından önemlidir. Bebeklik döneminde İSPA prognozu iyidir; gastrointestinal semptomlar ile takipli olgularda ilk bir yılda remisyon oranı %85-90 olarak bildirilmiştir.

Patogenez

Besin intoleransı çok sayıda farklı mekanizmalar üzerinden gerçekleşirken, besin alerjisi çoğunlukla IgE ilişkili veya hücrel immün mekanizmalara bağlı gelişir. İSPA, IgE ilişkili ve hücre aracılığı ile oluşabilir. IgE aracılı besin alerjileri tip 1 hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Belirli besin alerjenlerine maruz kalan atopik bireylerde spesifik IgE antikorları oluşur. Bu antikorlar mast hücresi, bazofil, dendritik hücre ve makrofajların yüzeyindeki Fcε reseptörlere bağlanır. Duyarlanmış kişide besin alerjenleri mukozal bariyerlerden geçerek hücre üzerindeki IgE antikorlarına ulaşır ve aktive olan hücrelerden çeşitli mediyatörler salınır.

Bu mediyatörlerin vazodilatasyon, düz kaslarda kontraksiyon ve mukus sekresyonunda artışa neden olmasıyla hızlı bir aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişir. Aktif mast hücreleri ve makrofajlar, lenfosit ve eozinofilleri de aktif hale getiren çeşitli sitokinleri salarak inflamasyonun uzamasına neden olurlar.

IgE aracılı olmayan besin alerjisinde, alerjen spesifik T lenfositler yüksek miktarda çeşitli sitokinler salgılar. Bu sitokinler deride, gastrointestinal sistemde ve solunum sisteminde gecikmiş ve kronik inflamatuvar sürece yol açar. Süt alınmasından bir saat sonrasından günler sonrasına kadar olan süreçte yakınmalar ortaya çıkabilir. Bundan dolayı gecikmiş hipersensitivite olarak isimlendirilir. Küçük süt çocuklarında besinlere karşı ileri derecede hassasiyetin nedeni, alınan protein miktarının fazlalığına, bağırsaktaki sekretuar IgA düzeyinin düşük olmasına ve bağırsak ilişkili lenfoid dokunun olgunlaşmasının tamamlanmamış olmasına bağlıdır.

İnek Sütü Alerjenleri

İnek sütü protein alerjisi inek sütünün proteinlerine karşı gelişir. İnek sütünde antikor yapımını tetikleyen en az 20 protein bileşeni bulunur. İnek sütünde 2 tip protein kısmı vardır. Bunlar kazein ve whey protein alerjenleridir. Kazeinler (Bos d 8); α s1- (Bos d 9), α s2- (Bos d 10), β - (Bos d 11), κ - (Bos d 12), ve λ - kazeinlerden oluşur. Kazeinler misel kompleks oluşturarak süte kendine özgü rengini verirler. İnek sütü proteinin %76-86'sını oluştururlar. Whey proteinleri ise α -laktoalbumin (Bos d 4), β -laktoglobulin (Bos d 5), bovin serum albumini (BSA) (Bos d 6), bovin immünglobulinleri (Bos d 7) ve az miktarda laktoferrin, transferin, lipaz ve esteraz proteinlerini içerir. İnek sütü proteinlerinin %20'sini oluştururlar. Kazein proteinleri ısıya dirençlidir ve antikor yanıtını indüklemeye potansiyeli daha fazladır. Whey proteini ise ısıya duyarlıdır ve 95 C'de 20 dk ısıtıldığında birçoğu denatüre olur.

İnek sütü alerjen proteinleri, spesifik aminoasitlerine göre sekansiyel (lineer) veya konformasyonel epitopları ile alerjik yanıt oluştururlar. Sekansiyel (lineer) epitoplar; 8-15 amino asit dizisinden oluşan polipeptit yapılarıdır. Özellikle kazein ve serum albüminde bulunan lineer epitoplar İSPA'nın düzelmemesi ile ilişkilidir. Konformasyonel epitoplar; farklı bölgelerdeki polipeptit zincirlerinin katlanması sonucu oluşan üç boyutlu yapılarıdır.

Whey proteinleri β -laktoglobulin, α -laktoalbumin, laktoferrin, peynir altı suyu proteinleri konformasyonel epitoplar içerir. İleri derece ısı veya fırınlanma ile konformasyonel epitoplarda değişiklikler, agregat oluşumuna neden olarak alerjenitede azalmaya neden olur. Süt alerjisi olan çocukların yaklaşık %75'i

yüksek ısı ile muamele edilmiş, fırınlanmış ürünleri tolere edebilir. Fırınlanmış süt ürünlerine reaksiyon gösteren İSPA'lı olgular ağır fenotip grubunu oluştururlar. Bu grupta anafilaksi geçirme ihtimali ve süt alerjisinin devamlılığı daha muhtemeldir.

İmmünblot tekniği ile inek, keçi ve koyun süt proteinleri arasında yüksek homolojiden kaynaklanan çapraz reaktivite gösterilmiştir. Oral besin provakasyon çalışmalarında inek sütü alerjisi olan çocukların %90'ının keçi sütüne de alerjisi olduğu görülmüştür. Bu nedenle inek sütüyle reaksiyonu olan hastalar keçi ve koyun sütünden uzak durmalıdır. Bovin serum albumin süt ve et alerjisinde önemli bir alerjendir. İnek, koyun, geyik eti ile bovin serum albumin proteinleri çapraz reaksiyon verebilir. Dana eti alerjisinde bovin serum albumin majör alerjen olmasına rağmen, inek sütü protein alerjisi olan hastaların yalnızca %3,8'inde bovin serum albumin spesifik IgE pozitif bulunur.

Klinik Bulgular

İnek sütü alerjisinde klinik olarak ani, hayatı tehdit edici reaksiyonlardan kronik, uzun sürede gelişen durumlara kadar çok farklı olabilen reaksiyonlar görülebilir. Reaksiyonlar IgE aracılı, non-IgE aracılı ve her ikisinin birlikte görüldüğü alerjik reaksiyonlar şeklinde karşımıza çıkar (Tablo I).

Tablo I. İnek sütü alerjisinde oluş mekanizmasına göre klinik bulgular

	IgE Aracılı (akut başlangıç)	Non IgE Aracılı (Geç başlangıç-kronik)	Mikst Tip
Deri	Ürtiker/ Anjioödem <i>Flushing</i> Kontakt ürtiker	Alerjik kontakt dermatit Dermatititis herpetiformis	Atopik dermatit
Gastrointestinal Sistem (GİS)	Oral alerji sendromu Gastrointestinal anafilaksi Besin ve egzersiz ile indüklenen anafilaksi	Besin proteini ile indüklenen proktokolit Besin proteini ile indüklenen enterokolit	Alerjik eozinofilik özofajit Alerjik Eozinofilik gastroenterit
Solunum sistemi	Astım Rinit	Heiner sendromu	Astım
Multisistemik	Anafilaksi		

IgE aracılı reaksiyonlar

Reaksiyonlar inek sütü alerjisi alındıktan sonra birkaç dakika ile iki saat arasında değişen sürede ortaya çıkar. Bu reaksiyonlar deri, orofaringeal, üst ve alt solunum yolu, gastrointestinal sistem ve/veya kardiyovasküler belirti ve semptomlarla ortaya çıkabilir. Reaksiyonlar hafiften hayatı tehdit eden anafilaksiye kadar değişebilir. Literatür verileri incelendiğinde İSPA'da en çok etkilenen organın deri olduğu görülmektedir, bunu gastrointestinal sistem ve solunum sistemi takip eder. Deri bulgularına %70-75, gastrointestinal bulgularına %13-34 ve solunum sistemi bulgularına %1-8 oranlarında rastlanır ve anafilaksi %1-4 oranında görülür. Deri bulguları içerisinde en sık görülenler ürtiker ve anjiödemdir. Gastrointestinal sistemde inek sütü proteini alımı sonrası ani kusma en sık görülen bulgudur. Gastrointestinal sistem bulgularının özgün olmaması tanıda güçlüklerle yol açmaktadır.

Akut solunum semptomları IgE aracılı oluşurken, kronik semptomlar hem IgE hem non-IgE aracılı oluşabilir. Akut rinokonjunktivit başlangıç semptomu olabilir. İnspiratuar stridor, glottik ödem veya bronkospazma bağlı solunum sıkıntısı oluşabilir. Alt solunum yolu semptomları nadir görülür ancak ölümcül reaksiyonlar ile ilişkilidir. Anafilaksi inek sütü proteini alımı sonrası görülen en ciddi IgE aracılı reaksiyondur. Anafilaksi mast hücrelerinden yaygın mediyatör salınımı, akut başlangıçlı deri, solunum sistemi ve gastrointestinal sistem semptomlarının yanı sıra hipotansiyon, kardiyak kollaps ve aritmi gibi kardiyovasküler semptomlara da neden olabilir. Besin ilişkili egzersizle tetiklenen anafilaksi, sorumlu besinin tüketiminden sonraki 2-4 saat içinde egzersiz yapıldığında gelişir. Besin ilişkili egzersize bağlı anafilakside inek sütü nadir bir nedendir .

Non-IgE aracılı besin alerjileri

Non-IgE aracılı besin alerjileri gastrointestinal sistemi (besin proteini ilişkili enterokolit, besin proteini ilişkili proktokolit, besin proteininin tetiklediği enteropati, çölyak hastalığı ve inek sütü alerjisinin tetiklediği demir eksikliği anemisi), deriyi (dermatitis herpetiformis, besinlere bağlı kontakt dermatit) ve akciğerleri (Heiner sendromu) etkileyebilen geniş spektruma sahip hastalıklardır.

Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPİAP) tanısı hayatın ilk birkaç ayında sağlıklı bebeklerde dışkıda kan görülmesiyle karakterizedir. Olguların %60'a yakını sadece anne sütü ile beslenen bebeklerdir. En sık saptanan tetikleyici besin inek sütüdür. Ülkemizde proktokolitin birincil nedeni inek sütü olarak bildirilmiştir. Anne sütü alan bebeklerde daha geç başlangıçlı ve daha hafif seyirlidir. Hipoalerjenik, yoğun hidrolize mama ile beslenen çocuklarda neredeyse hiç görülmez. Kan kaybı genellikle hafiftir ama bazen anemiye neden olabilir. Bunun yanında hipoalbuminemi, periferik kanda eozinofili ve serum IgE yüksekliği gelişebilir. Lökositoz görülmez. Besin proteini ilişkili alerjik proktokolitte dışkı köpüklü ve kanla karışıktır, bebekler sağlıklı görünümündedir, büyüme geriliği eşlik etmez fakat aralıklı kusma, zorlu dışkılama, şişkinlik ve karın ağrısı olabilir. Anne sütü alan infantlarda inek sütünün annenin diyetinden çıkarılması da semptomların kademeli olarak düzelmesini sağlar. Anne sütü almayanlarda ise ileri hidrolize mamaya sıklıkla cevap alınır.

Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu (BPİES) çoğunlukla infantlarda kusma, ishal ve daha az sıklıkla letarjinin eşlik ettiği bir besin alerjisidir. Solunum sistemi ve deri bulguları eşlik etmez. Besinler içinde en sık inek sütü sorumludur. Semptomlar çoğunlukla bir yaş altında başlar fakat inek sütü, soya veya katı gıdalara geç maruz kalan hastalarda daha ileri yaşta da başlayabilir. Akut veya kronik seyredebilir. Akut BPİES daha sıktır, besin alımından 1-4 saat sonra, solukluk, letarji ve tekrarlayan kusmalar görülür. İshal çoğunlukla altı aylıktan küçük bebeklerde gözlenir. Kronik BPİES özellikle dört aylıktan küçük ve düzenli olarak inek sütü veya formula mama tüketen infantlarda görülür. Kan ve mukusun eşlik ettiği sulu ishal, kilo kaybı, abdominal distansiyon ve letarji en sık görülen bulgulardır. İnek sütü ve formula mama alımı devam ettirildiğinde acil tedavi gerektiren dehidratasyon gelişebilir. Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu tanısı hikaye, klinik bulgular ve ayırıcı tanıların dışlanması ile konulur. Kusma majör kriterdir. Besin eliminasyonu ile semptomlar düzelir. Uzun süreli maruziyet ise abdominal distansiyon, kanlı ishal, büyüme geriliği ve anemiye yol açabilir. Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu genellikle 2-5 yaş civarında düzelir. İnek sütünün eliminasyonu, reaksiyon geliştiğinde acil müdahale edilmesi ve tolerans gelişimi için takip gereklidir.

Besin proteini ilişkili enteropatide infantlar hayatın ilk aylarında ishal, yağlı dışkılama ve kilo kaybı ile baş vurur. Kusma, abdominal distansiyon ve ma-

laksorbsiyon gibi semptomlar görülebilir. Anemi, ödem ve hipoproteinemiye yol açabilir. Erken yaşta infantlarda inek sütü duyarlılığı en sık neden olarak bildirilmiştir.

Besin ilişkili pulmoner hemosiderozis (Heiner sendromu) tekrarlayan pnömoni, hemoptizi, dispne, demir eksikliği anemisi, hemosiderozis ve büyüme geriliği ile seyreden IgE aracılı olmayan nadir görülen bir sendromdur. Başta inek sütü olmak üzere çeşitli besinlere karşı gelişen bir hipersensitivite reaksiyonudur. Akciğerde diffüz alveolar hemoraji, pulmoner hemosiderozis ve fibrozis gelişir, akciğer grafisinde alveolar opasitelere neden olur.

Mikst (IgE-hücreli aracılı)

Eozinofilik özofajit infantil dönemden adolesan döneme kadar görülebilir. Erkeklerde daha sıktır. Aralıklı kusma, besin reddi, karın ağrısı, yutma güçlüğü, irritabilite ve uyku bozukluğu gibi gastroözofageal reflü bulguları ile seyreder ve reflü tedavisine cevap vermez. Tanı ayrıntılı öykü ve özofagus biyopsisinde her büyük büyütme alanında 15 üzerinde eozinofilin görülmesi ile konur. Tedavide semptomların ve fibrozis, striktür gibi uzun dönem komplikasyonların gelişiminin önlenmesi için inflamasyonun baskılanması amaçlanır. Sorumlu besinler arasında en sık inek sütü, yumurta, buğday, soya, yer fıstığı ve kuruyemişler vardır. Spesifik bir tedavisi yoktur. Alerjen besinlerin eliminasyonu ve topikal steroidlerin kullanımı tedavide ilk basamaklardır. Gerçekli olgularda özofageal dilatasyon uygulanabilir. Eliminasyon diyeti yapılan hastalar nutrisyonel eksiklik açısından diyetisyen gözetiminde yakın takip edilmelidirler. Tanıda gecikme, eozinofilik özofajitin en ciddi bulgusu olan özofageal striktür gelişimine neden olabilir.

Eozinofilik gastroenterit her yaşta görülebilir. Başta kilo kaybı olmak üzere, büyüme geriliği ve eozinofilik özofajitin diğer bulguları eşlik edebilir. Protein kaybettiren enteropatisi belirgin olan infantlarda hipoalbuminemiye ikincil yaygın ödem gelişebilir. Tanı için gastrointestinal bulguların olması, biyopside gastrointestinal eozinofilinin gösterilmesi ve dokuda eozinofili yapan diğer nedenlerin dışlanmış olması gerekir.

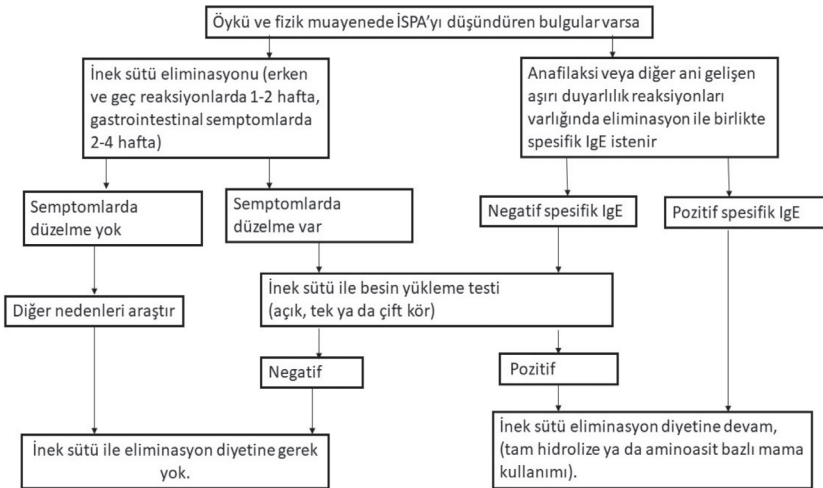
Atopik dermatit şiddetli kaşıntı ile karakterize, kronik, tekrarlayıcı inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Erken infantil dönemde başlar. Orta ağır atopik dermatiti

olan hastaların en az %35'inde besin alerjisi vardır. İnfanitl dönemde başlayan ve şiddetli seyreden atopik dermatite besin alerjisinin eşlik ediyor olma olasılığı oldukça yüksektir. Atopik dermatit ile en sık ilişkili besinler süt ve yumurtadır.

Tanı

İnek sütü alerjisi tanısında ilk ve en önemli basamaklar ayrıntılı anamnez ve fizik muayenedir. Besinin alımı ile reaksiyon arası geçen süre, semptomların başlangıç yaşı, sıklığı, reaksiyonu tetikleyen inek sütü miktarı ve niteliği, tetikleyici faktörler (egzersiz, enfeksiyon, stres v.b) ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır.

İnek sütü alerjisi düşünüldüğünde klinik öyküden sonra süt spesifik IgE, deri prik testleri (DPT), deri yama (*patch*) testleri, oral besin yükleme testleri yapılabilir. Oral besin yükleme testi tanıda altın standarttır. Deri prik testi ve besin spesifik IgE antikorları, IgE aracılı besin alerjisini göstermede yararlıdır. IgE aracılı olmayan besin alerjisinin tanısı için değeri kanıtlanmış bir laboratuvar testi yoktur. Doğru tanı için hem besin yükleme testi hem de eliminasyon diyetinden yararlanılır. Besin eliminasyonu sonrası semptomlar düzelmiyorsa, klinik tablodan besin alerjisinin sorumlu olma ihtimali çok düşüktür. İnek sütü protein alerjisi şüphesi olan çocukta uygulanan algoritma Şekil II'de gösterilmiştir.



Şekil II. İnek sütü protein alerjisi şüphesi olan çocukta uygulanan algoritma

İnek sütü alerjisinde doğru teşhis koymak önemlidir. Çünkü yanlış tanı sonucu uygulanan eliminasyon diyeti hastanın büyüme gelişmesini olumsuz etkileyip ve hasta ve ailesinin yaşam kalitesini bozabilir.

Deri prik testi (DPT)

Deri prik testi IgE aracılı mekanizmalarla ortaya çıkan besin alerjilerinde duyarlanmayı gösteren hızlı, etkili ve düşük maliyetli bir tanı yöntemidir. Ancak DPT besin alerjisi tanısında tek başına yeterli değildir.

Deri prik testi ticari ekstratlarla ve taze inek sütü (*prick to prick test*) ile yapılmaktadır. İnek sütü ile negatif kontrole göre 3 milimetre ve üzeri boyutta fazla endürasyon olması pozitif sonuç anlamına gelir. Ölçülen çap arttıkça reaksiyon ihtimali ve şiddeti de artmaktadır. Oluşan endürasyonun iki yaştan küçük çocuklarda 6 mm ve üzeri, büyük çocuklarda ise 8 mm ve üzeri olması %95 pozitif prediktif değer ile inek sütü alerjisi tanısı koydurur.

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

Spesifik serum IgE düzeyi

İnek sütü spesifik IgE (sIgE) ölçümü IgE aracılı süt alerjisi tanısında önemli olmakla birlikte tanı koymak için tek başına yeterli değildir. İnek sütü alerjine karşı oluşmuş serum IgE antikor düzeyi immunoassay yöntemleri ile ölçülür. Bu test süt ve/veya süt fraksiyonlarına duyarlanmayı belirlemede kullanılır. Süt spesifik IgE'nin 0,35kU/L'den yüksek olması duyarlanmayı gösterir, ancak besin alerjisi tanısı koydurmaz.

Süt spesifik IgE düzeyi arttıkça klinik reaksiyon görülme ihtimali ve şiddeti genellikle artar. Bununla birlikte, düşük sIgE düzeylerinde ağır klinik reaksiyonlar gözlenebilirken yüksek sIgE düzeylerinde daha hafif klinik reaksiyonlar gözlenebilir veya hiç reaksiyon gözlenmeyebilir. Ayrıca total serum IgE düzeyi yüksek olan hastalarda yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir. Spesifik IgE düzeyi ölçümü sensitivitesi DPT'ye göre daha düşük bir yöntem olmakla birlikte ağır atopik dermatit, ürtiker, yanık gibi nedenlerle DPT için elverişli

deri bölgesi bulunamayan, belirgin dermografizmi olan, antihistaminik kullanım öyküsü olan ve bu nedenle DPT yapılamayan hastalarda ilk tercih olarak kullanılabilir.

Pozitif çıkan sonuçların mutlaka klinik ile korelasyonu gerekmektedir. Yavuz ve arkadaşları tarafından ülkemizde yapılan bir çalışmada inek sütü alerjisi olan bir yaşından küçük bir hastada inek sütü sIgE düzeyinin 2,8 kU/L olması ile besin yükleme testinin %95 olasılıkla pozitif sonuçlanacağını öngörülmüşken, üç yaşındaki bir hasta için bu değerin 11,7 kU/L olduğu belirlenmiştir.

Yama (patch) testi

Süt ile yama testiyle alerjene karşı gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonları değerlendirildiği için yama testi IgE aracılı olmayan veya mikst tipte besin alerjisini belirlemede kullanılabilir. Kılavuzlarda eozinofilik özofajitte sorumlu besinin bulunmasına katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Ticari solüsyonlar veya doğal gıda (doğrudan süt) ile yapılabilir, tercihen sırt bölgesine uygulanır. Test 48-72. saatler arasındaki ve 96. saatteki cilt reaksiyonu değerlendirilerek yorumlanır. Besin alerjisi tanısında bu testler zaman alıcı olması, özgün olmaması ve sonucun değerlendirilmesi ile ilgili standartların olmaması nedeniyle rutin olarak kullanılmamaktadır.

Bileşene dayalı moleküler tanı (BDT, "Component Resolved Diagnosis")

Son yıllarda, moleküler bileşene dayalı tanı testleri diğer besin alerjileri gibi İSPA için de kullanıma girmiştir. Bileşene dayalı moleküler tanı (BDT) ile inek sütü içindeki farklı protein grupları ayrıştırılarak her bir proteine bağlanan IgE düzeyleri ayrı ayrı ölçülür.

Gerçek duyarlanmayı çapraz reaksiyona bağlı olan duyarlanmadan ayırmada, besin provokasyon testi ihtiyacını tespit etmede ve spesifik immunoterapi için tetikleyici ajanların ve hasta adaylarının tanımlanmasında BDT'den faydalanılabilir. Süt alerjisinde takipte prognostik önemi olan diğer süt fraksiyonlarına da bakılır. İzlem esnasında kazein ve beta-laktoglobulin sIgE düzeylerinin düşmesi toleransla ilişkili olabilir. Sütteki kazein ısıya dayanıklıdır ve yüksek ısıya rağmen alerjenitesini korur. Kazein ve beta laktoglobulin sIgE düzeylerinin yüksek olması fırınlanmış süte karşı reaksiyon geliştirme olasılığı ve persistan süt alerjisi ile ilişkili iken kazein ve beta laktoglobulin sIgE düzeylerinin düşük bulunması fırınlanmış süt ürünlerinin tolere edebileceğini gösterir.

Oral besin yükleme testi (BYT)

Besin alerjisinde en önemli tanı yöntemlerinden biridir. Çift kör (hasta da doktor da verilen besinin içeriğini bilmez) plasebo kontrollü BYT altın standarttır. İnek sütü diğer alerjenik besinlere kıyasla akıcı nitelikte olması, ısıtma, mayalama gibi işlemler sonrasında alerjenitesinin azalması özellikleri ile ayrıcalıklı bir yere sahiptir. Sütü tolere edemeyen bazı çocuklar fırınlanmış süt ürünlerini sorunsuzca tüketebilmektedir. Alerjik reaksiyonlara besin içindeki protein neden olduğundan, her basamakta verilen besinin içerdiği süt proteini miktarı hesaplanır. Türkiye Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanında 100 ml sütte 3,17 gr süt proteini, pastörize sütte ise 2,82 g süt proteini olduğu belirtilmektedir. Besin yükleme testi deneyimli hekimler tarafından anafilaksi önlemlerinin alındığı merkezlerde yapılmalıdır. Besin alerjisinin türü (IgE veya non-IgE aracılı oluşu) ve daha önce oluşan reaksiyonun şiddetine göre BYT planlanır.

IgE aracılı besin alerjilerinde, teste reaksiyon gelişme ihtimali en düşük olan dozdan başlanır. Test başlangıç dozu total dozun %0,1-1'i kadar olmalıdır. Daha sonra her 15-30 dakikada bir doz arttırılarak toplam 6-8 basamak içinde total doza ulaşılır. Test süresince verilen toplam dozun hastanın günlük alması gereken miktar kadar olmasına dikkat edilir.

IgE aracılı olmayan besin alerjilerinde de ciddi reaksiyonlar gözlenebileceği unutulmamalıdır. BPİES provokasyon testi sırasında sıklıkla kusma, daha nadir olarak da ishal ile sıvı kaybına bağlı olarak hipovolemik şok riski olması nedeniyle hidrasyon için gerekli malzemeler hazırlanmalıdır. Teste başlamadan önce hasta tartılır ve damar yolu açılır. Toplamda verilecek olan protein miktarı 0,06-0,6 gr/kg olarak hesaplanıp üç eşit parçaya ayrılır ve hastaya 45 dakika aralıklarla verilir. Hasta provokasyon tamamlandıktan sonra 4-6 saat kadar izlenir.

Provokasyon öncesi, antihistaminikler ve beta adrenerjik blokörler gibi provokasyon sırasında gözlenebilecek semptomları baskılayan veya anafilaksi tedavisinde kullanılan ilaçların etkilerini düşüren ilaçlar kesilmelidir. Test sırasında hasta tarafından ifade edilen ve/veya objektif olarak gözlenen semptom ve bulgular kayıt edilir. Testi yapan doktorun kararı ile test sonucu pozitif olarak değerlendirilerek test sonlandırılabilir, test hasta tarafından sorun bildirilmeden tamamlanırsa, hastada doktorun tespit ettiği objektif bir bulgu yok ise sonuç negatif kabul edilir. Test sonucunun negatif olması hastanın ilgili

besine alerjisi olmadığını veya tolerans geliştirdiğini gösterir. Süt ile deri testleri ve süt sIgE testi negatif olsa bile, öykü kuvvetli ise yine de yükleme testi yapılmalıdır.

Endoskopi

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

Eliminasyon diyeti (İnek sütü proteininin tanı amacıyla diyetten çıkarılması)

Eliminasyon diyeti ile alerjen olduğundan şüphe edilen veya alerjen olduğu gösterilmiş besin ve bu besinleri içeren diğer tüketim biçimleri hastanın diyetinden çıkarılarak semptom takibi yapılır. İnek sütü eliminasyon diyeti ile semptomlar azalıyor veya kayboluyorsa inek sütünün alerjik reaksiyondan sorumlu olduğu düşünülür. Bu nedenle hem tanı hem de tedavi sürecine yardımcı bir yöntem olduğu ifade edilebilir.

Eliminasyon diyetinin süresi bulgulara bağlıdır. Uygun değerlendirme için inek sütü proteinsiz diyetin hızlı (iki saat içinde) klinik reaksiyonları olan çocuklarda 3-5 gün, gecikmiş klinik reaksiyonları (gaitada kan, atopik dermatit alevlenmesi) olanlarda 1-2 hafta, kronik gastrointestinal reaksiyonları olanlarda ise 2-4 hafta sürdürülmesi gerekir. Deri testleri ve spesifik IgE testi negatif olsa bile öykü destekliyse tanısal amaçlı olarak inek sütü proteini (inek sütü ve yoğurt, peynir, tereyağı vb., Tablo II) gibi inek sütü içeren besinler çocuğun, çocuk anne sütü alıyorsa annenin diyetinden bir süreliğine çıkarılmalıdır.

Tablo II. İnek sütü proteini içerebilen besinler

Süt	Yoğurt	Tereyağı	Margarin	Labne
Ayran	Dondurma	Kefir	Peynir	Peynir altı suyu
Çökelek	Kaymak	Lor peyniri	Süzme peynir	Kaşar peyniri
Tulum peyniri	Krema	Bisküvi	Gofret	Kraker
Beşamel sos	Muhallebi	Sütlaç	Sahlep	Krem şanti
Süt tozu	Milkshake	Kek, muffin	Boza	Süt protein hidrolizat
Kazein	Kazein hidrolizat	Kazeinat	Laktalbumin	Laktalbumin fosfat
Laktitol monohidrat	Laktoferrin	Laktoz	Galaktoz	Laktuloz
Diasetil	Rekaldent	Tarhana	Rennet kazein	Whey

Eliminasyon diyeti ile klinik bulgularda düzelme olmazsa İSPA tanısından uzaklaşılmalı ve diğer hastalıklar düşünülmelidir. Süt eliminasyonu ile klinik bulgular önemli derecede gerilerse, bir kontraendikasyon yok ise İSPA tanısı oral provokasyon testi ile desteklenmelidir (Şekil III).

Tedavi ve İzlem

Akut tedavi

İnek sütü protein alerjisi olan çocuklarda kazara alımlara bağlı anafilaksi ya da hipersensitivite reaksiyonları gelişebilir. Klinik bulgulara göre semptomatik tedavi yapılır. Özellikle de kreşe veya okula başladıktan sonra kazara alımlara bağlı anafilaksi gibi hayatı tehdit eden reaksiyonlar gelişebilme riski nedeniyle hasta ve ailesi, hastanın bakıcı ve öğretmenleri süt proteini içeren gıdalar ve gıda etiketi okuma konusunda bilgilendirilmeli ve her hasta için kişisel acil eylem planı hazırlanmalıdır. Ciddi reaksiyon riski olan hasta zamanında tanımlanmalıdır.

Geçirilmiş anafilaksi öyküsü, alerjiye ek astım varlığı, egzersizle tetiklenen besine bağlı anafilaksi öyküsü varlığı, nonsteroid antienflamatuar ilaç alerjisi öyküsü, mastositoz varlığı inek sütü alerjisi olan hastalarda riskli grubu oluşturmaktadır. IgE ilişkili süt alerjisi olan ve/veya süt alerjisi alımı sonrası anafilaksi öyküsü olan riskli hastalara mutlaka adrenalin otoenjektörü reçete edilmelidir. Anafilaksi durumunda hemen adrenalin uygulanmalıdır. Acil eylem planında havayolu-solunum-dolaşım bulguları hızlıca gözden geçirildikten sonra 0,01 mg/kg/doz (1:1.000'lik konsantrasyonda) adrenalin uygun anterolateral kısmından kas içine yapılır. Semptomları ve kan basıncını düzeltene kadar 5-15 dakikada bir yinelenir. Adrenalin uygulaması sonrası, rezidüel semptomlar için parenteral sıvı, kortikosteroid tedavisi, kaşıntı veya ürtiker için bir H1 antihistaminik (örn: setirizin) ve bronkospazm için inhaler salbutamol tedavileri verilir.

İnek sütü protein alerjisinde uzun dönem yönetim

Besin hipersensitivite reaksiyonlarının onaylanmış tek tedavisi eliminasyon diyeti uygulanmasıdır. İnek sütü protein alerjisi tanısı konulmasından sonra uzun dönem yönetimde eliminasyon diyeti, destek tedavisi, büyüme ve ge-

lişmenin takibi yer alır. Tedavide esas inek sütü proteininden tamamen kaçınmaktır.

Hastanın yaş grubu ve alması gereken günlük kalori miktarı göz önünde bulundurularak aileye ve hastaya beslenme eğitimi verilmelidir. İnek sütü proteinlerini içeren, tüketilmemesi gereken besinler ve alternatif olarak kullanılabilir gıdalarla ilgili bilgilendirme yapılmalıdır (Tablo II ve III).

Tablo III. Alternatif besin kaynakları

Besin Ögesi	Alternatif Kaynaklar
Protein	Et, balık, kümes hayvanları, yumurta soya ürünleri, fıstık, diğer baklagiller, yağlı tohumlar
Yağ	Bitkisel yağlar, avokado, et, balık, kümes hayvanları, fıstık, tohumlar
A vitamini	Karaciğer, yumurta sarısı, koyu yeşil yapraklı sebze, turuncu meyve ve sebzeler
Pantotenik Asit	Et, sebze, yumurta, kepekli tahıllar, baklagiller, balık
B12 vitamini	Et, balık, kümes hayvanları, yumurta, zenginleştirilmiş içecekler
Riboflavin	Koyu yeşil yapraklı sebzeler, zenginleştirilmiş ve tam tahıl ürünleri
Kalsiyum	Soya, pirinç, badem, yulaf gibi zenginleştirilmiş içecekler, badem, brokoli

Süt alerjenlerine zamanla tolerans gelişebileceğinden bu hastaların alerji uzmanları tarafından periyodik olarak değerlendirilmeleri gerekir. Süt alerjisi olan çocukların bir kısmı bu besinlerin fırınlanmış şekillerini sorunsuzca tüketebilmektedir. Fırınlanmış şekillerinin düzenli tüketimi, tolerans gelişimini hızlandırabilmektedir.

Besin alerjisi olan hastaların besinleri hangi formda (mayalanmış, fırınlanmış gibi) ve ne kadar tüketeceği alerji uzmanlarınca değerlendirilerek belirlenmelidir. İSPA’da tolerans gelişimine göre takipte belirli aralıklarla uygulanan süt merdiveni Tablo IV’te gösterilmiştir.

Tedavide hastanın büyüme ve gelişmesinin takibi planlanmalıdır. Hastaların günlük yaşa uygun kalsiyum ihtiyacı sağlanmalıdır (Tablo V). Protein yapısındaki benzerlikten dolayı %85-90 çapraz reaksiyon riski nedeniyle keçi ve koyun sütü kullanımından kaçınılmalıdır.

Tablo IV. İnek sütü ürünleri merdiveni

1. basamak	2. basamak	3. basamak	4. basamak
Fırınlanmış inek sütü ürünleri (30 dk, 180-200 °C)	Fırınlanmış inek sütü ürünleri (30 dk, 180-200 °C) Tereyağı	Kısa süre fırınlanmış/ pişirilmiş/fermente edilmiş	Piştirilmemiş veya fermente edilmemiş/ pastörize edilmiş
Biskivi, kek, kurabiye, çörek, bökrek gibi ürünlerin içine az miktarda süt veya yoğurt konulması (her porsiyonda süt protein miktarı < 1 gr)	Bisküvi, kek, kurabiye, çörek, bökrek, gibi ürünlerin içine süt ve/veya yoğurt ve/veya peynir ve/veya tereyağı konulması	Yayla çorbası (yoğurtlu çorba) pizza (peynirli), puding	Yağlı peynirler, kaşar ve diğerleri
	Tereyağı	Yoğurt	Dondurma, mus, sütlü krema (pişmemiş ve fermente edilmemiş süt ürünleri)
		Yağsız yumuşak peynir, labne peynir, yağsız beyaz peynir, sütlü çikolata	İnek sütü

Tedavide hastanın büyüme ve gelişmesinin takibi planlanmalıdır. Hastaların günlük yaşa uygun kalsiyum ihtiyacı sağlanmalıdır (Tablo V). Protein yapısındaki benzerlikten dolayı %85-90 çapraz reaksiyon riski nedeniyle keçi ve koyun sütü kullanımından kaçınılmalıdır.

Tablo V. Yaşa uygun günlük alınması gereken kalsiyum miktarı

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

Anne sütü alan bebekte klinik reaksiyonların annenin inek sütü alımı ile ilişkisi gösterilmişse, annenin diyetinden süt ve süt ürünleri çıkarılmalıdır. Anne sütüne devam edilmelidir. Anneye günlük 1 gr/gün kalsiyum desteği verilme-
lidir. Anne sütü almayan veya anne sütü yetersiz olan bebeklerde inek sütü proteini içermeyen mamaların kullanımı önerilmektedir (Tablo VI).

Tablo VI. İnek sütü protein alerjisindeki klinik bulgularda mamaların kullanımı

Klinik tablo	1.seçenek	2.seçenek	3.seçenek
Anafilaksi	AAF*	eHF**	SF***
Akut GI alerji	eHF	AAF/SF	
Besin protein ilişkili enterokolit sendromu	AAF	eHF	
Atopik dermatit	eHF	AAF/SF	
Alerjik eozinofilik özofajit	AAF		
İnek sütü protein ilişkili enteropati	eHF	AAF	
İnek sütü protein ilişkili gastroenterit ve proktokolit	eHF	AAF	
Heiner sendromu	AAF	SF	eHF

*AAF: aminoasit bazlı mama, **eHF: tam (ileri) hidrolize mama, ***SF: soya bazlı mama

İnek Sütü Protein Alerjisi Yönetiminde Kullanılan Mamalar

Hastanın klinik ve bireysel özelliklerine göre uygun, düşük maliyetli, kolay temin edilebilen, güvenli ve yeterli büyüme ve gelişmeyi sağlayabilecek mamalar kullanılmalıdır. Bu amaçla AAF (Aminoasit bazlı mamalar), yarı hidrolize (kısmi) mamalar (pHF), tam (ileri) hidrolize mamalar (eHF), soya bazlı mamalar ve pirinç bazlı mamalar kullanılmaktadır (Tablo VI). İnek sütü protein alerjisinde ilk seçenek olarak eHF ve AAF'ler önerilmektedir. Aminoasit bazlı mamalar (AAF) non-alerjiktir, içerikleri %100 serbest aminoasittir. Aminoasit bazlı mamalar eHF'lere göre daha az reaksiyona neden olur fakat tatları daha kötüdür ve daha pahalıdır. İleri derecede hidrolize formulaların tadları genellikle iyi tolere edilir.

Kısmi hidrolize mamalar inek sütü alerjisi tedavisinde önerilmemektedir. Soya bazlı formulalar ise içerdikleri fitoproteinlerin östrojenik etki gösterme

riski nedeniyle ilk altı ayda önerilmezler. Tadları güzel ve ucuzdur. Özel durumlarda üçüncü seçenek olarak altı aydan sonra kullanılır.

Alerjen İmmünoterapi

İnek sütü oral immunoterapi, son birkaç yıl içinde üzerinde birçok çalışma yapılan ve etkinliği giderek kanıtlanan, İSPA'da umut vadeden bir tedavi yöntemidir. Tedavi rejimi kademeli doz artımı ile sürekli süt alımının sağlanmasından ibarettir. Oral immünoterapiye tolere edilebilen düşük dozdaki inek sütünün oral olarak verilmesiyle başlanır, haftalık doz artırımları şeklinde, günlük alması gerekli süt miktarına ulaşıncaya kadar devam edilir, sonrasında hastanın tolere ettiği bu süt miktarı günlük olarak tüketilir. Böylece klinik tolerans geliştirilerek alerjen besinin reaksiyon gelişmeksizin tüketimine olanak sağlanır. Oral toleransın devamı için düzenli süt alımı şarttır; aksi halde tolerans azalabilir veya kaybolabilir.

İmmünoterapi T regülatuar hücreler başta olmak üzere T ve B hücre yanıtı ile diğer hücreleri de içeren kompleks bir desensitizasyon sürecidir. Oral immünoterapi daha ileri yaşlarda (4-5 yaş) inek sütü alerjisi devam eden hastalarda önerilir ve eğitimli personel ve alerji uzmanı tarafından deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır. Bu tedavi yönteminin yan etkileri ve zaman alıcı uzun takip süresi kısıtlayıcı özellikleridir. Bazı hastalarda alerjik reaksiyonlar nedeniyle tam idame doza geçilemeyebilir ve çok nadir olmakla birlikte takipte bazı hastalarda eozinofilik özofajit gelişebilmektedir.

Sublingual, epikutanöz, subkutanöz immünoterapi ise diğer alerjen spesifik tedaviler olup etkinlik ve güvenlikleri için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Prognoz

İnek sütü protein alerjisinde yaş arttıkça tolerans gelişebilmektedir. Bu nedenle hastaların düzenli aralıklarla tolerans gelişimi açısından da değerlendirilmesi gerekmektedir. IgE aracılı İSPA'lı çocukların büyük çoğunluğu üç yaşına kadar tolerans geliştirir. Hastaların %50'sinde bir yaşına, %75'inde üç yaşına, %90'ında altı yaşına kadar tolerans gelişir. Tolerans gelişimini etkileyen

olumsuz faktörler; pozitif aile öyküsü, astım birlikteliği, ağır klinik bulguların olması, başlangıçta yüksek süt sIgE değeri ve deri testinde endürasyon çapının geniş olmasıdır.

Eliminasyon süresi çocuğun yakınmalarının ciddiyetine, geçirilmiş anafilaksi öyküsüne ve detaylı alerji testlerine göre değişir. En az altı ay veya 6-9. aya kadar eliminasyona devam edilmelidir. Ciddi ani IgE ilişkili reaksiyonlarda eliminasyon süresi 12-18. aya kadar uzatılabilir. Non-IgE aracılı reaksiyonları olan hastalarda IgE aracılı olan hastalara göre toleransın daha erken görüldüğü bildirilmiştir. Daha hafif seyreden form olan alerjik proktokolit sıklıkla 10-12 ay civarında düzelirken, daha ağır bulguları olan besin proteinine bağlı enterokolit sendromunun sıklıkla 2-5 yaş civarında düzeldiği bildirilmektedir.

Korunma Önlemleri

Önceleri alerjik besinlerin diyetle eklenmemesi ya da geç eklenmesinin besin alerjisini engellediği düşünülmüşse de günümüzde bu düşünce kabul edilmektedir. Gebelik ve emzirme döneminde annenin diyetini kısıtlamanın veya atopik aileye sahip çocuklarda alerjenik gıdaların diyetle geç eklenmesinin alerji gelişimini engellediği gösterilememiştir. Besin eliminasyon diyetinde probiyotikler ve prebiyotiklerin kullanımının tolerans gelişimine katkısı konusunda kanıtlar yetersizdir. Hayatın ilk 4-6 ayında anne sütü ile beslenme, her çocukta hem anne hem de bebek için mutlak yarar sağlaması nedeniyle önerilmelidir. Anne sütü ile beslenmeyen bebeklerde hidrolize mama kullanımı ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Kesin bir sonuca varmak için mevcut araştırmaların sonuçlanmasına ve yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1):18-292.
2. Altıntaş DU. İnek Sütü Allerjisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Allergy & Asthma.* 2003;5(3):164-7.
3. Beretta B, Conti A, Fiocchi A, et al. Antigenic determinants of bovine serum albumin. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001;126(3):188-95.
4. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, 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(7):690-7.
5. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al; NIAID-Sponsored Expert Panel. 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(6):1105-18.
6. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO - ARIA - GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):17.
7. Cetinkaya PG, Kahveci M, Karaatmaca B, et al. Predictors for late tolerance development in food protein-induced allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(1):e11-e18.
8. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, et al. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organ J.* 2016;9(1):35.
9. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1119-28.
10. García-Ara C, Boyano-Martínez T, Díaz-Pena JM, et al. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(1):185-190.
11. Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(5):435-441.
12. Høst A, Halken S, Jacobsen HP, et al. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(s15):23-28.
13. Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(6 Suppl 1):33-37.
14. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832-836.
15. Kansu A, Yüce A, Dalgıç B, et al. Consensus statement on diagnosis, treatment and follow-up of cow's milk protein allergy among infants and children in Turkey. *Turk J Pediatr.* 2016;58(1):1-11.

16. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):448-55.
17. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(2):221-229.
18. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):3-22.
19. Martorell A, Plaza AM, Boné J, et al. Cow's milk protein allergy. A multi-centre study: clinical and epidemiological aspects. *Allergol Immunopathol.* 2006;34(2):46-53.
20. Moissidis I, Chaidaroon D, Vichyanond P, et al. Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome). *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(6):545-552.
21. Mousan G, Kamat D. Cow's Milk Protein Allergy. *Clin Pediatr.* 2016;55(11):1054-1063.
22. Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy.* 2007;62(8):857-871.
23. Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(3):172-184.
24. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):638-646.
25. Roth-Walter F, Berin MC, Arnaboldi P, et al. Pasteurization of milk proteins promotes allergic sensitization by enhancing uptake through Peyer's patches. *Allergy.* 2008;63(7):882-890.
26. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1016-25.e43.
27. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(6):1260-1274.
28. Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2 Suppl):S540-S547.
29. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(5):891-896.
30. Shek LP, Bardina L, Castro R. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. *Allergy.* 2005;60(7):912-919.
31. Sicherer SH, Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2 Suppl Mini-Primer):S470-S475.

32. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):291-308.
33. Vandenplas Y, De Greef E, Devreker T. Treatment of Cow's Milk Protein Allergy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2014;17(1):1-5.
34. Vila L, Beyer K, Järvinen KM, et al. Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(10):1599-1606.
35. Wal JM. Cow's milk allergens. *Allergy*. 1998;53(11):1013-1022.
36. Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, et al. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110(4):284-289.
37. Yilmaz E, Soyer O, Cavkaytar O, et al. Characteristics of children with food protein-induced enterocolitis and allergic proctocolitis [published correction appears in *Allergy Asthma Proc*. 2017 Mar 1;38(2):19]. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(1):54-62.

KURUYEMİŞ ALERJİSİ

Dr. Ayşegül AKARSU*, Dr. Bülent Enis ŞEKEREL**

Kuruyemiş (“tree nut”, TN), botanik olarak, yenmeyen bir sert kabuk ve bir tohumdan oluşan kuru bir meyve olarak tanımlanır. Bununla birlikte, günlük hayatta kuruyemiş terimi genellikle kuru meyveler dahil olmak üzere bir ağaçtan gelen herhangi bir yemişi tarif etmek için kullanılır ve botanik tanımından fazlasını içermektedir. Yaygın olan inanışın aksine yer fıstığı kuruyemiş olarak sınıflandırılmaz ve baklagil ailesine aittir.

Kuruyemiş tüketiminin kolesterol, trigliserit ve açlık kan şekeri düzeylerini düşürmek gibi olumlu kardiyovasküler etkilere sahip olduğunu gösteren araştırmalar kuruyemiş tüketimini teşvik etmiştir. Buna paralel olarak, kuruyemişlerin erişilebilirliği ve tüketimi arttıkça kuruyemiş alerjisi daha yaygın olarak görülmeye başlanmıştır. Grup olarak kuruyemişler, en yaygın görülen sekiz alerjenden biridir ve alerjik reaksiyonları ağır olabilmektedir.

Son yıllarda dünyada kuruyemiş üretimi artmaktadır. Dünya kuruyemiş üretiminde ilk sırayı Amerika Birleşik Devletleri (ABD) (%38) almaktayken, ikinci sırada dünyadaki kuruyemiş mahsülünün %11’ini üreten Türkiye yer almaktadır. Ülkemizde üretilen kuruyemişlerin başında fındık (%78) ve antep fıstığı (%17) gelmektedir. Dünyadaki fındık üretimin %75’i Türkiye’de yapılmaktadır. Antep fıstığı üretiminde ise ülkemiz, ABD ve İran’dan sonra üçüncü sırada (%11) yer almaktadır. Üretime paralel olarak, Türkiye kişi başına fındık tüketiminde dördüncü sırada yer almaktayken, kişi başına antep fıstığı tüketiminde ilk sıradadır. Kültürümüzde yer alan bir çok tatlının, hatta yemeklerin içerisinde fındık ve antep fıstığı başta olmak üzere kuruyemişler sık olarak bulunmaktadır.

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara.

Kuruyemişler, diğer besinler gibi, IgE aracılı, non-IgE aracılı ve mikst tipte alerjik reaksiyona yol açabilmektedir. Ancak non-IgE ve mikst tipte alerjik reaksiyonlar nadir olarak bildirilmiştir. Japonya’da yapılan bir çalışmada sadece anne sütü ile beslenen 3-8 ay arası 92 bebekte, annenin tükettiği besinler ile atopik dermatit alevlenmesi arasında ilişki incelenmiş ve ikinci en sık tetikleyici besin kuruyemişler olarak raporlanmıştır. Ayrıca atopik dermatiti olan bir yaşından küçük 34 hastada yapılan bir çalışmada da fındık komponentlerine (Cor a 9) karşı duyarlanma olduğu bulunmuştur. Eozinofilik gastrointestinal sistem hastalıklarında sorumlu alerjenlerden birinin kuruyemişler olduğu öne sürülmektedir ve bazı yazarlar tarafından tedavide kuruyemişlerin ampirik olarak diyetten eliminasyonu önerilmektedir. Ancak literatürdeki kuruyemiş alerjilerinin büyük çoğunluğunu IgE aracılı reaksiyonlar oluşturmaktadır.

Bu derlemede botanik olarak kuruyemiş (TN) sınıfında olan 9 yemişin (fındık, ceviz, badem, antep fıstığı, kaju, çam fıstığı, pecan cevizi, brezilya fındığı ve macademia fındığı) IgE aracılı reaksiyonları anlatılacaktır. Baklagil grubunda yer alan yer fıstığı “Baklagil Alerjileri” bölümünde ayrıntılı olarak incelenmiştir.

Prevalans

Kuruyemiş alerjisinin yaygınlığını belirlemede çok sayıda kısıtlılık vardır. Prevalans raporları, genellikle objektif ölçümlerden ziyade hasta/hasta yakını tarafından bildirilen alerjiye dayanmaktadır. Buna ek olarak, kuruyemiş alerjisi ile ilgili çalışmalar genellikle oral alerji sendromu olarak bilinen ve hastalarda hafif oral semptomlar dışında çoğunlukla sistemik alerjik reaksiyon görülmeyen polen besin sendromunu (PBS) içermektedir.

Zuidmeer ve arkadaşları tarafından 1990-2006 yılları arasındaki çalışmalara incelendiği bir derlemede toplumda kuruyemişlere karşı herhangi bir reaksiyon geliştirme sıklığının %7,3’e kadar çıktığı raporlanmıştır. Ancak bu çalışmaların çoğunda PBS olan vakalar yer almaktadır. Besin yükleme testi (BYT) kullanılarak kuruyemiş alerjisi tanımlanmış çalışmalar incelendiğinde ise prevalansın %0,1 ile 4,3 arasında değiştiği bulunmuştur.

McWilliam ve arkadaşları tarafından 1996-2014 yılları arasındaki 36 çalışmanın incelendiği bir derlemede ise, BYT ile kesinleşmiş IgE-ilişkili kuruyemiş alerjisi sıklığının %2’den daha az olduğu, bununla birlikte olası kuruyemiş

alerjisi sıklığının %0,05 ile 4,9 arasında değişkenlik gösterdiği raporlanmıştır. PBS'nin de dahil edildiği tahmini prevalans ise çok daha yüksek bulunmuş (%8-11,4) ve Avrupa'da PBS'nin sık olduğu bildirilmiştir. Aynı grup tarafından 2020 yılında yapılan benzer bir derlemede ise kuruyemiş alerjisi sıklığının yaş, bölge ve besin alerjisi tanımına göre değiştiği ve dünyada %1'den az ile %3 arasında değişkenlik gösterdiği raporlanmıştır. Gupta ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ABD'de ebeveynlerin bildirimine göre çocuklarda kuruyemiş alerjisi sıklığı %1,2 olarak bildirilmiştir.

Bölgesel olarak da kuruyemiş alerjisi sıklığı değişkenlik göstermektedir. Avrupa'da 2000-2012 yılları arasındaki verileri inceleyen sistematik bir derlemede hasta/hasta yakını tarafından bildirilen kuruyemiş alerjisi sıklığının (%1,3), BYT ile kesinleşmiş kuruyemiş alerjisinden (%0,5) daha fazla olduğu bildirilmiştir. Avusturalya'da 10-14 yaş arasındaki çocukların dahil edildiği bir çalışmada ise prevalansın %2,3 olduğu raporlanmıştır. Ülkemizde 2013 yılında 11-15 yaş arasındaki yaklaşık 10.000 çocuğun dahil edildiği, okul taraması ile yapılan bir çalışmada besin alerjisi sıklığının %0,15 olduğu, kuruyemiş alerjisi sıklığının ise %0,05 olduğu tespit edilmiştir. Türkiye'de 4 farklı merkezin katıldığı, ebeveynlerin aranarak çocuklarında besin alerjisi varlığının sorgulandığı bir başka çalışmada adölesan yaş grubunda besin alerjisi sıklığının %0,16 olduğu bildirilmiştir.

En sık görülen kuruyemiş alerjisi çeşitliliği bölgelere göre farklılık göstermektedir. Avrupa'da kuruyemiş alerjisine en sık yol açan yemiş fındık olarak bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ceviz ve kaju, Birleşik Krallık'ta ise brezilya fıncığı, badem ve ceviz alerjisi daha sık rapor edilmiştir. Bölümümüzden yapılan bir çalışmada, Avrupa ile benzer şekilde en sık alerjik reaksiyona yol açan kuruyemişin fındık olduğu bulunmuştur. Kahveci ve arkadaşları tarafından, besin alerjisi ve/veya atopik dermatiti olan iki yaş altındaki hastalarda süt ve yumurtadan sonra en sık alerjen fındık olarak raporlanmıştır. Bunu susam, ceviz, kaju ve antep fıstığının izlediği bildirilmiştir. Ülkemizden yeni yayınlanan bir çalışmada 0-1 yaş arasında besin ilişkili anafilaksin en sık ikinci nedeni kuruyemişler olarak bildirilmişken, 1-6 yaş arasında kuruyemişlerin birinci sırada yer aldığı raporlanmıştır. Ülkemizden yapılan çalışmalarda diğer ülkelerden farklı olarak yer fıstığı yerine kuruyemiş alerjisi ön plana çıkmakta ve daha erken yaşlarda görülmektedir.

Klinik

Kuruyemişlerle ortaya çıkan reaksiyonlar ağır olabilmektedir. Besin ilişkili anafilaksi sonucu ölümlerin %70-90'ına yer fıstığı ve kuruyemiş alerjileri neden olmaktadır. Eşlik eden atopik hastalığın (alerjik rinit, astım, egzema) şiddeti, kuruyemişlerle daha ağır reaksiyon gelişmesi ile ilişkilidir. Çetinkaya ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yüksek spesifik IgE düzeyleri ve deri prik testi (DPT) reaksiyonu yanında kadın cinsiyet, serum bazal triptaz düzeyi yüksekliği, eşlik eden yumurta akı alerjisi ve astım varlığı kuruyemişlere bağlı anafilaksi için risk faktörü olarak bildirilmiştir.

Kuruyemişler, PBS'ye de neden olmaktadır. Polen besin sendromu, polenlerde bulunan proteinler ile kuruyemiş, meyve ve sebze gibi yiyeceklerde bulunan benzer yapıdaki proteinler arasında olan çapraz reaksiyon sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu besinlerin tüketimi polen duyarlı bireylerde bölgesel reaksiyonlara yol açabilir. En bilinen örneklerden biri huş ağacı polenine duyarlı kişilerde badem ve fındık tüketimi sonucunda PBS gelişmesidir. Polen besin sendromu semptomları genellikle hafiftir ve orofarinksle sınırlıdır; ağızda kaşıntı, yanma, eritem ve hafif ödem görülebilir. Mide asiti ve gastrik enzimler tarafından bu proteinler parçalandığı için sistemik absorbsiyon ve reaksiyon çok nadirdir.

Kuruyemiş ve yer fıstığı alerjisi olan hastalarda alerjenle kazara karşılaşma sıklığı yüksektir. Yapılan çalışmalarda yaşam boyu alerjenle karşılaşma sıklığı %15 ile %66 arasında bildirilmiştir. Tekrarlayan karşılaşmalarda reaksiyon şiddetinin azaldığını gösteren çalışmaların yanı sıra daha ağır reaksiyon geliştiğini bildiren çalışmalar da vardır.

Kuruyemiş alerjisinde tolerans gelişimi diğer besin alerjilerinden daha nadirdir. Fleischer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kuruyemiş alerjisinde tolerans gelişimi %9 oranında bildirilmiştir. İki veya daha fazla kuruyemişle klinik reaksiyon hikayesi olan hastaların hiçbirinde tolerans gelişimi gözlenmemiştir. İlk reaksiyonun şiddeti, astım veya alerjik rinit öyküsünün tolerans gelişimini öngören faktörler olmadığı belirlenmiştir.

Tanı

Kuruyemiş alerjisi tanısında, diğer besin alerjilerinde olduğu gibi, klinik hikaye, serum spesifik IgE (sIgE) ölçümü, DPT ve BYT'nin kombinasyonu kullanılır.

Hastanın şüpheli alerjenle önceki karşılaşmalarında ortaya çıkan reaksiyon hikayesi laboratuvar testlerinin seçilmesine yardımcı olur. Serum ve deri testleri tek başına sadece duyarlılığı göstermektedir, ancak klinik bir alerjinin olup olmadığını belirlemek için hikaye önemli bir bileşendir. Tanıda altın standart çift kör placebo kontrollü besin yükleme testidir fakat klinik olarak alerji şüphesi yüksekse yapılması gerekli değildir.

Klinik şüphe ile birlikte kuruyemiş spesifik deri testleri ve serum IgE düzeyi tanı için yardımcı olabilir. İngiltere’de yapılan bir çalışmada kuruyemişler ve yer fıstığı için $DPT \geq 8$ mm ve $sIgE \geq 15$ kU/L olmasının %95 pozitif prediktif değeri olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde Avusturalya’da yapılan bir çalışmada ise kaju, fındık ve ceviz için $DPT \geq 8$ mm olması klinik reaktivite ile uyumlu olarak raporlanmıştır ancak bu çalışmada badem, antep fıstığı ve brezilya fındığı için kestirim değeri bulunamamıştır. Bölümümüzde yapılan bir çalışmada ise antep fıstığı için $SPT \geq 7,25$ mm, $sIgE \geq 4,14$ kU/L, $sIgE/\text{total IgE}$ oranı $\geq 1,32$ olmasının; kaju için ise $SPT \geq 6,25$ mm, $sIgE \geq 1,1254$ kU/L, $sIgE/\text{total IgE}$ oranı $\geq 3,30$ olmasının klinik reaktiviteyi öngörmeye yardımcı olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, $DPT \geq 8$ mm veya $sIgE \geq 15$ kU/L olması kuruyemiş alerjisi için yüksek risk olarak tanımlanmaktadır.

Bileşene dayalı tanı yöntemleri (BDT) veya moleküler alerjen analizi son dönemde gündeme gelen ve besin alerjisi tanısında doğruluk oranını arttıran yöntemlerdir. Serum spesifik IgE düzeyi besinin tüm ekstraktına karşı oluşan IgE düzeyini ölçerken, bileşene dayalı yöntemde besinin özgül proteinlerine karşı oluşan IgE düzeyi ölçülür. Bu sayede, klinik ile ilişkili olan ve olmayan proteinlerin ayrımı yapılabilir. Örneğin, ısı ve sindirime dirençli alerjenlere duyarlılığın sistemik reaksiyona neden olma ihtimali daha yüksektir. Diğer taraftan, aeroalerjenler ile homolog olan proteinlere karşı duyarlanma klinik reaktivite ile ilişkili olmayabilir.

Kuruyemişler iki ana tipte protein yapısına sahiptir: metabolik proteinler ve depo proteinleri. Tohum depo proteinleri ağır, anafilaktik kuruyemiş alerjisinden sorumludur. Tohum depo proteinleri; prolamin süperalesini (2S albuminler dahil) ve visilinler (7S globülinler) ve legumin-tip proteinlerden (11S globülinler) oluşan kupin süperalesini içermektedir. Ek olarak bulunan kuruyemiş proteinleri, pan-alerjenler olarak da bilinir, lipid transfer proteinleri (LTP), profilinler (yapısal proteinler), patogenez ilişkili proteinler ve heveinleri içerir. Bu proteinler, polenler, tohumlar, meyve ve sebzeler ile benzer

yapıdadır ve IgE ilişkili çapraz reaktivite ile ilişkilidir. Bu proteinlere karşı duyarlanma PBS'ye neden olabilir ancak özellikle LTP veya 2S albüminler ile sistemik reaksiyonlar meydana gelebilir. Tablo I'de kuruyemişlere özgü bileşenler ve klinik ilişkileri verilmiştir.

Tablo I. Kuruyemiş bileşenleri

Kuruyemiş	Protein ailesi	Bileşen	Protein tipi	Klinik ilişki
Fındık	Pan-alerjenler	Cor a 1	PR-10	Bet v 1 homoloğu, PBS
		Cor a 2	Profilin	Bet v 2 homoloğu, PBS
		Cor a 8	LTP	Akdeniz bölgesindeki çocuklarda sistemik reaksiyon
	Depo proteinleri	Cor a 9	11 S globulin	Sistemik reaksiyon
		Cor a 11	7S globülin	
		Cor a 14	2S albumin	Sistemik reaksiyon
Kaju	Depo proteinleri	Ana o 1	7S globulin	
		Ana o 2	11S globülin	
		Ana o 3	2S albümin	Sistemik reaksiyon
Antep fıstığı	Depo proteinleri	Pis v 1	2S albümin	Ana o 3 ile homolog, sistemik reaksiyon
		Pis v 2	11S globulin	Ana o 2 ile homolog, sistemik reaksiyon
		Pis v 3	7S globülin	
		Pis v 5	11S globulin	Ana o 1 ile homolog
Ceviz	Depo proteinleri	Jug r 1	2S albümin	Sistemik reaksiyon
		Jug r 2	7S globulin	Sistemik reaksiyon
		Jug r 4	11S globulin	Sistemik reaksiyon
	Pan-alerjenler	Jug r 3	LTP	Akdeniz bölgesindeki hastalarda sistemik reaksiyon
		Jug r 5	Profilin	
Pekan cevizi	Depo proteinleri	Car i 1	2S albümin	Jug r 1 ile homolog
		Car i 2	7S globulin	Sistemik reaksiyon
		Car i 4	11S globulin	Jug r 4 ile homolog
Badem	Depo proteinleri	Pru du 6	11S globulin	
	Pan-alerjenler	Pru du 3	LTP	
		Pru du 4	Profilin	
Çam fıstığı	Depo proteinler	Pin p 1	2S albümin	Sistemik reaksiyon
Brezilya fıstığı	Depo proteinler	Ber e 1	2S albümin	Sistemik reaksiyon
		Ber e 2	11S globulin	

LTP: Lipit transfer proteini, PBS: Polen besin sendromu

Bölümümüzde yapılan bir çalışmada bezelye büyüklüğünde kuruyemiş ezmesi, hastanın dudağının alt kenarına beş dakika süre ile uygulanmış, bu süre sonunda alerjen uzaklaştırılmış ve hasta 10 dakika boyunca reaksiyon açısından izlenmiştir. Lokal ve/veya sistemik ürtiker/anjioödem, respiratuar, gastrointestinal ve kardiyovasküler etkiler gelişen hastalarda test sonucu pozitif kabul edilmiştir. Bu metotla yapılan mukoza testi (*lip dose challenge*) ile hastaların yaklaşık üçte birinde BYT yapılmaksızın kuruyemiş alerjisi tanısı konulabileceği gösterilmiştir. Deri prik testi, spesifik IgE düzeyi ölçümü, bileşene dayalı tanı yöntemlerine ek olarak mukoza testinin yapılması, kuruyemiş alerjisi tanısı konulması için gereken BYT sayısı azaltacak ve hastaları BYT risklerinden uzaklaştıracaktır.

Fındık

Fındık (*Corylus avelana*), Betulaceae veya huş ağacı ailesine ait bir kuruyemiştir. Fındık, hamur işleri, tatlılar, çikolatalar ve sosların içinde bulunabilir. Tüm dünyadaki fındık üretiminin %70'i Türkiye'de gerçekleşmektedir. Bu nedenle yaygın olarak tüketilmektedir ve ülkemizde en sık alerjik reaksiyon görülen kuruyemiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda tüm besin alerjileri arasında fındık alerjisi üçüncü sırada yer almaktadır.

Huş ağacı poleni ile benzerlik gösteren pan-alerjenlere sensitizasyon ile primer fındık alerjisini ayırt etmede BDT faydalıdır. Almanya ve ABD'de yapılan çalışmalarda Cor a 9 (11S globülin) ve Cor a 14 (2S albümin) düzeyi fındık alerjisini belirlemede total fındık sIgE düzeyine göre daha duyarlı bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada pediatrik yaş grubunda klinik reaktiviteyi ön görmede Cor a14; DPT, sIgE ve diğer bileşenlerden (Cor a9 dahil) daha üstün bulunmuştur. Bu çalışmada %95 olasılıkla klinik reaktiviteyi gösteren Cor a 14 düzeyi 1,0 kU/L olarak raporlanmıştır.

Cor a 8, ısıya dirençli bir LTP'dir ve polenlerle çapraz reaksiyon vermez. Cor a 8 ile sensitizasyon sistemik reaksiyon için bir risk faktörüdür. Cor a 1 (PR-10) bir profilindir ve majör bir huş ağacı polen alerjeni olan Bet v 1 ile homologtur. Fındık ile PBS olan hastalarda Cor a 1 düzeyi yüksektir. Diğer bir profilin olan Cor a 2, Bet v 2 ile benzerdir ve belirli huş ağacı ve çayır poleni duyarlılığı olan hastalarda PBS'ye neden olabilir. Cor a11, bir 7S visilindir ve iyi tanımlanmamıştır.

Kaju ve Antep fıstığı

Kaju (*Ancardium occidentale*) ve antep fıstığı (*Pistacia vera*), mangonun da bulunduğu Anacardiaceae ailesine ait kuruyemişlerdir. Aynı ailede yer alması nedeniyle antep fıstığı ve kaju arasında serolojik olarak çapraz reaksiyon vardır ve hastaların çoğunda her iki yemişe karşı alerji görülür.

Kaju, toksik bir katman olan bir kabuk ile çevrilidir, bu nedenle tüketilmeden önce kavrulmalıdır. Kajunun büyük çoğunluğu direkt kuruyemiş olarak tüketilmekle birlikte Asya mutfağında, soslar, çikolata ve dondurmalarda da yer almaktadır. Son 50 yılda dünyada kaju üretimi yaklaşık 10 kat artmıştır. Ülkemizde üretimi yoktur, ancak değişen tüketim alışkanlıklarına paralel olarak tüketiminin her geçen gün arttığı tahmin edilmektedir. Antep fıstığı, doğrudan kuruyemiş olarak tüketilmekle birlikte et ürünleri, çikolata, dondurma ve şekerlemelerin içerisine de lezzet vermek amaçlı konulmaktadır. Dünyada üretiminin büyük çoğunluğu İran, Amerika ve Türkiye’de yapılmaktadır. Önceki yıllarda antep fıstığı alerjisi nadir olarak rapor edilmekteyken yakın zamanda ülkemizde yapılan, antep fıstığı ve kaju alerjilerini araştıran ilk çalışmada klinik gözleme dayanarak bu iki ağaç yemişi alerjisinin artmış olabileceği öne sürülmüştür.

Antep fıstığı ve kaju aynı ailede olmaları nedeniyle botanik olarak ilişkilidirler ve IgE inhibisyon testlerinde antep fıstığı ile kaju arasında yüksek serolojik çapraz reaksiyon olduğu gösterilmiştir. Ancak bir çalışmada kaju alerjisi olan hastalarda antep fıstığı ile %98 oranında sensitizasyon olmasına karşın hastaların sadece %34’ünde BYT ile antep fıstığı alerjisi olduğu gösterilmiş ve kaju alerjisi olan hastalara antep fıstığı eliminasyonu kararı vermek için BYT yapılması önerilmiştir. Bir başka çalışmada ise antep fıstığı alerjisi olan 42 hastanın tümünde kaju ile yapılan BYT pozitif olarak sonuçlanmıştır.

Kaju ve antep fıstığı genellikle düşük miktarda tüketimle bile ciddi reaksiyonlara neden olur. Yer fıstığı alerjisi olan hastalarla kaju alerjisi olan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, kaju alerjisi olan grupta vizing ve kardiyovasküler semptomların ve intramusküler adrenalini ihtiyacının daha fazla olduğu raporlanmıştır. Ayrıca, kaju alerjisi olan hastalarda turuncgil, nar, elma gibi meyve çekirdekleri ve çiğ patates ile reaksiyon ve kosensitizasyon bildirilmiştir.

Kaju alerjen bileşenleri Ana o 1 (visilin), Ana o 2 (Legumin tip 11S globülin) ve Ana o 3'tür (2S albümin). Ana o 3 ile sensitizasyon klinik alerjinin en iyi belirticidir ve optimum kestirim değeri 0,16 kU/L olarak raporlanmıştır.

Antep fıstığı komponentlerinden Pis v 1(2S albümin) ve Pis v 2 (11S globulin) Ana o 3 ve Ana o 2 homoloğudur. Pis v 3 (S visilin) ise Ana o 1 ile korelasyon gösterir. Pis v 5 bir diğer 11S globülinidir fakat bu alerjen hakkında daha az bilgi vardır.

Ceviz ve Pekan cevizi

Ceviz (*Juglans regia*) ve pekan cevizi Juglandaceae ailesinin üyesidir ve bu yemişlerin alerjileri genellikle birlikte bulunur. Ülkemizde pekan cevizi son yıllarda tüketilmeye başlamıştır ve kuruyemiş içeren gıdalarda eser miktarda bulunabilmektedir. Andorf ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada pekan cevizi alerjisi olan hastaların hepsinde ceviz alerjisi saptanmışken, ceviz alerjisi olan hastaların %9'u pekan cevizini tolere etmiştir.

Ceviz proteinleri Jug r 1 (2S albümin), Jug r 2 (7S visilin) ve Jug r 3 (LTP), Jug r 4 (legüm tipi 11 S globülin) ve Jug r 5 (profilin) dir. Jug r 1, Ana o 3 ile ilişkilidir. Ağır klinik gösteren hastaların %75 ve %60'ında Jug r 1 ve 2'ye karşı sensitizasyon bulunmuştur. Jug r 4, ceviz alerjisi olan hastaların %57'sinde pozitif bulunmuştur.

Pekan cevizi bileşenleri ise Car i 1(2S albümin) ve Car i 4'tür (11S legümin). Bu bileşenler Jug r 1 ve Jug r 4 ile çapraz reaksiyon gösterir.

Badem

Badem, Rosaceae ailesine aittir. ABD'de kuruyemiş alerjisi olan hastaların %9-15'inde badem alerjisi bildirilmiştir, İngiltere'de ise en sık kuruyemiş alerjisidir. Ancak ülkemizde yapılan çalışmalarda en az alerjik reaksiyon görülen kuruyemiş badem olarak bulunmuştur. Badem sıklıkla kuruyemiş olarak tüketilmekle birlikte, badem sütü veya yağı olarak da tüketilebilmektedir. Badem sensitizasyonu güçlü bir şekilde huş ağacı duyarlılığı ile ilişkilidir fakat klinik bulgu vermeyebilir. Badem bileşenleri; Pru du 6 (11S globülin), Pru du 3 (LTP), ve Pru du 4 (profilin) tanımlanmıştır ancak klinik bilgi çok kısıtlıdır.

Çam fıstığı

Çam fıstığı, Pinaceae ailesinin tohumlarıdır. Bu nedenle bazı kaynaklarda tohum olarak sınıflandırılrsa da genellikle ağaç yemişi sınıfında değerlendirilmektedir. Salatalarda, İtalyan mutfağında, dolmalarda, ırmik helvasında yer alabilmektedir. Çam fıstığı alerjisi sıklığı çok azdır, ABD’de kuruyemiş alerjisi olan hastaların %5’inden azında bildirilmiştir. Kore’den yapılan bir çalışmada yer fıstığı, kuruyemiş ve tohum alerjisi olan hastaların %7’sinde çam fıstığına karşı reaksiyon gelişmiştir. Ancak hastalarda izole çam fıstığı alerjisi olabileceği de akılda tutulmalıdır. Çam fıstığı ağır reaksiyonlara yol açabilmektedir. Pin p 1 (2S albümin) çam fıstığı alerjisi olan hastalarda izole edilmiştir.

Brezilya fındığı

Brezilya fındığı Bertholletia ailesine aittir. Pekan cevizi gibi ülkemizde son yıllarda tüketilmeye başlanmıştır ve kuruyemiş içeren gıdalarda eser miktarda bulunabilmektedir. Brezilya fındığı bileşenleri Ber e 1 (2S albümin) ve Ber e 2 (11S globülin) tanımlanmıştır.

Makademia fındığı ve diğer yemişler

Makademia fındığı Proteaceae ailesine aittir. Ülkemizde tüketimi çok kısıtlıdır. Literatürde makademia fındığı ile alerjik reaksiyonlar olgu raporları şeklinde bildirilmiştir.

Hindistan cevizi, tek çekirdekli meyve olmasına rağmen yanlış bir şekilde kuruyemiş olarak adlandırılabilir. Ceviz, fındık, badem ve makademia fındığı ile *in vitro* çapraz reaksiyon verebilmektedir. Ancak kuruyemiş alerjisi ile klinik ilişkisi henüz gösterilememiştir.

Kuruyemişler arasındaki çapraz reaktivite

Kuruyemiş alerjisi olan hastalar diğer kuruyemişlere karşı duyarlı ya da alerjik olabilir. Antep fıstığı ile kaju ve ceviz ile pekan cevizi birlikte bulunan kuruyemiş alerjilerinin klasik örnekleridir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada fındık alerjisi olan hastaların % 45’inde ceviz alerjisi de olduğu, tersine ceviz

alerjisi olan hastaların %71'inde fındık alerjisi olduğu bulunmuştur. Fleischer ve arkadaşları tarafından kuruyemiş alerjisi olan hastaların %12'sinin birden fazla kuruyemişe reaksiyon gösterdiği bildirilmiştir.

Kuruyemişler ve yer fıstığı arasındaki çapraz reaktivite

Yer fıstığı, botanik olarak baklagil ailesine ait olmasına rağmen kuruyemişler ile birlikte yer fıstığı alerjisi görölme sıklığı %20 ile %64 arasında raporlanmıştır. Toplum tabanlı, izlemsel bir çalışma olan HealthNuts çalışmasında, yer fıstığı alerjisi olan çocuklarda 4 yaşında, kaju, badem veya fındık duyarlılığı %64 oranında bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise yer fıstığı alerjisi olan hastaların %86'sının kuruyemişlere duyarlılığı olduğu ancak sadece %34'ünde klinik olarak alerji olduğu raporlanmıştır.

Kuruyemiş Alerjisi Yönetimi

Kaçınma

Besin alerjisi yönetiminin iki ana ayağı, indeks besinden kesinlikle kaçınılması ve yanlışlıkla maruz kalındığında semptomların hemen tedavi edilmesidir. Adrenalin, anafilaksi için ilk basamak tedavidir ve hemen uygulanmalıdır.

Besinden kaçınma için önemli bileşenler etiket okuma ve alerjenin tanınması becerileridir. Ülkemizde kuruyemişler gıda etiketlerinde alerjen uyarısında yer almaktadır. Bir diğer önemli bileşen olan besinin tanınması kuruyemişler için zor olabilmektedir. Hostestler ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 1105 kişiye yer fıstığı ve çeşitli kuruyemişlerin 19 farklı fotoğrafı gösterilmiş ve kuruyemişler bu fotoğrafların ortalama %8,4'ünde doğru tanımlanabilmiştir. Kuruyemiş alerjisi olan ve olmayan kişiler arasında bir farklılık bulunamamış ve kuruyemiş alerjisi olan hastaların yalnızca yarısı alerjisi olan kuruyemişleri doğru bir şekilde tanıyabilmiştir. Ülkemizde pekan cevizi, brezilya fındığı ve makademia fındığı son yıllarda tüketilmeye başlanmıştır ve iyi bilinen yiyecekler olmadıkları için kuruyemiş alerjisi olan hastaların bu yiyecekleri tanınamaması sonucunda yanlışlıkla tüketme riski bulunmaktadır.

Kuruyemiş alerjisine özgü olan bir durum ise hastaların diyetinden tüm kuruyemişlerin elimine edilmesine ya da sadece hastanın klinik olarak alerjik

olduğu yemişin elimine edilmesine karar verilmesidir. Tüm kuruyemişlerin eliminasyonu yönetimi kolaylaştırır. Ayrıca bu yöntemle çapraz bulaşma ve yemişin tanınamaması riskleri ortadan kalkar. Fakat hasta bu dönemde diğer kuruyemişlere duyarlı ve klinik olarak alerjik hale gelebilir. Bir diğer yaklaşım ise hastaların tolere edebildiği kuruyemişleri tüketmeye devam etmesidir. Bu yöntemde gereksiz besin kısıtlaması yapılmaz ve hastanın diyeti açılmış olur. Ancak çok sayıda BYT yapılması gerekebilir. Teorik olarak hastada tolerans gelişime katkıda bulunacağı öne sürülmektedir ancak kanıtlanması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Korunma ve Tedavi

Kuruyemiş alerjisinde primer veya sekonder olarak korunmak için bir veri yoktur. Yer fıstığı ile ilgili yapılan bir çalışmada yüksek riskli hastalarda yer fıstığının erken dönemde tüketilmesinin alerji gelişimini azalttığı bulunmuştur. Ancak kuruyemişlerin tüketimine erken dönemde başlanması veya tüketiminden kaçınılmasının sonuçları ile bir veri yoktur. Bu nedenle kuruyemişlere başlangıç yaşı ailenin tercihine bırakılmıştır.

Kuruyemiş alerjisi için küratif bir tedavi yöntemi yoktur ancak ileri araştırmalarda oral immünoterapi, sublingual immünoterapi ve epikütanöz immünoterapi denenebilir.

Sonuç

Kuruyemiş alerjisi yaygındır ve reaksiyonlar ağızda hafif kaşıntıdan anafilaksiye kadar değişkenlik gösterir. Ulaşılabilirlik ve tüketim arttıkça önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Sıklığı yaşa ve coğrafi bölgeye göre değişiklik göstermekle birlikte, çocuklarda sıklığı önceki yıllara göre artmaktadır. Kaza-ra kuruyemiş tüketimi sıktır. Ne yazık ki, kuruyemiş alerjisine tolerans gelişim oranı %10 civarındadır. Kuruyemişe spesifik deri testi ve sIgE düzeyleri hastanın hikayesi ile birlikte değerlendirildiğinde tanıya yardımcıdır. Bileşene dayalı testler giderek daha fazla kullanılmakta ve tanının doğruluğunu arttırmaktadır. Yeni tanımlanmış olan mukoza testi bu hastalarda riskli BYT sayısını azaltabilmektedir. Şu anda kuruyemiş alerjisinin birincil veya ikincil önlenmesi hakkında veri bulunmamaktadır. Tedavi stratejileri geliştirilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akarsu A, Soyer O, Sahiner UM, et al. Improving the diagnostic utility of lip dose challenges to diagnose tree nut allergy [published online ahead of print, 2020 Sep 16]. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;S2213-2198(20)30947-8.
2. Blanco Mejia S, Kendall CW, Vigiuliouk E, et al. Effect of tree nuts on metabolic syndrome criteria: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2014;4(7):e004660.
3. Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Sahiner UM, 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(2):265-272.e3.
4. Cetinkaya PG, Buyuktiryaki B, Soyer O, et al. Phenotypical characterization of tree nuts and peanut allergies in east Mediterranean children. *Allergol Immunopathol*. 2020;48(4):316-322.
5. Cetinkaya PG, Buyuktiryaki B, Soyer O, et al. Factors predicting anaphylaxis in children with tree nut allergies. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(3):180-186.
6. Cetinkaya PG, Karaguzel D, Esenboğa S, et al. Pistachio and cashew nut allergy in childhood: Predictive factors towards development of a decision tree [published online ahead of print, 2019 Jul 16]. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2019;10.12932/AP-281018-0429.
7. Clark AT, Anagnostou K, Ewan PW. Cashew nut causes more severe reactions than peanut: case-matched comparison in 141 children. *Allergy*. 2007;62(8):913-916.
8. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy [published correction appears in *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):398]. *N Engl J Med*. 2015;372(9):803-813.
9. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, et al. The natural history of tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(5):1087-1093.
10. Gonsalves N, Kagalwalla AF. Dietary treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(2):375-383.
11. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, et al. The Public Health Impact of Parent-Reported Childhood Food Allergies in the United States [published correction appears in *Pediatrics*. 2019 Mar;143(3):]. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20181235.
12. Gur Cetinkaya P, Birben E, Kahveci M, et al. Co-sensitization to the fruit seeds and raw potato in children with cashew nut allergy. *Allergy*. 2020;75(9):2366-2369.
13. Hansen KS, Ballmer-Weber BK, Sastre J, et al. Component-resolved in vitro diagnosis of hazelnut allergy in Europe. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(5):1134-1141.
14. Hostetler TL, Hostetler SG, Phillips G, et al. The ability of adults and children to visually identify peanuts and tree nuts. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(1):25-29.

15. Kahveci M, Akarsu A, Koken G, et al. Food-induced anaphylaxis in infants, as compared to toddlers and preschool children in Turkey. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(8):954-961.
16. Kahveci M, Koken G, Sahiner UM, et al. Immunoglobulin E-Mediated Food Allergies Differ in East Mediterranean Children Aged 0-2 Years. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(5):365-374.
17. Kaya A, Erkoçoğlu M, Civelek E, et al. Prevalence of confirmed IgE-mediated food allergy among adolescents in Turkey. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(5):456-462.
18. Maloney JM, Rudengren M, Ahlstedt S, et al. The use of serum-specific IgE measurements for the diagnosis of peanut, tree nut, and seed allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(1):145-151.
19. McWilliam V, Koplin J, Lodge C, et al. The Prevalence of Tree Nut Allergy: A Systematic Review. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(9):54.
20. McWilliam VL, Perrett KP, Dang T, et al. Prevalence and natural history of tree nut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(5):466-472.
21. Mew R, Borres M, Sjölander S, et al. A retrospect study into the utility of allergen components in walnut allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(7):750-752.
22. Nuts & Dried Fruits Statistical Yearbook 2019/2020; INC International Nut&Dried Fruit
23. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69(8):992-1007.
24. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, et al. Natural history of peanut allergy and predictors of resolution in the first 4 years of life: A population-based assessment. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1257-1266.
25. Price A, Ramachandran S, Smith GP, et al. Oral allergy syndrome (pollen-food allergy syndrome). *Dermatitis.* 2015;26(2):78-88.
26. Roux KH, Teuber SS, Sathe SK. Tree nut allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003;131(4):234-244.
27. Sasaki M, Koplin JJ, Dharmage SC, et al. Prevalence of clinic-defined food allergy in early adolescence: The School Nuts study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):391-398.
28. Savvatanos S, Konstantinopoulos AP, Borgå Å, et al. Sensitization to cashew nut 2S albumin, Ana o 3, is highly predictive of cashew and pistachio allergy in Greek children. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):192-194.
29. Sicherer SH, Furlong TJ, Muñoz-Furlong A, et al. A voluntary registry for peanut and tree nut allergy: characteristics of the first 5149 registrants. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(1):128-132.
30. Treudler R, Simon JC. Overview of component resolved diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(1):110-117.

31. Uenishi T, Sugiura H, Tanaka T, et al. Aggravation of atopic dermatitis in breast-fed infants by tree nut-related foods and fermented foods in breast milk. *J Dermatol.* 2011;38(2):140-145.
32. Valenta R, Kraft D. Type 1 allergic reactions to plant-derived food: a consequence of primary sensitization to pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97(4):893-895.
33. van der Valk JP, Dubois AE, Gerth van Wijk R, et al. Systematic review on cashew nut allergy. *Allergy.* 2014;69(6):692-698.
34. van der Valk JP, Bouche RE, Gerth van Wijk R, et al. Low percentage of clinically relevant pistachio nut and mango co-sensitisation in cashew nut sensitised children. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:8.
35. Verweij MM, Hagendorens MM, De Knop KJ, et al. Young infants with atopic dermatitis can display sensitization to Cor a 9, an 11S legumin-like seed-storage protein from hazelnut (*Corylus avellana*). *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(2):196-201.
36. Weinberger T, Sicherer S. Current perspectives on tree nut allergy: a review. *J Asthma Allergy.* 2018;11:41-51.
37. Willison LN, Tawde P, Robotham JM, 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(7):1229-1238.
38. Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, et al. Phenotypes of IgE-mediated food allergy in Turkish children. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32(6):47-55.

BAKLAGİL ALERJİLERİ

Dr. Elif SOYAK AYTEKİN*, Dr. Bülent Enis ŞEKEREL**

Baklagiller Fabaceae (veya Leguminosae) ailesinden köken alırlar. Tarihte ilk yetiştirilen bitkilerdendir. Milattan önce 8000’de neolitik çağda bugün ülkemizin bulunduğu bölgede bezelye ve nohut yetiştirildiği, bu bölgeden Kuzey Batı Afrika ve Hindistan’a yayıldığı düşünülmektedir. Yer fıstığı, soya fasülyesi, mercimek, nohut, bezelye, maş fasülyesi, acı bakla, siyah fasülye, barbunya ve güvercin fasülyesi en sık tüketilen baklagillerdir. Baklagillerin yüksek protein içerikleri yanında çeşitli lipid ve vitaminleri de barındırmaları beslenmede tercih nedenidir. Düşük düzeyde doymamış yağ içerirler ve ete göre daha ucuz bir protein alternatifidirler. Baklagil tüketimi koroner arter hastalığı, kolon kanseri ve diyabet riskini azaltır, düşük yoğunluklu lipoprotein (“low-density lipoprotein”, LDL) ve total kolesterol düzeylerinin düşmesini sağlar. Fakat bunun yanında tehlikeli alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

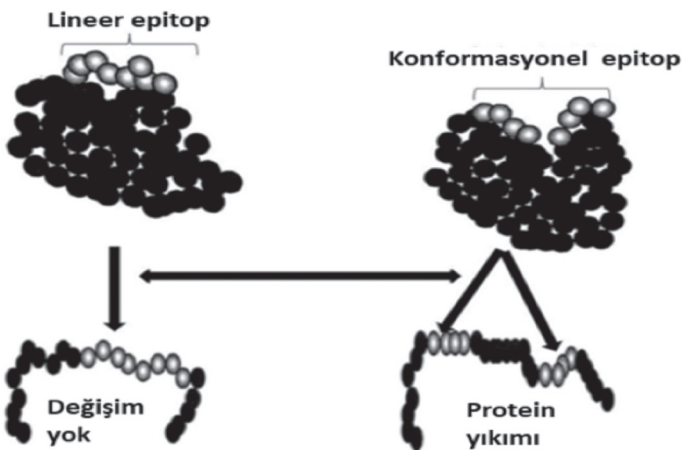
Baklagiller dünya genelinde bitki üretiminin %27’sini oluşturmaktadır; en sık üretilen baklagiller ise sırayla fasülye, nohut, mercimek ve bezelyedir. Ülkemizde tarım alanlarının %74’ünde tahıl, %8,3’ünde baklagil üretilmektedir. Toplam baklagil üretimi ise 1,2 milyon ton olup bunun %40’ını nohut, %37’sini mercimek, %21’ini fasülye, %1’ini bakla, %0,5’ini ise bezelye ve börülce oluşturmaktadır. Batı ülkelerinde kişi başı baklagil tüketimi yılda 3-5 kilogramdan daha azken Kuzey Amerika ve Hindistan’da yılda 10 kilogramı, Brundi’de yılda 40 kilogramı bulmaktadır. Türkiye’de ise 2017 yılında kişi başı yıllık baklagil tüketimi 14,7 kg olarak saptanmıştır. Nohut en sık tüketilen baklagilken (5,8 kg/yıl) bunu kırmızı mercimek (5 kg/yıl) ve kuru fasülye (3,3kg/yıl) takip etmektedir. İspanya’da 2018 yılında en sık tüketilen baklagiller nohut (1,3 kg), fasülye (0,9 kg) ve mercimektir (1 kg).

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara.

Ülkeden ülkeye kültür veya diyet alışkanlıklarından dolayı baklagil tüketimi ve buna bağlı olarak baklagillerde görülen alerji farklılıklar gösterir. Avrupa ve Amerika’da yer fıstığı ve soya fasülyesi en sık besin alerjisine neden olan sekiz gıdadan ikisidir. Yer fıstığı alerjisi İngiltere, Fransa, İsviçre ve Kuzey Amerika’da yayginken, soya fasülyesi alerjisi Japonya’da daha sıktır. Akdeniz ülkelerinde sık tüketilen ve zengin protein kaynakları olan mercimek, fasülye, nohut ve bezelye ile IgE aracılı alerjik reaksiyonlar daha sık görülmektedir. Bu baklagiller, Latin Amerika ve Kuzey Afrika’da da sık tüketilir. Siyah fasülye Hindistan, Endonezya, Tayland ve Sri Lanka’da; nohut, maş fasülyesi ve güvercin fasülyesi Hindistan’da en önemli alerjik besinlerdendir.

Çoğu baklagil alerjisi IgE aracılı mekanizma ile olur. Bir molekül üzerinde IgE tarafından tanınan bölgelere epitop denir. Epitoplar alerjik yanıttan sorumludur, lineer veya konformasyonel yapıda bulunur (Şekil I). Lineer epitoplar 8-15 aminoasit kalıntısı içeren ve hareketli kısa bölümler içerir. Besin işleme prosedürlerine çoğunlukla dayanıklıdır. Konformasyonel epitop, protein katlanması ile bir araya gelen çeşitli polipeptid zinciri segmentlerinden oluşur. Besin işleme prosedürleri proteinlerin katlanma şeklini etkiler, işlenmemiş veya çiğ besinlerdeki proteinlerin denatürasyonu ve agregasyonu konformasyonel epitopları yok edebilir, daha önceden protein katlanması ile gizlenen epitopları ortaya çıkarabilir ve gastrointestinal yolla duyarlılığa neden olabilir.



Şekil I. Alerjenin lineer ve konformasyonel epitopları (Rahaman ve ark. Trends in Food Science & Technology 49 (2016): 24-34)

Alerjenlerin çoğu 10-70 kDa büyüklüğünde suda çözünen glikoproteinlerdir. Isı, asit ve proteazlara dayanıklıdır. Major protein parçaları pepsine dayanıklıdır, alerjik olmayan proteinler sindirilirken bunlar sindirilmez. Stabilité, proteinin tersiyer yapısı ve glikolizasyon ile modifikasyon proteini alerjen olarak tanımlayan önemli özelliklerdir. Alerjenler homolog aminoasit sekanslarına göre sınıflandırılır. Baklagil alerjenlerinin çoğu prolamin süper ailesi ve cupin süper ailesinden oluşan depo protein ailesi, profilin ailesi ve patogeneze ilişkili protein ailesine aittir.

Depo proteinler

Depo proteinleri major alerjenlerdir. Isıya ve proteazlara dirençlidirler. Genellikle tohum ve çekirdekte bulunurlar. Sedimentasyon hızlarına göre 2S albumin, 7S globulin ve 11S globulin olarak üçe ayrılırlar. 7/8S ve 11S globulinler cupin süper ailesine, 2S albumin prolamin süper ailesine aittir.

Prolamin süper ailesi en çok bulunan ve en geniş dağılan bitki gıda alerjen grubudur. 2S albumin tohum depo proteinlerini, nonspesifik lipid transfer proteinleri (ns LTPs), tahıl alfa amilaz ve proteaz inhibitörlerini içerir. Yer fıstığının Ara h 2, Ara h 6 ve Ara h 7 proteini ve nohutun iki alerjenik proteini 2S albumin tohum depo proteindir.

Cupin süper ailesi baklagillerin en sık rapor edilen iki alerjenik proteininden vicilin ve legüminin alerjenik depo proteinlerini (7s globülin ve 11s globülin) içerir. Soya fasülyesinin Gly m 5, Gly m 6 proteini ile yer fıstığının Ara h 1 ve Ara h 3 proteini bu aileye aittir.

Profilinler

Yaklaşık 12-15 kDa ağırlığında proteinlerdir. Çekirdekli hücrelerin sitoplazmasında bulunurlar ve oldukça korunmuş sekanslara sahiptirler. Profilinler ikinci sınıf besin alerjenidir. Duyarlılık oral alımla değil, inhalen alerjen alımı ile olur. Isıya ve proteazlara duyarlıdır. Bitki profilinleri özellikle polenlerle çapraz reaksiyon gösterir. Oral alerji sendromundan sorumludurlar. Orta ve Güney Avrupa'da polen alerjisi olan hastaların %10-35'inin duyarlanmasında rol oynadıkları düşünülmektedir. Yer fıstığının Ara h 5 proteini ve soya fasülyesinin Gly m 3 proteini bu ailedendir.

Patogeneze ilişkili proteinler

On dört protein ailesinden oluşur. Çevresel stres ve patojenler, patogeneze iliş-

kili proteinlerin konakta sentezlenmesinde etkilidir. Küçük boyutlu olmaları, aside ve proteolitik yıkıma dirençli olmaları bu proteinlerin alerjenik olmasını sağlar. Maş fasulyesinin Vig r 1 proteini, yer fıstığının Ara h 8 proteini ve soya fasulyesinin Gly m 4 proteini bu ailedendir.

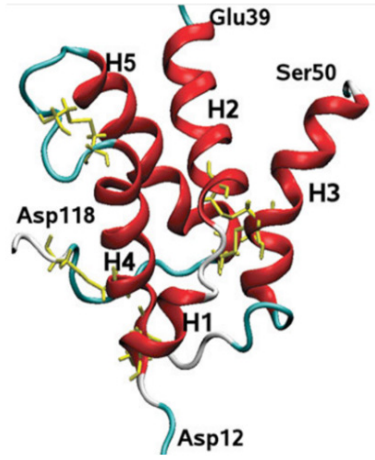
Baklagiller

Alerjik reaksiyona en sık neden olan baklagiller yer fıstığı, soya fasülyesi, mercimek, acı bakla, bezelye, nohut, güvercin fasülyesi, maş fasülyesi ve siyah fasulyedir. Bu baklagillerden bazılarının alerjenleri tanımlanmıştır, bazıları ise tanımlanma aşamasındadır.

Yer fıstığı (Arachis hypogaea) alerjisi

Yer fıstığının kökeni Brezilya ve Peru'ya dayanmaktadır. Eski İnka mezarlarında ölümlere öbür dünyada yiyecek sağlamak için bırakıldığı düşünülen yer fıstığı dolu kavanozlar bulunmuştur. On altıncı yüzyılda İspanyolların Meksika'yı keşfi ile yer fıstığı Asya ve Afrika'ya yayılmıştır. Amerika'ya ise köle olarak getirilen Afrika yerlileri ile gelmiştir. Güney Amerika'da yer fıstığı köleleri ve domuzları beslemek için yetiştirilmiştir. Amerikan İç Savaşı'nda, 1860'da, askerler tarafından tüketilmiş ve Kuzey Amerika'ya yayılmıştır. Günümüzde en çok Çin, Hindistan ve Amerika'da yetişir. Protein içeriği oldukça yüksektir (%24-25).

Yer fıstığı alerjik reaksiyona en sık neden olan baklagildir. Yer fıstığı alerjisi prevelansı Amerika'da %0,6, Avrupa'da %1'dir. Yer fıstığı çoğunlukla maruziyetten sonraki ilk bir saatte gelişen ürtiker, anjioödem ve anafilaksi gibi IgE aracılı alerjik reaksiyonlara neden olur. Yer fıstığı Türkiye'de çocuklarda IgE aracılı besin alerjisinin 5. en sık nedenidir (%11,7). Bu reaksiyonlar ağır seyreder, ömür boyu devam edebilir, çok az miktarda alerjen alerjik reaksiyona neden olabilir. Yer fıstığı ile besin proteini ilişkili enterokolit sendromuna (FPIES) oldukça nadirdir, yer fıstığı tüm FPIES reaksiyonlarının %2'sinden sorumludur. Yer fıstığına duyarlılığın çoğunlukla yaşamın erken döneminde ciltten maruziyet ile (atopik dermatit veya diğer deri bariyer bozuklukları) olduğu düşünülmektedir. Yer fıstığının günümüze kadar 17 alerjeni tanımlanmıştır (Şekil II). Amerika'da en sık Ara h1, Ara h 2 ve Ara h 3; Avrupa'da Ara h 8, Ara h 9 ile alerjik reaksiyon görülmektedir.



Şekil II. Yer fıstığı alerjenlerinin konformasyonel yapısı. Proteinler disülfid bağları ile bağlanan iki alt ünite taşır. (6 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

Sindirim enzimlerine direnç, alerjen konsantrasyonu, olgunluk, pişirme, çözünürlük gibi alerjen ilişkili çeşitli faktörler alerjik yanıtı etkiler. Kavurma yer fıstığının IgE bağlanma kapasitesini artırır, kavrulmuş yer fıstığı çiğ yer fıstığına göre 90 kat daha alerjeniktir. Haşlama ile Ara h 2, Ara h 6 ve Ara h 7 alerjenleri kaynama suyuna geçer ver yer fıstığının alerjenitesi azalır. Kızartma ise yer fıstığının IgE bağlama kapasitesini azaltır.

Yer fıstığı alerjisi olan hastalarda eşlik eden yumurta, inek sütü ve kabuklu ağaç yemişleri alerjileri de bildirilmiştir. Hastaların çoğu zamanla süt, yumurta ve buğdaya tolerans geliştirirken, yer fıstığı ve fındığa tolerans %10-20 oranında olmaktadır. Alerjik reaksiyonun ağır olması, eşlik eden diğer atopik hastalıkların bulunması, deri prik testinin ve yer fıstığı spesifik IgE'nin yüksek olması alerjinin kalıcılığıyla ilişkilidir. Yer fıstığı alerjisi olan çocukların %7,9'unda en az bir baklagil ile çapraz reaksiyon bildirilmiştir. En sık nohut, mercimek ve bezelye ile çapraz reaksiyon görülmektedir.

İmmünoterapi bir alerjenin uzun sürede artan dozlarla verilmesi ile o alerjene desensitizasyon ve tolerans kazandırmayı hedefleyen bir tedavi yöntemidir. Desensitizasyon bir alerjen besine düzenli maruziyet sonrası o besinle semptom gelişmemesi iken tolerans, alerjen besinin düzenli tüketiminden bağımsız olarak reaksiyon gelişmemesidir. Oral immünoterapiyi (OİT) tolere edemeyen

hastalarda epikutanöz ve subkutanöz immünoterapi de uygulanabilir. Subkutan immünoterapide düşük doz alerjen deri altına düzenli olarak enjekte edilir. Sublingual immünoterapide dil altına düşük doz alerjen içeren damla uygulanır. Epikutanöz immünoterapide ise yama ile cilt üzerine alerjen uygulanır. Yer fıstığı alerjisi olan hastalarda oral, epikutanöz veya subkutanöz immünoterapi uygulanmaktadır. Çift kör plasebo kontrollü yer fıstığı immünoterapisi uygulanan hastalarda OİT'nin birinci yılında 19 hastanın 16'sında 5 gr yer fıstığına desensitizasyon geliştiği saptanmıştır. OİT uygulanan 7-16 yaş arası yer fıstığı alerjisi olan 99 hastanın %84'ünde 800 mg yer fıstığına, %62'sinde 1,4 gr yer fıstığına desensitizasyon geliştiği gözlenmiştir. Hastaların çoğunluğunda parsiyel desensitizasyon gelişmesi ve bu desensitizasyonun normal hayatta alerjiden korunmada yeterli olmaması, toleransın çok az hastada gelişmesi, immünoterapi esnasında sistemik ve lokal reaksiyonların sık gelişmesi ve immünoterapinin uzun dönem etkinliği ile ilgili yeterli veri olmaması nedeniyle oral immünoterapi uygulama kararı tartışmalıdır.

Soya Fasülyesi (Glycine max) Alerjisi

Soya fasülyesi, Avrupa ve Amerika'da en sık alerjik reaksiyona neden olan sekiz gıdadan biridir. Formula besinlerde, et ve tavuk ürünlerinde, süt ürünlerinde, pastane ürünlerinde, çeşitli farmasötik ve endüstri ürünlerinde bulunur. Alerjik hastalıkları olan çocuklarda soya fasülyesi alerjisi prevalansı %1,2 iken, ilk altı ayda soya proteini içeren mama kullanan hastalarda %0,4 bulunmuştur. Tolerans gelişme oranı dört yaşa kadar %25, altı yaşa kadar %45 ve on yaşa kadar %69'dur.

Soya fasülyesi, IgE aracılı erken hipersensitivite reaksiyonlarının yanında, atopik dermatit ve eozinofilik gastroenterit gibi mikst reaksiyonlara ve IgE aracılı olmayan FPIES, proktokolite ve gastroözofagial reflüye de neden olabilmektedir. FPIES'de, alerjen besinin alımından 2-3 saat sonra ishal ve kusma gelişir. Ağır vakalarda dehidratasyon, hipotansiyon, letarji ve metabolik asidoz gelişebilmektedir. ABD'de soya fasülyesi, süt ile birlikte FPIES'nin en önemli tetikleyicilerindendir (Türkiye'de yumurta, balık ve süt). Süt ile FPIES olan hastaların %45'inde soya ile FPIES; soya ile FPIES'si olan hastaların %56'sında süt ile FPIES bildirilmiştir.

Gly m 5 ve Gly m 6 proteinleri soya fasulyesinin major alerjenleridir. Gly m 4 proteini duyarlılığı ile huş poleni ve kızıl ağaç polenine de duyarlılık bildirilmiştir. Çapraz reaksiyon görülebilir ve oral besin sendromuna neden olabilir.

Alerjik reaksiyona neden olan miktar oldukça geniş aralıktadır (0,001-500 mg arası) seyretmektedir. Soya fasülyesi protein ekstraktı 100°C'de 60 dakika ısıtıldığında dahi IgE bağlanması azalmamaktadır. Fakat 120 dakika haşlandığında ve mikrodalgada ısıtıldığında alerjenitesi azalmaktadır.

Mercimek (Lens culinaris) alerjisi

Mercimek Akdeniz ülkelerinde, Ortadoğu'da ve Asya'da sık tüketilir. Türkiye'de baklagil üretiminde ikinci sırayı yer alır ve yıllık kişi başı kırmızı mercimek tüketimi 5 kilogramdır. Akdeniz bölgesinde çocuklarda IgE ilişkili alerjik reaksiyonlara en sık neden olan baklagildir. IgE aracılı olmayan besin alerjisi-ne nadiren neden olur; bir hastada mercimek ile besin proteini ilişkili enterokolit sendromu bildirilmiştir. İspanya'da nohut ve mercimek besin alerjilerini %20'sini oluşturur. Türkiye'de çocuklarda IgE aracılı besin alerjilerinin en sık altıncı nedenidir. İki yaş altında besin alerjilerinin %4,7'sini oluşturmaktadır. Alerjik reaksiyonlar en sık sindirim sonrası olmakla birlikte, temas ve inhalasyon sonrasında da gelişebilmektedir. Semptomlar ortalama 1,4 yaşında başlar. En sık erken deri bulguları (%97), solunum semptomları (%30) ve anafilaksiye (%27) neden olur. Hastalarda eşlik eden atopik dermatit, astım ve alerjik rinit de olabilir. Hastaların sadece %60'ında altı yaşından önce tolerans gelişmektedir. Mercimek alerjisine en sık nohut, yer fıstığı, susam, bezelye, fındık, ceviz ve süt alerjileri eşlik etmektedir. Major alerjenleri Len c 1 ve len c 2'dir. Len c 1 48 kDa'dur. Bezelyenin Pis s 1 alerjeni ile %90'a varan oranda sekans benzerliği vardır. Haşlamak IgE bağlanmasını ve immünoreaktiviteyi etkilemez fakat otoklavlamasının IgE bağlanma kapasitesini azalttığı gösterilmiştir.

Acı bakla (Lupinus angustifolius) alerjisi

Acı bakla tüketimi Antik Roma ve Eski Mısır'a dayanır. Günümüzde Latin Amerika ve Kuzey Afrika'da da sık tüketilir. Ülkemizde Akdeniz bölgesinde tirmis, Konya ve Isparta bölgesinde termiye, Güneydoğu Anadolu'da mısır baklası, Ortadoğu'da Yahudi baklası olarak bilinir ve çerez olarak tüketilir. Acı bakla unu, acı bakla makarnası ve diyet lifleri olarak da tüketilir.

Acı bakla sıklıkla ürtiker, anjioödem, anafilaksi ve oral alerji sendromu gibi alerjik reaksiyonlara neden olmaktadır, inhaler maruziyet sonrası astım atağı ve alerjik rinit de bildirilmiştir. Acı bakla alerjisi başta yer fıstığı olmak üzere diğer besinlerle çapraz reaksiyona bağlı olabilir. Fransa ve Belçika'da yapılan

bir çalışmada acı bakla ununa duyarlı olan 5666 hasta çalışmaya alınmış ve yer fıstığı ve acı bakla arasında anlamlı oranda çapraz reaksiyon saptanmıştır. Acı bakla ununa inhaler maruziyette de duyarlanma olur. Major alerjisi olan Lup an 1, tohum depo protein ailesine aittir.

Acı bakla alerjisinde ısıtma işlemi alerjeniteyi etkiler, otoklavmanın alerjen özelliği azalttığı gösterilmiştir.

Bezelye (Pisum sativum) alerjisi

Bezelye Türkiye’de nohut, mercimek, fasulye ve bakladan sonra en sık üretilen baklagildir. En çok Bursa, Afyon ve İzmir’de üretilir. Bezelye sebze olarak tüketildiği gibi, bezelye unu pastacılıkta, et ürünlerinde ve çocuk mamalarında kullanılmaktadır. IgE aracılı besin alerjisine neden olur. Mercimek ve nohut ile sık çapraz reaksiyon verdiği için, bezelye ile alerjik reaksiyon sık bildirilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada IgE aracılı besin alerji tanısı olan çocukların %1,9’unda bezelye alerjisi bildirilmiştir. Spesifik IgE bağlayan tüm bezelye alerjenleri 7S globulin tohum depo proteini ailesine aittir. Alerjenlerden Pis s 1 44 kDa’dur. Mercimek alerjisi olan Len c 1 ile oldukça yüksek düzeyde sekans benzerliği vardır. Pis s 2 63 kDa’dur ve alerjik hastalarda en sık tanımlanan major alerjendir.

Nohut (Cicer arietinum) alerjisi

Nohut önemli bir protein, karbonhidrat, mineral ve B vitamini kaynağıdır. Akdeniz bölgesinde sık tüketilir. Mercimek ile birlikte İspanya’da çocuklarda sık saptanan alerjenlerden biridir. Nohut ekstraktlarında 10-105 kDa arası çok sayıda IgE bant saptanmıştır. Cic a 2s albümin ve Cic a 11s globülin olmak üzere iki alerjenik polipeptidi tanımlanmıştır. Nohut en sık ürtiker ve anjiödem gibi deri semptomları ile anafilaksi ve oral alerji sendromu gibi alerjik reaksiyonlara neden olmaktadır. İnhaler maruziyette ise (pişirirken buharına maruziyet) duyarlı olanlarda astım atağı ve alerjik rinit bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda 60 dakika haşlama ile IgE bağlanması devam ederken, 2,56 atmosfer basınçta 30 dakika otoklavlama ile alerjenitesinde azalma gözlenmiştir.

Siyah fasulye (Vigna mungo) alerjisi

Siyah fasulye en sık Hindistan, Tayland, Endonezya ve Sri Lanka’da tüketilir. Major alerjisi 28 kDa’dır. Siyah fasulye duyarlılığı olan hastalarda astım ve

alerjik rinit bildirilmiştir. Mercimek, lima fasülyesi ve bezelye ile çapraz reaksiyon verir.

Yeşil fasülye (Phaseolus vulgaris) alerjisi

Yeşil fasülye ile ürtiker, anjioödem, anafilaksi ve oral alerji sendromu bildirilmiştir. Alerjik reaksiyonlar, çiğken epikutanöz maruziyet veya buharının inhalasyonu ile olabilir. Çiftçilerde yeşil fasülye yapraklarına temas ile mesleki kontakt dermatit bildirilmiştir.

Güvercin fasülye (Cajanus cajan) alerjisi

Güvercin fasülye, domuz bezelyesi (pigeon bean) veya Arhar olarak da bilinir. Tropikal veya subtropikal bölgelerde yüksek protein içeriği nedeniyle tercih edilir. Güvercin fasülye ile ürtiker, astım, alerji rinit ve anafilaksi gibi IgE aracılı alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Güvercin fasülye, metiyonin, lizin, triptofan gibi önemli esansiyel aminoasitleri içerir. Hepsi Cupin süper ailesine ait olan 5 adet IgE bağlayan proteini tespit edilmiştir. En çok Caj c 1 proteini olmak üzere Caj c 2, Caj c 3, Caj c 4, and Caj c 5 proteinlerinin triptik fragmanları soya fasüyesinin β -conglycin'in α kısmı ile benzer sekansa sahiptir. Fabaceae ailesinin diğer üyeleri olan soya fasülyesi, mercimek ve nohutla çapraz reaksiyon bildirilmiştir.

Maş Fasülyesi (Vigna radiata) alerjisi

Pakistan, Sri Lanka, Bangladeş, Hindistan, Çin, Vietnam, Kamboçya gibi Asya ülkelerinde çok tüketilir. Protein içeriği %24'tür ve bu miktar tahılların protein içeriğinin yaklaşık üç katıdır. Maş fasülyesi ile ürtiker, alerjik rinit, astım, anafilaksi gibi IgE aracılı alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Vig r 2, Vig r 3, Vig r 4 proteinleri soya fasülyesi, mercimek, bezelye ve acı bakla ile benzer sekansa sahiptir. Maş fasülyesi ile besin alerjisi olan hastalarda huş poleni duyarlılığı da bildirilmiştir. 8S globülinin alfa ve beta prekürsörleri majör çekirdek depo proteinleridir ve cupin süper ailesine aittir.

Baklagiller arası çapraz reaksiyon

Baklagiller yapısal olarak homolog proteinlerdir ve benzer epitoplar taşırlar, bu nedenle aralarında çapraz reaksiyon sıklıkla ve hastaların çoğunda birden fazla baklagil alerjisi vardır. Yer fıstığı alerjisi olan çocukların %7,9'unda en

az bir baklagil ile çapraz reaksiyon bildirilmiştir. Atopik dermatit çapraz reaksiyon için en önemli risk faktörü olarak bulunmuştur. Nohut, bezelye ve mercimek arasında çapraz reaksiyon siktir. Bezelyenin major alerjeni convicilin, mercimeğın alerjeni Len c 1 le çapraz reaksiyon gösterir. Yer fıstığı alerjisi olanlarda ayrıca mercimek, nohut ve bezelye ile de çapraz reaksiyon görülebilir. Yer fıstığının Ara c 1 proteini, mercimeğın Len c 1 alerjeni ve bezelyenin Pis s 1 alerjeni ortak epitop taşır. Soya fasulyesinin glycinin G1 asidik zinciri, yer fıstığı Ara h 3 ile benzer epitop taşır. Yer fıstığının Ara h 1 alerjeni ile soya vicilini ile oldukça homologdur. Buna rağmen bu antijenlerde IgE bağlanan alanlar az olduğu için yer fıstığı ve soya fasülyesi arasında çapraz reaksiyon sık görülmez.

Acı bakla ile yer fıstığı arasında güçlü çapraz reaksiyon vardır. Acı baklanın Lup an 1 alerjeni, yer fıstığının Ara h 1 alerjeni ile homolog sekanslara sahiptir. Yer fıstığı alerjisi olan çocukların %6,15'inde soya fasülyesi alerjisi bildirilmiştir. Danimarka'da yapılan bir çalışmada yer fıstığı alerjisi olan 39 hastanın %82'sinin acı baklaya duyarlı olduğu saptanmıştır.

Baklagiller ile farklı sınıflar arası çapraz reaksiyon

Baklagiller ile polenler ortak antijenik determinantlar taşıdıkları için aralarında çapraz reaksiyon vardır. Mercimek ve fasülye, polenler ile *in vitro* apraz reaksiyon yapar. Soya fasülyesi ise huş poleni ve patates ile çapraz reaksiyon verir. Yer fıstığı ile fındık arasında %25-50 çapraz reaksiyon gözlenir. Yer fıstığının major alerjeni Ara h 2, badem ve Brezilya fındığı ile ortak epitoplari paylaşır. Bezelyenin izoflavon redüktaz alerjeninin huş ağacı, elma armut, portakal ve mango ile %50-80 sekans benzerliği vardır.

nlem ve Tedavi

Besin alerjisine neden olan diğer gıdalarda olduğu gibi baklagil alerjilerinde de sorumlu besinden kaçınılmalıdır. Hem IgE aracılı besin alerjilerinde hem de besin proteini ilişkili enterokolit sendromunda alerjen gıdanın tam eliminasyonu önerilmektedir. Asya restoranlarında, fırınlarda, pastanelerde ve dondurmacılarda yer fıstığına maruziyet riski yüksektir. Ekmeklerde, pastane

ürünlerinde, kraker gibi atıştırılmalıklarda soya sık kullanılmaktadır. Bunun yanında et ürünlerinde ve salatalarda da soya sosu ve soya yağı kullanılmakta, restoranlarda sebzelere daha parlak görülmesi için soya yağı uygulanmaktadır. Bazı kozmetik ürünleri de soya içerebilir. Son yıllarda bezelye proteini de gıda endüstrisinde birçok üründe kullanılmaktadır. İşlenmiş et ve balık ürünleri, soslar, tahıllar ve kekler bezelye proteini içerebilir. Besinlerle beklenmeyen maruziyetleri önlemek için paketlenmiş ürünlerin içerikleri kontrol edilmelidir.

Diğer besin alerjilerinde olduğu gibi, baklagil alerjilerinin birincil önlenmesinde tamamlayıcı beslenmeye erken geçilmesi, baklagillerin diyetle erken eklenmesi ve diyetin çeşitli olması önerilmektedir. Herhangi bir alerji bulgusu olmadan baklagil tüketimi sonlandırılmamalı, alerjik reaksiyon şüphesinde doktora danışılmalıdır. Diyetle baklagillerin eklenmesinden önce hiçbir hasta grubuna tarama testi yapılması önerilmemektedir.

Alerjik reaksiyonlar çoğunlukla besinlerin sindirimi sonrası olmakla birlikte yer fıstığı, mercimek, nohut ve acı baklaya inhaler maruziyetle de gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Besin immünoterapisi baklagiller içinde sadece yer fıstığına uygulanmaktadır. Fakat immünoterapi ile sadece parsiyel desensitizasyon gelişmesi ve bu desensitizasyonun normal hayatta alerjiden korunmada yeterli olmaması, toleransın çok az hastada gelişmesi, immünoterapi esnasında sistemik ve lokal reaksiyonların sık gelişmesi ve immünoterapinin uzun dönem etkinliği ile ilgili yeterli veri olmaması nedeniyle oral immünoterapi uygulama kararı tartışmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cabanillas B, Jappe U, Novak N. Allergy to Peanut, Soybean, and Other Legumes: Recent Advances in Allergen Characterization, Stability to Processing and IgE Cross-Reactivity. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(1):10.1002/mnfr.201700446.
2. Frith K, Katelaris CH. Current perspectives on peanut allergy. *Intern Med J*. 2019;49(12):1480-1487.
3. Ito K. Grain and legume allergy. In: Ebisawa M, Ballmer-Weber BK, Vieths S, Wood RA (eds): *Food Allergy: Molecular Basis and Clinical Practice*. 101: Karger Publishers, 2015: 145-151.
4. Joo Chan C, Richardo T, Lim RL. Current Trend in Immunotherapy for Peanut Allergy. *Int Rev Immunol*. 2018;37(6):279-290.
5. Kahveci M, Koken G, Şahiner ÜM, et al. Immunoglobulin E-Mediated Food Allergies Differ in East Mediterranean Children Aged 0-2 Years. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(5):365-374.
6. Lehmann K, Schweimer K, Reese G, et al. Structure and stability of 2S albumin-type peanut allergens: implications for the severity of peanut allergic reactions. *Biochem J*. 2006;395(3):463-472.
7. Levy Y, Danon YL. Food protein-induced enterocolitis syndrome--not only due to cow's milk and soy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003;14(4):325-329.
8. Kattan JD, Cocco RR, Järvinen KM. Milk and soy allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(2):407-x.
9. Mills EC. Effect of the Food Matrix and Processing on the Allergenic Activity of Foods. In: O'Hehir R, Holgate ST, Sheikh A (eds): *Middleton's Allergy Essentials*. Philadelphia: Elsevier, 2017: 508-516.
10. Martínez San Ireneo M, Ibáñez MD, Sánchez JJ, et al. Clinical features of legume allergy in children from a Mediterranean area. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(2):179-184.
11. Verma AK, Kumar S, Das M, et al. A comprehensive review of legume allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(1):30-46.
12. Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, et al. Role of specific IgE in predicting the clinical course of lentil allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(4):382-388.

YUMURTA ALERJİSİ

Dr. Hilal ÜNSAL*, Dr. Ümit Murat ŞAHİNER**

Giriş

Yumurta alerjisi çocukluk yaş grubunda bazı serilerde inek sütü alerjisinden sonra ikinci sıklıkta bazı serilerde ise en sık görülen besin alerjisidir. Tavuk (*Gallus domesticus*) yumurtası akından ve sarısından oluşur. Yumurta hem sıklıkla tüketilen hem de birçok yiyeceğin içinde bulunan, protein içeriği yüksek bir besindir ve B12 vitamini, riboflavin, pantoteik asid, biotin ve selenyum içerir.

Epidemiyoloji

Yumurta alerjisi genellikle bebeklik ve erken çocukluk döneminde ortaya çıkar. Yetişkinlerde yeni başlayan yumurta alerjisi nadirdir ve vaka raporlarıyla sınırlıdır. Yumurta alerjisinin görülme sıklığı çocuklarda %0,5-2,5 arasındır. Yumurta alerjisi prevelans saptamasında bazı çalışmalarda provakasyon yapılan yumurta formuna (çiğ, haşlanmış, fırınlanmış vb.) göre prevelans değerleri değişmektedir. Güney Afrikalı bebeklerde (12 ila 36 ay) provokasyon yapılmış ve yumurta alerjisi çiğ yumurta beyazı için %1,9 ve pişmiş yumurta için % 0,8 olarak saptanmıştır. Avustralya nüfusu temelli dört yıllık bir kohort çalışmasında, yumurta beyazı ile oral provakasyon testleri yapılmış ilk bir yılda %9,5 dördüncü yılda %1,2 yumurta alerjisi yaygınlığı bildirilmiştir. Ülkemizde IgE aracılı besin alerjilerinin fenotiplerinin incelendiği bir çalışmada bu besin alerjilerinin %57,8'inin yumurta alerjisi olduğu saptanmıştır. Yine ülkemizde yapılan, besin alerjisi ve/veya atopik dermatiti olan 0-2 yaş arası hastaların incelendiği bir çalışmada besin alerjisi grubunda %75,9 oranla en sık yumurta akı alerjisi gösterilmiştir.

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara.

Yumurta Alerjenleri

Büyüklüğüne göre protein içeriği değişmekle beraber, yumurta protein içeriği yüksek bir besindir. Toplam protein miktarının yaklaşık %60'ı yumurta akında, %40'ı yumurta sarısında bulunur. Yumurta sarısı, akına göre daha az alerjeniktir. Çoğu yumurta akında olmak üzere 20'den fazla alerjenik protein vardır.

Yumurta akında dört ana alerjenik protein bulunur: ovomukoid (Gal d 1, total protein içeriğinin %11'i), ovalbumin (Gal d 2, total protein içeriğinin %54'ü), ovotransferrin (konalbumin veya Gal d 3, total protein içeriğinin %12'si) ve lizozimdir (Gal d 4, total protein içeriğinin %3,5'i). Yumurta sarısında bulunan başlıca alerjenler ise α -livetin (tavuk serum albümini veya Gal d 5) ve lipoprotein YGP42 (Gal d 6)'dır (Tablo I).

Tablo I. Yumurta alerjenleri

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

IUIS: International Union of Immunological Societies, AA: aminoasit

Yumurta proteinindeki konformasyonel epitoplar ısı işleme, enzimatik hidrolize ve mekanik gıda işleme koşullarına lineer epitoplardan daha duyarlıdır. Bu işlemler ile denatüre olarak sIgE antikorlarına bağlanma özelliklerini yitirebilirler ve alerjenik özellikleri azalabilir. Yumurta akında bulunan Gal d

1 (ovomukoid) ve sarısında bulunan Gal d 6 ısıt işlemlere dirençlidir. Maruz bırakılan ısının derecesi, süresi alerjenik özelliğini farklı düzeylerde etkileyebilir. Isıt işlem, yumurtayı kabuğu ile birlikte suda haşlama (100°C suda 10 dakika, haşlanmış yumurta), direkt olarak kısa süreli yüksek ısıya maruz bırakma (>100°C'de kızartma, krep gibi) veya fırınlama (180-200°C'de 30 dk) şeklinde olabilir. Yumurta günlük hayatta çoğunlukla ısıya maruz kalmış formları ile tüketilir. Yumurta alerjisi olan çocukların %70'inin fırınlanmış yumurtalı ürünleri sorunsuz bir şekilde tüketebildiği saptanmıştır.

Yumurta alerjisi hem yumurtanın ısıt işleme tabi tutulup tutulmamasına hem de sarısı veya akı farkına göre değerlendirilmelidir. Yumurta alerjisi olan hastaların %90'ından fazlasının yumurta sarısını tolere edebildiği ve haşlanmış yumurta sarısına reaksiyon gösterenlerin daha geç tolerans geliştirdiği belirtilmiştir.

Patogenez

Besin alımını takiben ortaya çıkan anormal reaksiyonlar ters gıda reaksiyonları olarak tanımlanır. Bunlardan immün yanıt sonucu gelişenler besin hipersensitivitesi olarak tanımlanırken, immün yanıt dışı bilinmeyen mekanizmalarla gelişenler besin intoleransı olarak tanımlanır. IgE aracılı besin alerjisi yumurta alerjisinin en sık görülen şeklidir, bunun yanı sıra non IgE aracılı ya da mikst tip reaksiyonlar da görülebilir.

IgE aracılı yumurta alerjisinde; oral tolerans bozulması sonucu yumurta proteinine karşı spesifik IgE oluşur. Bunlar mast hücreleri ve bazofiller üzerinde yer alan yüksek afiniteli IgE reseptörleri (Fcε RI) ve makrofaj, monosit, lenfosit ve trombosit üzerinde yer alan düşük afiniteli IgE reseptörlerine (Fcε RII) bağlanırlar. Yumurta proteini alınıp mukozal bariyeri geçtikten sonra hücrelere bağlı IgE antikorlarına ulaştıklarında mediatör salınımı olur. Bunun sonucunda vazodilatasyon, düz kaslarda kasılma ve mukus sekresyonu ile aşırı duyarlılık reaksiyonu ortaya çıkar.

IgE aracılı olmayan yumurta alerjisinde; yakınmalar alerjen alınmasından bir saat sonrasında günler sonrasına kadar olan sürede ortaya çıkabilir. Alerjen spesifik T lenfositler yüksek miktarda çeşitli sitokinler salgılar. Bu sitokinler ciltte, gastrointestinal sistemde ve solunum sisteminde gecikmiş, kronik inflammatuar sürece yol açar.

Klinik bulgular

Yumurta proteinine maruziyet ile gelişen klinik bulgular IgE aracılı, non-IgE aracılı ya da mikst tip şeklinde immün mekanizmalar ile oluşabilir. IgE aracılı besin alerjisi yumurta alerjisinin en sık görülen şeklidir.

IgE aracılı reaksiyonlar

Yumurta alımını takiben saatler içinde semptomların gözleendiği, ani başlayan aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Her yaşta görülmekle beraber küçük çocuklarda daha siktir. Hastalar genellikle deri (ürtiker, anjioödem, egzema), gastrointestinal sistem (kusma, karın ağrısı, ishal) ve solunum sistemi (rinit, astım, stridor) bulguları ile başvururlar. Bebeklik döneminde başlayan yumurta alerjisinde deri bulguları ön plandadır. Semptomların şiddeti hafiften hayatı tehdit eden anafilaksiye kadar değişebilir.

Anafilaksi, mast hücrelerinden yaygın mediyatör salınımı ile akut başlangıçlı deri, solunum sistemi ve gastrointestinal semptomların yanı sıra hipotansiyon, kardiyak kollaps ve aritmi gibi kardiyovasküler semptomlara neden olabilen yumurta proteini alımı sonrası görülen en ciddi IgE aracılı reaksiyondur. Almanya’da yapılan bir çalışmada çocuklarda ciddi anafilaktik reaksiyonlar incelenmiş ve bu çocukların %7’sinin yumurta ile anafilaksi geçirdiği saptanmıştır.

Astım hastaları diğer besin alerjilerinde olduğu gibi anafilaksi benzeri ciddi alerjik reaksiyonlar için yüksek risk altındadır. Besin ilişkili egzersizle tetiklenen anafilaksi, sorumlu bir besinin tüketimi sonrası 2-4 saat içinde egzersiz yapıldığında gelişir. Nadir de olsa yumurta ilişkili egzersizle tetiklenen anafilaksi vakaları bildirilmiştir.

Yine nadir olmakla birlikte mesleki astım, sıklıkla aerosol haline getirilmiş yumurtaya maruz kalan fırın işçilerinde ve yumurta işleme fabrikalarında çalışan insanlarda rapor edilmiştir.

Non-IgE aracılı besin alerjileri

Non-IgE aracılı besin alerjilerinde semptomlar günler hatta haftalar sonra başlar. Gastrointestinal sistemi ilgilendiren alerjik hastalıkların büyük çoğunlu-

ğunda non-IgE aracılı mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Yumurta proteini ilişkili proktokolit, enterokolit ve enteropatiler bu grup içinde yer alır .

Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPİAP); genel durumu iyi sağlıklı süt çocuklarında sık karşılaşılan, genellikle ilk altı ayda gaitada kan ve mukus bulunması ile karakterize olan klinik tablodur. Bu bebeklerin yarısından fazlası anne sütü ile beslenmektedir. En sık tetikleyen besin inek sütü olmakla birlikte, tetikleyici yumurta da olabilir. Kan kaybı genellikle hafiftir ama bazen anemiye neden olabilir. Hipoalbuminemi, periferik kanda eozinofili nadir görülür. Lökositoz görülmez. Besin proteini ilişkili alerjik proktokolitte IgE aracılı duyarlanma beklenmez, bu nedenle tanıda besin spesifik IgE ve deri testinin yeri yoktur. Tanıda öykü ve şüpheli besinin diyetten çıkarılması sonrası düzelme olması esastır. Uzun süreli prognozu iyi olup genelde bir yaş civarında düzelme görülmektedir.

Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu (BPİES); sıklıkla süt çocukluğu döneminde başlar ve tetikleyici besin alımından 2-6 saat sonra tekrarlayan kusmalar görülür. Kusmaya sıklıkla halsizlik, solukluk, uykuya meyil eşlik eder ve sonrasında diyare bulguları eklenebilir. Kusma majör bulgudur. Ağır vakalarda hipotermi, asidemi, hipotansiyon görülebilir. Sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde BPİES çok nadir görülür. En sık sorumlu besin süt olsa da yumurta proteini de BPİES’ye neden olabilir. Amerika Birleşik Devleti’nde yapılan bir kohort çalışmasında, BPİES’li çocukların %11’inde yumurtanın tetikleyici besin olduğu tespit edilmiştir. Besin eliminasyonu ile semptomlar düzelir. Yumurta ile BPİES düşünüldüğü zaman yumurta proteini eliminasyonu yapılır ve reaksiyon gelişmesi durumunda acil tedavi gerekir.

Besin proteini ilişkili enteropati; kusma, abdominal distansiyon ve malabsorbsiyon gibi semptomlar görülebilir. Anemi, ödem ve hipoproteinemiye yol açabilen protein kaybettiren bir enteropatidir. Büyüme geriliği olur. İnek sütü duyarlılığı en sık neden olarak bildirilmiş olsa da yumurta tüketimi de bu klinik tabloya neden olabilir .

Hem IgE, hem non-IgE aracılı (mikst tip) reaksiyonlar

Eozinofilik özofajit; özofagusta çok sayıda intraepitelyal eozinofil ile karakterize ve mikst IgE ve IgE aracılı olmayan mekanizmaların aracılık ettiği inflamatuvar bir bozukluktur. İnfantil dönemden adolesan döneme kadar görü-

lebilir. Kronik gastroözofagial reflü, aralıklı kusma, gıda reddi, karın ağrısı, disfaji, irritabilite, uyku bozukluğu ve reflü tedavilerine yanıtızlık ile karakterizedir.

En sık sorumlu besinler arasında inek sütü, yumurta, buğday, soya, yer fıstığı ve kuruyemişler vardır. Endoskopi ile doğrulanmış eozinofilik özofajit tanısı alan 500'den fazla hastanın incelenmesinde ikinci en yaygın alerjen olarak yumurta bulunmuştur. Eozinofilik özofajit tanısı ayrıntılı öykü eşliğinde endoskopik ve histolojik değerlendirme ile konur. Tedavi edilmediğinde devam eden inflamasyonla birlikte striktür ve fonksiyonel bozukluklar gelişebilir. Alerjen besinlerin eliminasyonu, topikal steroid ve gerekli olgularda özofagial dilatasyon uygulanır. Eliminasyon diyeti alan hastalar nutrisyonel eksiklik açısından yakın izlenmelidir.

Atopik dermatit (AD); atopi zemininde şiddetli kaşıntı, alevlenmeler ve tekrarlar ile seyreden kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Atopik dermatit atopik yürüyüşün genellikle ilk bulgusudur. İlerleyen yaşlarda astım ve rino-konjonktivit gelişme riski bu çocuklarda topluma göre daha yüksektir. Atopik dermatitli çocukların 1/3'ünde besin alerjisi vardır. İnfantil dönemde başlayan ve şiddetli seyreden atopik dermatite besin alerjisinin eşlik ediyor olma olasılığı oldukça yüksektir. Alerjik besin alımları AD'yi alevlendirebilir .

Atopik dermatit ile en sık ilişkili besinler süt ve yumurtadır. Lever ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmalarda yumurta alerjisi ve atopik dermatiti olan 55 hasta incelenmiş ve besin eliminasyonu yapılanlarda kontrol grubuna göre etkilenen alan ve semptom skorlarında anlamlı düşme olduğu görülmüştür. Atopik dermatitli bazı çocuklar, yumurta yedikten bir ila iki gün sonra egzamalarında alevlenmeler yaşarlar. Bu gecikmiş reaksiyonlar IgE aracılı değildir, T hücreleri aracılı mekanizmalardan kaynaklanır. Bu hastalarda yumurtanın diyetten çıkarılması cilt semptomlarının iyileşmesini sağlar.

Tanı

Yumurta alerjisi tanısını doğru koyabilmek için öncelikle ayrıntılı anamnez alınır. Yumurta proteini alımı ile reaksiyon arası geçen süre, semptomların tekrar edip etmediği, başlangıç yaşı ayrıntılı sorgulanmalıdır. Reaksiyonu tetikleyen yumurta protein miktarı ve şekli (yumurta sarısı, yumurta beyazı,

Tablo II. Amerikan Alerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi'nin 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 yaş için) ≥ 2 (≤ 2 yaş için)
Yumurta akı ile DPT reaktivitesi (mm)	≤ 3	≥ 7

BYT: besin yükleme testi, DPT: deri prik testi, sIgE: spesifik IgE

Ülkemizde ise iki yaş ve altı çocuklarda yumurta akı ile DPT kestirim değeri >3mm olarak belirlendiğinde pozitif prediktif değeri %100, iki yaş üstü çocuklarda yumurta akı ile DPT kestirim değeri >4mm olarak belirlendiğinde ise pozitif prediktif değeri %89 bulunmuştur (Tablo IIIa). Ancak DPT besin alerjisi tanısında tek başına yeterli değildir.

Spesifik Serum IgE Düzeyi

Yumurta alerjenine karşı oluşmuş serum IgE antikor düzeyi immunoassay yöntemler ile ölçülür. Yumurta spesifik IgE'nin 0,35kU/L'den yüksek olması duyarlanmayı gösterir; ancak yumurta alerjisi tanısı koydurmaz. Dermografizmi olanlarda, antihistaminik tedavisi kesilemeyenlerde ve ciddi deri hastalığı olanlarda tercih edilir. DPT gibi besin spesifik IgE seviyelerinin ölçümü de yüksek negatif prediktif değere sahiptir. Total serum IgE düzeyi yüksek olan hastalarda yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmalar serum yumurta sIgE değerlerinin oral besin yükleme testi sonucu ile korele olduğunu göstermektedir. Yumurta sIgE düzeyleri için %95 pozitif prediktif değer tespit edilmiştir ve klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır. İki yaştan büyük çocuklarda 7 kU/L, iki yaş ve daha küçük çocuklarda 2kU/L yumurta beyazı sIgE düzeyinin % 95 pozitif tahmin değerine sahip olduğu gösterilmiştir (Tablo IIIb).

Tablo III. Ülkemizden çocukluk çağında farklı yaş gruplarında yumurta ile BYT'nin pozitif olmasını tahmin edebilen yumurta akı ile DPT reaktivitesi için (a) ve yumurta akı sIgE için (b) kestirim değerleri

a)

Referans Test	Yaş grupları	Kestirim değeri	Spesifite (%)	Pozitif prediktif değer (%)
Yumurta akı ile DPT reaktivitesi (mm)	Tüm yaşlar	4	%98	%96
	≤2 yaş	>3	%100	%100
	>2 yaş	>4	%98	%89

b)

Referans Test	Yaş grupları	%50 öngörülen olasılık	%95 öngörülen olasılık
Yumurta akı sIgE (kU/L)	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

BYT: besin yükleme testi, DPT: deri prik testi, sIgE: spesifik IgE

Bununla birlikte, tahmini karar noktası değerlerinden daha yüksek yumurta sIgE antikor seviyelerine sahip bazı hastalar hiçbir klinik semptom göstermemektedir ve bu durumun tam tersi de geçerlidir.

Bileşene dayalı moleküler tanı (BDT, “*Component resolved diagnosis*”)

Alerjen ekstrelerindeki alerjen kaynağının moleküler olarak ayırımını sağlayan tek veya çoklu IgE analizidir. Bu yöntem ile komponentler tek tek test edilebileceği gibi Euroimmun, Alex ve ISAAC testleri kullanılarak aynı anda hem birçok besin hem de aeroalerjen komponentlerinin test edilmesi de mümkündür. Yumurta alerjisinde ovomukoid (Gal d 1) ve ovalbumin (Gal d 2) spesifik IgE reaktivitesinin ölçümü ile serum bazlı testlerin tanı koymadaki sensitivitesi artmıştır. Yüksek ovomukoid sIgE pişmiş yumurta intoleransını gösterir. Yumurta alerjisi dirençli olan hastalarda yumurtaya tolerans geliştirenler göre ovomukoid ve ovalbumin sIgE'nin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Gerçek duyarlanmayı çapraz reaksiyona bağlı olan duyarlanmadan ayırmada, besin yükleme testi ihtiyacını tespit etmede, tolerans ve reaksiyon riski değerlendirmede yardımcı olur.

Yama (patch) testi

Yumurta ile yama testinde alerjene karşı gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonları değerlendirildiği için non IgE aracılı veya mikst tipte besin alerjisi tanısında kullanılabilir. Test 48-72. ve 96. saatlerde cilt reaksiyonu değerlendirilerek yorumlanır. Besin alerjisi tanısında bu testler zaman alıcı, nonspesifik ve sonucun değerlendirilmesi ile ilgili standartların olmaması nedeniyle rutin olarak kullanılmamaktadır.

Oral besin yükleme testi (BYT)

Yumurta alerjisi tanısında çift kör plasebo kontrollü oral besin yükleme testi altın standarttır. Öykü ile epidermal prick test sonuçları/yumurta sIgE değerlerinin birbiri ile uyuşmadığı ya da yumurta sIgE değerleri veya epidermal prick test sonuçlarının %50 doğrulukla yumurta alerjisinin ortadan kalktığını öngördüğü durumlarda hem tanı amaçlı hem de takipte tolerans gelişimini saptamak amacıyla uygulanmaktadır.

Besin alerjisinin türü (IgE, non-IgE oluşu) ve daha önce oluşan reaksiyonun şiddetine göre BYT planlanır. Test pozitif ise besin eliminasyonuna devam edilir. Test sonucunun negatif olması hastanın ilgili besine alerjisi olmadığını veya tolerans geliştirdiğini gösterir.

Non-IgE aracılı yumurta alerjisi tanısında spesifik bir tanı koydurucu laboratuvar testi yoktur. Ayrıntılı hikaye, bulguların ve şikayetlerin değerlendirilmesi ve diğer olası tanıların dışlanması ile tanı konur. Kesin tanı yine BYT ile konulabilir. Bu hastalarda BYT klinik hikayenin veya hastalığı tetikleyen sorumlu besinin net olmadığı durumlarda ve takipte kullanılır.

Tedavi ve İzlem

Besin alerjilerinde alerjen besinin saptanması ve bu besinin tüketiminden kaçınılması en önemli yaklaşımdır. Yumurta alerjisi tanısı konulduktan sonra yumurta ve yumurta içeren besinlerden kaçınılmalıdır (Tablo IV). Gıda etiketinde bazı terimler yumurta ürünlerinin işlenmiş gıdaların üretiminde kullanıldığını gösterir (Tablo V). Aile ve hasta gıda etiketi okumak konusunda bilgilendirilmelidir.

Tablo IV. Yumurta proteini içerebilen besinler

Marshmallow (marşmelov)	Mayonez	Beze
Omlet	Pankek, muffin, sufle	Makarna ve eriştelere
Menemen	Unlu mamüller	Marzipan
Krep	Dondurma	Galeta unu ile yapılmış ürünler
Köfte	Makaron	Salata sosu
Pudingler ve muhallebi	Kraker	Özel kahveler

Tablo V. Yumurtanın besinlerde farklı şekillerde yazımı

Albumin (albumen)	Lizozim
Globulin	Vitellin
Livetin	Lesitin
Ovalbumin, ovoglobulin , ovomucin, ovomucoid, ovotransferrin, ovovitelia, ovovitellin içeren besinler	

Yumurtanın ülkemizde ucuz ve kolay ulaşılabilir bir protein kaynağı olması ve çoğu besinin içinde yaygın olarak kullanılması nedeniyle diyet kısıtlamaları hem çocuğun hem de ailenin hayat kalitesini etkiler. Yumurtanın diyetten çıkarılması durumunda alternatif hayvansal ve bitkisel protein kaynaklarının kullanılması besin eksikliğine yol açmaz. Yumurta alerjisi tanısı konulmuş hastalara eliminasyon diyeti uygulanması, büyüme ve gelişmenin takibi, belirli aralıklara tolerans gelişiminin izlenmesi alerji uzmanları tarafından yapılmalıdır. Tolerans gelişim zamanı kişiden kişiye değişkenlik gösterir. Yumurta alerjisi olan çocukların çoğunluğunda tolerans gelişir. Çok merkezli, gözlemsel bir kohort çalışmasında, yumurta alerjisi olan çocukların yaklaşık %50'sinin altı yaşında yumurtaya tolere eder hale geldiği bulunmuştur. Ülkemizde yapılan kohort çalışmasında ise yumurtaya tolerans gelişimi beş yaşın sonunda %82 olarak saptanmıştır.

Yumurta alerjisi olan hastaların %70'inin fırınlanmış yumurta ürünlerini tolere edebildikleri ve beslenmelerine fırınlanmış yumurta ürünleri eklenen hastaların yumurta alerjisine daha erken tolerans geliştirdikleri gösterilmiştir.

Yumurta alerjisi olan hastalar için ısıtılma maruz kalmış yumurtalı ürünleri tolere edip edemeyeceklerini belirlemek, beslenme çeşitliliğini artırabilmek ve yumurtaya karşı toleranslarını hızlandırabilmek amacıyla yumurta mer-

divenleri oluşturulmuştur. Temel prensip alerjenik özelliği çok düşük (yüksek ısıya uzun süre maruz kalmış) ürünlerden başlayarak ısı derecesi ve ısıya maruziyet süresi giderek azalan ve yumurta protein içeriği giderek artan basamaklar halinde alerjenik özelliği daha yüksek ürünlere doğru ilerlemektir. Yumurta merdiveni örneği Tablo VI'da gösterilmiştir. Bu ürünleri tüketebilen çocukların ve ailelerin hayat kaliteleri artmaktadır.

Yumurtanın yaygın kullanılması nedeniyle kaza ile tüketim sonrası anafilaksi gelişebilir. Aileye ve bakım veren kişilere gıda etiket okuma ve adrenalin otoenjektörü kullanımı hakkında bilgi verilmelidir. IgE ilişkili yumurta alerjisi olan riskli hastalara ve yumurta alerjisi alımı sonrası ağır reaksiyon öyküsü olan hastalara mutlaka adrenalin otoenjektörü reçete edilmelidir. Diğer besin alerjilerinde olduğu gibi anafilaksi durumunda hemen intramusküler (IM) adrenalin uygulanmalıdır. Acil eylem planında ABC gözden geçirildikten sonra 0,01 mg/kg/doz (1:1.000) adrenalin uyluk anterolateral kısmından IM olarak yapılır.

Tablo VI. Tüm yumurta merdiveni örneği

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

Yumurta ile BPIES düşünüldüğü zaman yumurta eliminasyonu yapılır ve reaksiyon gelişmesi durumunda acil tedavi gerekir. Acil tedavide intravenöz (IV) sıvı tedavisi (10-20 ml/kg), gerekirse 1 mg/kg metilprednisolon (IV) ve serotonin reseptör antagonisti ondansetron (IV veya IM) 0,15-0,2 mg/kg dozunda verilebilir.

Oral immunoterapi (OİT)

Oral immünoterapide amaç alerjen besinin minimum dozlardan başlayarak oral yolla verilmesi ile zamanla o alerjen besine toleransın sağlanmasıdır. Yumurta oral immünoterapisinin, IgE aracılı yumurta alerjisi olan çocuklarda toleransı sağlamak için etkili bir tedavi seçeneği olduğu bazı çalışmalarda görülmektedir. Öte yandan sağlanan toleransın kalıcılığı zamanla giderek azalmakta ve düzenli olarak yumurta alımına devam edilmez ise bir süre sonra tekrar başa dönmektedir. Bu nedenle oral immünoterapi ile gerçek bir besin toleransı mı sağlandığı yoksa uzun süreli bir desensitizasyon mu yapıldığı konusu tartışmalıdır. Yine de OİT en azından hastaların günlük diyetlerine uyumlarını sağlamakta ve yaşam kalitelerini de artırmaktadır.

Caminiti ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yumurta alerjisi için yapılan altı aylık OİT sonrası çocuklarda yumurta alerjenine karşı desensitizasyon (duyarsızlık) gelişmiştir. Üç aylık ara fazın ardından tekrar alerjene maruz kalınması sonrası hastaların üçte birinin yumurtayı rahatlıkla tolere edebildikleri gözlenmiştir. Sublingual, epikutanöz, subkutanöz immünoterapi ise diğer alerjen spesifik tedavilerdir. Bu tedavi yöntemlerinin klinik etkinlikleri çalışmalarla gösterilmiş olsa da, her tedavinin olası yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Buna ek olarak optimum doz ve sürenin belirlenmesinde yeni yaklaşım ve çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yumurta Alerjisi ve Aşılar

Kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısındaki kızamık ve kabakulak virüsleri tavuk embriyosundan üretilmekte, bu nedenle eser miktarda yumurta proteini içerebilmektedir. Dünya Alerji Organizasyonunun (WAO) aşı reaksiyonları için yayınladığı en son uzlaşi raporunda yumurta alerjisi olan çocuklarda aşının güvenle yapılabileceği bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda kızamık kızamıkçık kabakulak (KKK) aşısı ile görülen alerjik reaksiyonların çoğunun jelatin ve neomisin gibi aşı bileşenlerine bağlı olduğu gösterilmiştir.

Yumurta ile gelişen anafilaksi ve/veya önceki aşıya karşı alerjik reaksiyon hikayesi olan vakalar alerji merkezine yönlendirilmelidir. Bu çocuklarda aşı uygulamalarının acil müdahale edilebilecek uygun koşullarda yapılması ve çocukların aşı sonrası bir süre gözlem altında kalmaları önemlidir.

Ülkemiz şartlarında enfeksiyon hastalıklarına karşı bağışıklamanın önemi düşünüldüğünde; literatürde de yumurta alerjili çocuklarda KKK aşısı ile ciddi anafaksi riskinin düşük olduğu belirtildiğinden yumurta alerjisi olan çocuklarda aşı güvenle yapılabilir. KKK aşısı yumurta alerjisi olan hastalarda kontrendike değildir.

Tavuk embriyo fibroblast kültüründe üretilen diğer aşılar ise sarı humma ve influenza aşılarıdır. *İnfluenza aşıları* bazen az miktarda yumurta proteini içerir, bu nedenle yapılırken dikkatli olunmalıdır. Bu aşının yumurta alerjisi olan çoğu kişiye sorunsuz bir şekilde uygulanabildiği bilinmektedir.

Sarı humma aşısı, yumurta alerjisi olan bazı insanlarda alerjik reaksiyona neden olabilir. Genellikle yumurta alerjisi olan kişilere önerilmez ancak bazen gereklilik durumunda tıbbi gözetim altında verilebilir. Diğer aşılar genellikle yumurta alerjisi olan kişiler için riskli değildir.

KAYNAKLAR

1. Botha M, Basera W, Facey-Thomas HE, et al. Rural and urban food allergy prevalence from the South African Food Allergy (SAFFA) study. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2):662-668.e2.
2. Boyano Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, et al. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(9):1464-1469.
3. Caminiti L, Pajno GB, Crisafulli G, et al. Oral Immunotherapy for Egg Allergy: A Double-Blind Placebo-Controlled Study, with Postdesensitization Follow-Up. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(4):532-539.
4. Clark AT, Skypala I, Leech SC, et al. British Society for Allergy and Clinical Immunology guidelines for the management of egg allergy. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(8):1116-1129.
5. Doğruel D, Bingöl G, Altıntaş DU, et al. Clinical Features of Food Allergy during the 1st Year of Life: The ADAPAR Birth Cohort Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(3):171-180.
6. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J*. 2016;9(1):32. Published 2016 Sep 16.
7. D'Urbano LE, Pellegrino K, Artesani MC, et al. Performance of a component-based allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(10):1561-1570.
8. Escudero C, Quirce S, Fernández-Nieto M, et al. Egg white proteins as inhalant allergens associated with baker's asthma. *Allergy*. 2003;58(7):616-620.
9. Hasan SA, Wells RD, Davis CM. Egg hypersensitivity in review. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34(1):26-32.
10. Horino S, Kitazawa H, Satou T, et al. Hyperresponsiveness to Boiled Egg Yolk in Early Life Leads to Prolonged Egg Allergy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(3):433-437.
11. Järvinen KM, Beyer K, Vila L, et al. Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. *Allergy*. 2007;62(7):758-765.
12. Kahveci M, Koken G, Şahiner ÜM, et al. Immunoglobulin E-Mediated Food Allergies Differ in East Mediterranean Children Aged 0-2 Years. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(5):365-374.
13. Kondo M, Fukao T, Omoya K, et al. Protein-losing enteropathy associated with egg allergy in a 5-month-old boy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(1):63-66.
14. Kondo N, Fukutomi O, Agata H, et al. The role of T lymphocytes in patients with food-sensitive atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91(2):658-668.
15. Lever R, MacDonald C, Waugh P, et al. Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998;9(1):13-19.

16. Mehl A, Wahn U, Niggemann B. Anaphylactic reactions in children--a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy*. 2005;60(11):1440-1445.
17. Nacaroglu HT, Erdem SB, Karaman S, et al. 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(5):445-451.
18. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6 Suppl):S365-S383.
19. Okada Y, Yanagida N, Sato S, et al. Heated egg yolk challenge predicts the natural course of hen's egg allergy: a retrospective study. *World Allergy Organ J*. 2016;9(1):31.
20. Peters RL, Koplin JJ, Gurrin LC, et al. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):145-153.e8.
21. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):638-646.
22. Ruffner MA, Ruymann K, Barni S, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: insights from review of a large referral population. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(4):343-349.
23. Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2 Suppl):S540-S547.
24. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(5):891-896.
25. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):492-499.
26. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(1):30-36.
27. Tan JW, Joshi P. Egg allergy: an update. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(1):11-15.
28. Urisu A, Kondo Y, Tsuge I. Hen's egg allergy. *Food Allergy: Molecular Basis and Clinical Practice*. 101: Karger Publishers; 2015. p. 124-30.
29. Verhoeckx KC, Vissers YM, Baumert JL, et al. Food processing and allergenicity. *Food Chem Toxicol*. 2015;80:223-240.
30. Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, et al. Phenotypes of IgE-mediated food allergy in Turkish children. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32(6):47-55.
31. Yilmaz AE, Yavuz S, Cavkaytar O, et al. The variability of the egg specific cutoff IgE levels to predict clinical reactivity by total IgE, age and types of oral food challenge tests. *Allergy*; 2017

SUSAM VE DİĞER TOHUM ALERJİLERİ

Dr. Melike OCAK*, Dr. Bülent Enis ŞEKEREL**

Besin alerjisi, toplumlar arasında görülme sıklığı ve alerjik besinlerin çeşitliliği açısından farklılık gösteren, büyüyen bir halk sağlığı sorunudur. Besinlerin çoğu alerjik reaksiyona neden olabilir, ancak bunlardan birkaçı reaksiyonların çoğundan sorumludur. Dünyada besin ilişkili alerjik reaksiyonlara neden olan klasik “sekiz besin grubu” (1) inek sütü, (2) yumurta, (3) fıstık, (4) kuruyemişler, (5) buğday, (6) soya, (7) balık ve (8) kabuklu deniz ürünleridir. Bununla birlikte, bu besin alerjenlerinin sıklığı ve dağılımı beslenme farklılıklarına, kültürel ve etnik farklılıklara bağlı olarak toplumlar arasında değişkenlik göstermektedir.

Son yıllarda susam, ayçiçeği tohumu, haşhaş tohumu, kabak çekirdeği, keten tohumu ve hardal tohumu gibi tohumların kullanımının artmasıyla, tohumlarla ilgili hipersensitivite reaksiyonları giderek artan oranlarda bildirilmektedir. Çocuk olgularda da birçok yiyeceğe tohumların katılması ve deri yolu ile maruziyet sebebiyle tohum alerjisi sıklığının arttığı bildirilmektedir.

Epidemiyoloji

Tohum alerjileri ile ilgili epidemiyolojik veriler sınırlı sayıdadır ve veriler çoğunlukla tohumla ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonlarının çoğundan sorumlu olan susam tohumu içindir.

Pedaliaceae ailesinin (Pedaliaceae) bir üyesi olan susam en az 18 tür içerir. Bunlar arasından *Sesamum indicum* Hindistan, Orta Doğu, Amerika Birleşik

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara.

Devletleri, Çin ve diğer Asya ve Latin Amerika ülkeleri de dahil olmak üzere birçok ülkede yaygın olarak yetiştirilmektedir. Türkiye’de susam tarımının başlangıcı ile ilgili kesin bir tarih saptanamamış olup ilk resmi kayıtlara 1850 yılında rastlanmaktadır. Türkiye’de susam ekim alanları 1990’lı yıllarda toplam yağlı tohum ekim alanlarının %11,8’ini oluştururken, bu oran 2014 yılında %2’ye düşmüştür ve dünyadaki susam ekim alanlarının %0,2’sini oluşturmaktadır. Susam tohumu içeren besinler Orta Doğu ve Afrika’da 3000 yıldan uzun bir süredir yetiştirilmektedir. Susam geleneksel olarak tahin adı verilen bir macun ve helva adı verilen bir tatlı olarak tüketilir. Son yıllarda, özellikle Batı ülkelerinde ekmek ve krakerlerde sos olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, susam tohumları yaklaşık % 50-60 oranında yağ içerir ve bu yağ sadece gıda endüstrisinde değil, aynı zamanda farmasötik ve kozmetik ürünlerde de yaygın olarak kullanılmaktadır.

Susam alerjisi özellikle diyet alışkanlıklarının değişmesi ve vejeteryan/vegan yaşam tarzlarına genel eğilimin artmasıyla giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Susam alerjisinin çocukluk çağında en sık görülen dokuzuncu besin alerjisi olduğu ve genel prevalansının %0,1-0,2 olduğu tahmin edilmektedir. Olguların çoğu bebeklerde ve erken çocukluk döneminde görülür. Orta Doğu’da bildirilen oranlar Kuzey Amerika’dakilere göre çok daha yüksek olmakla birlikte bölgeye göre önemli ölçüde değişmektedir. İsrail’de susam alerjisi, IgE aracılı besin alerjilerinin en yaygın üçüncü nedeni ve besin ilişkili anafilaksin en yaygın ikinci nedeni olarak bildirilmiştir. Suudi Arabistan’da ise anafilaksiye neden olan en yaygın üçüncü besin olarak rapor edilmiştir. Çalışmalar, Kanada’daki çocuklar arasında %0,1 ve Avustralya’daki çocuklar arasında ise %0,8 oranında susam alerjisi olduğunu göstermektedir. Ayrıca Kanadalı çocuklarda besin ilişkili anafilaksi vakalarının %2,8’inden de susam sorumludur. Türkiye’de yapılan IgE aracılı besin alerjisi olan 0-2 yaş arası 912 çocuğu kapsayan bir çalışmada, en sık besin alerjisi nedenleri sırasıyla yumurta, süt, fındık ve susam olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada 0-2 yaş arasındaki çocuklarda kabak çekirdeğinin 12. ve ay çekirdeğinin ise 13. sırada besin alerjisi nedeni olduğu gözlenmiştir. Ayrıca Türkiye’de okul öncesi (≤ 6 yaş) 314 çocukta 451 besin ilişkili anafilaksin rapor edildiği bir başka çalışmada, susam tüm yaş gruplarında anafilaksiye neden olan dördüncü en sık besin iken, bir yaş altı bebeklerde besin ilişkili anafilaksin altıncı nedeni olarak saptanmıştır. Yüksek alerjenitesi nedeniyle susam, Avrupa Birliği,

Kanada ve Avustralya’da zorunlu alerjen etiketlemesi listesinde yer almakta iken Amerika Birleşik Devletleri’nde henüz zorunlu etiketlemenin bir parçası değildir. Ayrıca susam ülkemizde de zorunlu alerjen etiketleme listesinde yer almaktadır.

Ay çekirdeği, haşhaş tohumu, kabak çekirdeği, keten tohumu ve hardal tohumu alerjilerinin yaygınlığı hakkında rapor edilmiş prevalans çalışmaları bulunmamaktadır. Daha çok, kısıtlı vaka serileri şeklinde bu tohumlara karşı gelişen hipersensitiviteler bildirilmektedir.

Tohumların neden olduğu aşırı duyarlılık reaksiyonları

Diğer besin alerjilerinde olduğu gibi ani aşırı duyarlılık (IgE aracılı) reaksiyonları hafif ürtikerden anafilaksiye kadar değişebilir. Bazı tohumlar, özellikle tohumların yağları, çoğunlukla alerjik kontakt dermatit şeklinde gecikmiş aşırı duyarlılığa (T hücre aracılı) neden olabilir. Maruziyet esas olarak besinin tüketilmesi ile olsa da, özellikle mesleki ortamlarda soluma ve cilt teması ile de ilişkilendirilmiştir.

IgE aracılı reaksiyonlar

Susam çok sayıda besine dahil edilmesinden dolayı aşırı duyarlılık reaksiyonlarından sorumlu en yaygın tohumdur. Semptomlar oral alerji sendromundan (OAS) atopik dermatite ve susam nedeniyle hayatını kaybeden bir hasta dahil olmak üzere anafilaksiye kadar değişmektedir. Susam alerjisi ile ilgili ilk vaka raporu 1950 yılında Rubinstein tarafından, helva ve diğer susam içeren ürünleri tükettikten sonra art arda birkaç kez anafilaksi öyküsü olan 31 yaşında bir erkek hasta olarak bildirilmiştir. On dört yıl sonra, Torsney susam alerjisi olan üç vaka raporu daha bildirmiştir, ancak ilk vaka serileri 1993 yılından itibaren raporlanmaya başlanmıştır.

Ayçiçeği tohumu (Helianthus annuus), Asteraceae ailesine ait bir bitki cinsidir. Ayçiçeği tohumu alerjileri nadirdir ve tohumun yenilmesiyle anafilaksi öyküsü olan birkaç vaka görülmüştür. Ayçiçeği tohumları genellikle kuş yemi olarak kullanılması nedeniyle kuş yetiştiriciliği, alerji gelişimi için risk taşıyan bir meslektir. Bazı vakalarda henüz oral yolla tüketim olmadan önce cilt teması ya

da inhalasyon yoluyla duyarlılaşma ve alerji gelişimi olabilmektedir. Ayçiçeği tohumu ile aşırı duyarlılık reaksiyonu ilk kez, atopik dermatitli iki çocukta saptanmıştır ve bir vakada duyarlılığın, ayçiçeği tohumuna bütünlüğü bozulmuş deri ile temas sonucu ortaya çıktığı görülmüştür. Ayçiçeği alerjenleri yüksek ısıya dayanıklıdır ve bir saat boyunca 200 °C'ye kadar yüksek sıcaklıklarda pişirmeden sonra bile parçalanmaz. Buna ek olarak, ayçiçek yağının protein içermediği için gıda alerjisi olan hastalar için güvenli olduğu düşünülse de, bunun çelişkili kanıtları vardır. Bir çalışmada ayçiçeği tohumu ile anafilaksi ve ürtiker hikayesi olan iki hastanın rafine ve rafine edilmemiş ayçiçek yağını tolere ettikleri bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise ayçiçeği tohumu alerjisi olan bir olguda, rafine ayçiçek yağı sonrası anafilaksi geliştiği bildirilmiştir.

Kabak çekirdeği (Cucurbita maxima) Cucurbitaceae ailesine aittir. Tohumları büyük miktarlarda protein (% 35), doymamış yağ asitleri (% 50, esas olarak linoleik asit ve oleik asit), tokoferoller ve fitosteroller içerir. Tohumlar genellikle meze, salatalarda veya ekmekte katkı maddesi olarak tüketilir. Cucurbitaceae ailesinin diğer üyelerinden farklı olarak, kabak çekirdeği besin alerjisinin yaygın bir nedeni değildir ve tüketildikten sonra alerjik reaksiyonların az görüldüğüne dair raporlar vardır. Ancak bu semptomların oral kaşıntıdan anafilaksiye kadar değiştiği bildirilmiştir.

Haşhaş tohumu (Papaver somniferum) Papaveraceae ailesindeki çiçekli bir bitki türüdür. *Papaver somniferum* bitkisinden elde edilen haşhaş tohumları özellikle Avrupa ve Orta Doğu'da geleneksel olarak fırınlarda, örneğin ekmek süslemek veya kek yapmak için kullanılmaktadır. Bu geniş kullanımına rağmen, nadiren alerjik reaksiyonlara neden olmaktadır. Haşhaş alerjisi ile ilgili çeşitli raporlar semptomların oral kaşıntıdan anafilaksiye kadar değiştiğini göstermiştir.

Hardal tohumu diğer tohumlar gibi bir atıştırılabilirlik olarak tüketilmemektedir. Ancak hardal ezmesinin yaygın tüketimine ve hardal tohumunun baharat olarak kullanılmasına rağmen, rapor edilen besin alerjisi vakaları çoğunlukla olgu raporları şeklindedir. Fransa'da çocuklarla yapılan bir çalışmada hardal en sık dördüncü besin alerjisi olarak tespit edilmiştir. Bu muhtemelen, ticari paket besinlerde hardalın genellikle gizli baharat olarak kullanılmasıyla açıklanmıştır. Diğer tohumlar gibi anafilaksi dahil sistemik reaksiyonlara neden olabilir.

Keten tohumu genellikle müşhil olarak kullanılsa da, pişmiş gıdalara ve tahıllara da sıklıkla eklenir. Keten tohumu ile anafilaksi ilk olarak 1930 yılında bildirilmiş olup ardından seyrek vaka raporları olarak sunulmuştur.

Non-IgE aracılı reaksiyonlar

Susam tohumunun neden olduğu besin proteini ilişkili enterokolit sendromu yakın zamanda İsrail’de beş bebekte rapor edilmiştir. Bu durum, tahin ve helva gibi susam içeren yiyeceklerin İsrail’deki diyeteye erken giriş uygulamasını yansıtmaktadır. Diğer tohumlarla rapor edilmiş reaksiyon bulunmamaktadır.

Alerjik kontakt dermatit

Yenilebilir tohumlara veya tohum yağlarına bağlı alerjik kontakt dermatit nadiren bildirilmiştir. Susam yağı, çoğunlukla yama testi ile doğrulanan birçok vakada alerjik kontakt dermatite neden olmuştur. Bir çalışmada, ayçiçeği tohumlarının kompozite duyarlı hastalarda alerjik kontakt dermatite neden olabileceği raporlanmıştır.

İnhalasyon ile aşırı duyarlılık

İnhalasyonla aşırı duyarlılık öncelikle mesleki olarak maruz kalmış kişilerde görülse de sporadik vakalar da bildirilmiştir. İki vaka raporu, susam tohumlarının fırıncılarda bronkospazma neden olduğunu göstermiştir. Her iki hastanın da pozitif deri testi ve inhalasyon provokasyon testine sahip olduğu raporlanmıştır. Benzer bir vaka ayçiçeği tohumu kullanan bir fırıncıda bildirilmiştir. Ek olarak, haşhaş tohumu inhalasyonuna bağlı bir reaksiyon, haşhaş tohumu yiyen bir kişinin yanındayken anafilaksi geliştiren bir çocukta bildirilmiştir.

Besine bağlı egzersiz ilişkili anafilaksi

Bir öğüde susam tüketimi sonrası postprandiyal egzersize bağlı anafilaksi, bir öğüde da haşhaş tohumu tüketimi sonrası egzersize bağlı yaygın ürtiker bildirilmiştir. Her iki vakada da sadece ilgili tohumun tüketimini takiben 1-2 saat içinde egzersiz veya efor yapıldığında reaksiyon gözlenmiştir.

Tohumların içerdiği alerjenler

Tohumlarda çoklu alerjenler tanımlanmış ve karakterize edilmiştir. Tohumların içerdiği alerjenler Tablo I’de listelenmiştir.

Tablo I. Tohumlarda tanımlanan potansiyel alerjenler*

Tohum	Alerjen	Moleküler ağırlığı (kDA)	Biyokimyasal tip
Susam	Ses i 1	9	2S Albumin
	Ses i 2	7	2S Albumin
	Ses i 3	45	7S Vicilin-benzeri globülin
	Ses i 4	17	Oleodin
	Ses i 5	15	Oleodin
	Ses i 6	52	11S globulin
	Ses i 7	57	11S globulin
Susam yağı	-	-	Sesamin, sesamol
Ayçiçeği	Hel a 2S albumin	12	2S Albumin
	Hel a 3	9	Lipit transfer protein
Haşhaş	-	45	Olası PR-10 (Bet v 1) ve profilin (Bet v 2) homologu
Keten tohumu	-	56	Olası malat dehidrojenaz (MDH-1)
Kabak çekirdeği	-	14	Olası profilin homologu
		12	Olası lipit transfer proteini

*13 numaralı kaynaktan alınmıştır.

Susam tohumu alerjenleri

Susam tohumunun Ses i 1'den Ses i 7'ye kadar yedi alerjeni tanımlanmıştır. Susam tohumunun majör protein bileşeni tohumun % 60-70'ini oluşturan Ses i 6 ve Ses i 7 11S globulindir. Bununla birlikte, oleosinler yani Ses i 4 ve Ses i 5 ciddi reaksiyonlara neden olmaktadır. Susam tohumu alerjenlerinin aksine, susam yağında alerjik kontakt dermatite neden olan sesamol ve sesamin gibi lignin benzeri alerjenler tanımlanmıştır.

Asero ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yayımlanan çalışmada besin anafilaksisi öyküsü susam alerjisi olan 11 hasta bildirilmiş ve alerjen olma potansiyeli olan iki yeni susam proteini tanımlanmıştır. Çalışmadaki 11 hastadan 10 tanesinin serumu incelenmiş ve incelenen tüm serumlar 20 kDA proteine ve 7-32 kDA protine reaktivite göstermişlerdir. Bu proteinleri ve alerjen olma potansiyellerini karakterize etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ayçiçeği tohumu alerjenleri

Metionin açısından zengin 2S albümin (SFA-8/SSA) ayçiçeği tohumunun majör alerjenidir. Olgunlaşmamış formu 16-17 kDA molekül ağırlığına sahipken olgun form 12 kDA molekül ağırlığına sahiptir. Diğer bir potansiyel ayçiçeği tohumu alerjeni olarak molekül ağırlığı 13 kDA olan bir lipit transfer proteini bildirilmiştir.

Haşhaş tohumu alerjenleri

Haşhaş tohumundaki alerjenleri ele alan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Haşhaş tohumu duyarlı hastaların serumlarının büyük bir alerjen olarak kabul edilen 45 kDA proteinine bağlanma gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca inhibisyon çalışmalarında 45 kDA proteininin PR-10 olan rekombinant Bet v 1 ve profilin olan Bet v 2 ile homoloji gösterdiği saptanmıştır. Benzer bir 46 kDA proteini, haşhaş tohumu tükettikten sonra dakikalar içinde anafilaksi geliştiren bir hasta üzerinde yapılan bir çalışma ile tanımlanmıştır.

Keten tohumu alerjenleri

Keten tohumu içinde tanımlanan birkaç proteinden, malat dehidrojenaz MDH-1, 56 kDA dimer majör alerjen olarak bildirilmiştir.

Kabak Çekirdeği Alerjenleri

Kabak çekirdeği alerjenleri iyi tanımlanmamıştır. Üç hasta üzerinde yapılan immüno blot çalışmalarında, rekombinant huş profili ile tamamen inhibe edildiği için muhtemelen homologu olan 14 kDA ağırlığında bir protein saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise kabak çekirdeğine duyarlı hastaların çoğunun kavrulmuş veya kızarmış tohumu tüketmeleri nedeniyle, molekül ağırlığı 12 kDA olan lipit transfer proteini başka bir alerjen olarak tanımlanmıştır.

Tohumlar ile diğer besinler arasındaki çapraz reaktivite

Tohumlar kendi aralarında ve diğer besinler ile çapraz reaktivite göstermektedir. Birçok tohum alerjeni; yer fıstığı, kuruyemiş, kivi ve diğer tohumlar ile

benzer epitopları taşımaktadır. Tablo II’de tohumlar ile diğer besinler arasında bildirilen potansiyel klinik çapraz reaktiviteler gösterilmiştir.

Tablo II. Tohumlar ile diğer besinler veya polenler arasında olan olası çapraz reaksiyonlar*

Tohum	Klinik olarak çapraz reaksiyona girebilecek besinler ve polenler
Susam	Kivi, yer fıstığı, haşhaş tohumu, çavdar, kuruyemişler
Ayçiçeği	Brezilya cevizi, hardal, yer fıstığı, pelin poleni
Haşhaş	Karabuğday, kivi, çavdar, susam tohumu, kuruyemişler (özellikle fındık)
Keten tohumu	Tirmis, yer fıstığı, kanola tohumu, soya fasulyesi, buğday, kanola poleni
Kabak çekirdeği	Rosacea ailesi (elma, kayısı, kiraz, armut vb.)

*13 numaralı kaynaktan alınmıştır.

Susam tohumu ile çapraz reaksiyon

Susam tohumu ile haşhaş tohumu, kuruyemişler, kivi, yer fıstığı ve çavdar tanesi arasında çeşitli derecelerde *in vitro* çapraz reaktivite gösterilmiştir. Ayrıca susam ile haşhaş, kaju, makademya, antep fıstığı ve yer fıstığı arasında serolojik çapraz reaktivite de gözlenmiştir.

Yer fıstığı veya kuruyemiş duyarlılığı olan çocukların diğer besin alerjilerine göre daha çok susam duyarlılığına sahip olduğu, hatta bazı alerji uzmanlarının yer fıstığı alerjisi olan çocuklarda deri testi ve sIgE ile susam alerjisi için tarama yaptığı bildirilmiştir. Susam alerjeni Ses i 3’ün yer fıstığı alerjeni Ara h 1 (1) ile % 80 homolojiye sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Ses i 6-7’nin Ara h 3 ile homoloji gösterdiği ve oleosinlerin (Ses i 4 -5) fındık ve yer fıstığının majör alerjenleri olduğu raporlanmıştır.

Ayçiçeği tohumu ile çapraz reaksiyon

Ayçiçeği tohumu ile 2S albümini içeren diğer besinler arasında klinik çapraz reaktivite olduğu gösterilmiştir. Ayçiçeği tohumunun 2S albümini ile Brezilya fıstığı arasında % 34 homoloji olduğu bildirilmiştir. Ayrıca ayçiçeği tohumu ile aynı Asteraceae familyasındaki *Artemisia vulgaris* (pelin) polenine duyarlılık varlığının, klinik olarak ayçiçeği tohumu alerjisi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.

Haşhaş tohumu ile çapraz reaksiyon

Haşhaş tohumu ile kuru yemişler (özellikle fındık) arasında klinik çapraz reaktivite olduğu bildirilmiştir. Atopik dermatitli sekiz hastada yürütülen bir çalışmada, hastalardan beşinin hem haşhaş tohumu hem de fındık için deri testlerinin pozitif olduğu ve her iki alerjen için sIgE'ye sahip oldukları gösterilmiştir. Haşhaş tohumu ile çavdar, kivi ve susam arasında da çapraz reaktivite bulunmaktadır. Ayrıca, haşhaş ile karabuğday arasında yüksek çapraz alerjenite ve *in vitro* çapraz reaktivite gösterilmektedir.

Keten tohumu ile çapraz reaksiyon

Keten tohumu duyarlılığı olan hastalarda yapılan serolojik çalışmalar, keten tohumu ile tirmis, fıstık, soya fasulyesi, kanola tohumu ve buğday arasında çeşitli derecelerde çapraz reaktivite olduğunu göstermiştir. Bu verilerin klinik açıdan anlamı henüz bilinmemektedir.

Kabak çekirdeği ile çapraz reaksiyon

Kabak çekirdeğine duyarlı olduğu bildirilen hastalarda şeftali, elma ve armut ile çapraz reaktivite gözlenmiştir. Ayrıca, kabak posasına alerjisi olan iki vakede salatalık ve kavun gibi diğer Cucurbitaceae üyelerine karşı da reaksiyon gelişmiştir. Bu raporlar, kabak çekirdeği ile Rosacea ailesinin üyeleri arasında klinik çapraz reaktivitenin ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

Tanı

Genel olarak, herhangi bir besine karşı alerjik reaksiyonu tanımlamak için kapsamlı bir öykü almak son derece önemlidir. Bununla birlikte, tohumlar hastanın çoğu zaman farkında olmasının mümkün olmadığı farklı besinler içerisinde de tüketilebilir. Bu nedenle, besin alerjisi açısından değerlendirilen hastalarda tohum alerjilerinin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Deri testi

Deri testleri alerji pratiğinin temel tetkiklerden biri olmasına rağmen, tohum alerjilerinin değerlendirilmesinde kullanımı yaygın değildir. Bildirilen tanısal prediktif değerlerin çoğunluğu susam içindir ancak veriler çoğunlukla tutar-

sızdır. Bir çalışmada, 8 mm ve üzeri bir deri testi çapının % 95 pozitif tahmin değeri olduğunu bildirilmiştir. Yakın zamanda susam alerjisi olan 341 hastanın katıldığı, bu hastaların içinden 106 tanesine besin yükleme testi yapılan bir başka çalışmada, 6 mm üzerinde olan bir deri testi çapının % 54,1 duyarlılık ve %87,8 özgüllüğü; 14 mm'den büyük bir deri testi çapının ise %95 pozitif tahmin değerine sahip olduğu bulunmuştur.

Ticari tohum ekstraktına deri testi negatif olan bazı hastalarda, taze susam kullanılarak '*prick to prick*' yöntemi ile yapılan testler pozitif olabilir. Ayrıca susam ezmesi (tahin) veya susam yağı ile yapılan testler, hem ticari hem de taze preparatlarla deri testi negatif olan hastalarda pozitif olabilir. Bazı yazarlar, ticari ekstraksiyon işleminin alerjik lipid türevleri olan oleosinleri ortadan kaldırdığını ve bu durumun negatif sonuçlardan sorumlu olabileceğini öne sürmüşlerdir. Diğer tohumlar için pozitif tahmin değeri saptanabilmiş deri testi sonuçları ortaya konamamıştır. Ancak hardal için çiğ ekstraktlarla yapılan deri testinin, ticari ekstraktlara veya sIgE testlerine göre daha üstün olduğu rapor edilmiştir.

Besin spesifik IgE düzeyi

Çeşitli laboratuvarlarda tohumlar için sIgE referans seviyeleri bildirilmiş; ancak, bunların prediktif değerleri aydınlatılamamıştır. Deri testleri sonuçlarına benzer şekilde, susam sIgE üzerine yapılan çalışmalar da tutarsız bulgular göstermiştir. Bir çalışmada, susam sIgE için 50 kUa/L ve üstü düzeylerin % 86 pozitif prediktif değere sahip olduğu bulunmuştur. Susam aşırı duyarlılığı olan 92 hastayı içeren bir başka çalışmada ise, susam alerjisi rSes i 1 sIgE için 3,96 kUa/L ve üzeri serum seviyelerinin % 85,7 duyarlılığa ve % 86,1 özgüllüğe sahip olduğunu bildirilmiştir. Bir diğer çalışmada ise Ses i 1 sIgE düzeyinin 0,3 kUa/L üzerinde olmasının duyarlılığı %58,3 ve özgüllüğü % 83,3 olarak bulunmuştur.

Besin yükleme testleri

Diğer besin alerjilerinin tanısında olduğu gibi ne deri testi ne de sIgE pozitifliği tek başına besin alerjisi tanısını koydurmaz veya tanıyı dışlamaz. Be-

sin yükleme testleri besin alerjisi tanısında altın standart olarak kabul edilir. Literatürde, deri testi negatif ve/veya sIgE düzeyleri düşük olan ancak besin yükleme testi ile tohum alerjisi tanısı konulmuş vaka raporları bulunmaktadır. Besin yükleme testleri tercihen tek kör veya çift kör plasebo dahil edilerek yapılmalıdır. Besin yükleme testleri pozitif reaksiyonlar, özellikle de anafilaksi için uygun tedaviyi düzenlemeye hazır deneyimli bir hekim tarafından planlanmalı ve denetlenmelidir.

Tohum alerjilerinin yönetimi

Günümüzde, tohum aşırı duyarlılığı için mevcut tek tedavi sıkı bir kaçınma ve sistemik reaksiyon öyküsü olan hastalarda epinefrin oto-enjektörleri de dahil olmak üzere semptomatik ilaçların reçete edilmesidir. Tolerans kazanılması, besin ile klinik reaksiyonun şiddeti, provoke edici miktar ve eliminasyonun derecesi gibi birçok faktöre bağlıdır. Susam alerjisi olan 45 hastadan oluşan bir grupta, sekiz aydan 11 yıla kadar değişen sürelerde % 20 oranında tolerans geliştiği gözlenmiştir. Haşhaş tohumu alerjisi olan bir hastada ise, ilk reaksiyondan 9 yıl sonra bile hala aşırı duyarlılığın mevcut olduğu bildirilmiştir. Tohum alerjileri için belirlenmiş immünoterapi protokolleri bulunmaktadır.

Sonuç

Yenilebilir tohumlar, özellikle susam son yıllarda önemli besin alerjenleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Tohum alerjisinde reaksiyonlar sıklıkla sistemik ve şiddetli olmasına rağmen, alerjen olma açısından çoğunlukla tohumlardan yeterince şüphelenilmez. Birçok gıdaya tohumların giderek daha fazla dahil edilmesi ve çeşitli etnik gıdaların küresel popüleritesinin artması ile tohum alerjisinin daha da sıklaşması beklenmektedir. Besin alerjisi test panellerine yenilebilir tohumlar eklenerek bu alerjenlerin gözden kaçması engellenebilir. Spesifik immünoterapi protokolleri geliştirilinceye kadar, tohum alerjilerinin yönetimi temel olarak katı bir şekilde uygulanan diyetle dayanır, ancak bu tür tohumların diyetle çoğunlukla tüketicinin bilgisi dışında dahil edildiği göz önüne alındığında, bu besinlerden kaçınmak çok daha zor olabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dalal I, Binson I, Reifen R, 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(4):362-365.
2. Gangur V, Kelly C, Navuluri L. Sesame allergy: a growing food allergy of global proportions? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(1):4-44.
3. Kahveci M, Koken G, Şahiner ÜM, et al. Immunoglobulin E-Mediated Food Allergies Differ in East Mediterranean Children Aged 0-2 Years. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(5):365-374.
4. Kahveci M, Akarsu A, Koken G, et al. Food-induced anaphylaxis in infants, as compared to toddlers and preschool children in Turkey. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(8):954-961.
5. Kanny G, De Hauteclouque C, Moneret-Vautrin DA. Sesame seed and sesame seed oil contain masked allergens of growing importance. *Allergy*. 1996;51(12):952-957.
6. Keskin O, Sekerel BE. Poppy seed allergy: a case report and review of the literature. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27(4):396-398.
7. Magni C, Ballabio C, Restani P, et al. Molecular insight into IgE-mediated reactions to sesame (*Sesamum indicum* L.) seed proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(6):458-464.
8. Maruyama N, Nakagawa T, Ito K, et al. Measurement of specific IgE antibodies to Ses i l improves the diagnosis of sesame allergy. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(1):163-171.
9. Mühlenbein S, Pfützner W. Sesame allergies: clinical significance, diagnosis, and therapy. *Allergo J Int*. 2018;27:97-105.
10. Ovadia A, Nahum A, Tasher D, et al. Sesame: An unrecognized trigger of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):305-306.
11. Panasoff J. Poppy seed anaphylaxis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(3):224-225.
12. Patel A, Bahna SL. Hypersensitivities to sesame and other common edible seeds. *Allergy*. 2016;71(10):1405-1413.
13. Permaul P, Stutius LM, Sheehan WJ, et al. Sesame allergy: role of specific IgE and skin-prick testing in predicting food challenge results. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30(6):643-648.
14. Rodríguez-Jiménez B, Domínguez-Ortega J, Ledesma A, et al. Food allergy to pumpkin seed. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010;38(1):50-51.
15. Saf S, Sifers TM, Baker MG, et al. Diagnosis of Sesame Allergy: Analysis of Current Practice and Exploration of Sesame Component Ses i l. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(5):1681-1688.
16. Seçer A. Türkiye’de Susam Üretim ve Dış Ticaretinde Gelişmeler. Çukurova J. Agric. Food Sci. 2016;31(1):27-36
17. Sheikh F, Amin R, Rehan Khaliq AM, et al. First study of pattern of anaphylaxis in a large tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Asia Pac Allergy*. 2015;5(4):216-221.

18. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Godbold JH, et al. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1322-1326.
19. Sokol K, Rasooly M, Dempsey C, et al. Prevalence and diagnosis of sesame allergy in children with IgE-mediated food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(2):214-218.
20. Ukleja-Sokołowska N, Gawrońska-Ukleja E, Żbikowska-Gotz M, et al. Sunflower seed allergy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29(3):498-503.

BUĞDAY ALERJİSİ

Dr. Hilal ÜNSAL*, Dr. Özge Uysal SOYER**

Giriş

Dünya üzerinde her toplumun beslenme alışkanlığı farklılık göstermesine rağmen tahıl ürünleri tüm bu beslenme tiplerinin en temel kaynağını oluşturmaktadır. Tahıl ailesi buğday, arpa, yulaf, pirinç, çavdar ve mısırdan oluşur. *Triticum aestivum* (ekmek buğdayı) farklı iklimlerde kolaylıkla yetiştirilmesi ve yüksek verimliliği nedeniyle dünyada yaygın olarak tüketilen ürünlerden birisidir. Ülkemizde buğday; ekmek, makarna, irmik, nişasta şeklinde süt çocuklarının beslenmesinde sıkça ve erken yaşta kullanılmaya başlanır. Buğday alerjisi, tahıl alerjilerinin en yaygın olanıdır. Buğday ürünleri ülkemizde çok kullanıldıkları ve tüketilen besinlerin büyük bir bölümünü oluşturdıklarından gereksiz diyet kısıtlamalarından kaçınılması için buğday alerjisi tanısının doğru konması önemlidir.

Epidemiyoloji

Buğday çocuklarda besin hipersensitivitesinde rolü olan altı temel besin maddesinden biridir. Buğday alerjisi en sık görülen tahıl alerjisidir. Buğday alerjisi çoğunlukla çocukları etkilemekle birlikte, yetişkinlerde de görülmektedir. Besin alerjilerinin %11-25'ini oluşturur. Dermatoloji kliniklerinde yapılan bir çalışmada atopik dermatiti olan çocukların %37'sinde klinik olarak anlamlı IgE aracılı besin aşırı duyarlılığı saptanmış ve bu çocukların %13'ünde buğday alerjisi gösterilmiştir. Çocukluk çağında görülme sıklığı yaşa, ülkeye göre değişmekle beraber; IgE aracılı buğday alerjisinin Avrupa'daki çocukların %0,2-1,3'ünü, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çocukların ise %0,4'ünü etkilediği belirtilmiştir.

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara.

Buğday alerjisi çoğu hastada beş yaşına kadar düzelebilir Bununla birlikte, tolerans ağır atopik bireylerde daha yavaş gelişir. Keet ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastaların %29'unun 4 yaşında, %62'sinin 10 yaşında tolerans kazandığı saptanmıştır.

Buğday Alerjenleri

Buğday besin alerjisinin farklı klinik tiplerine sebep olabilen önemli bir alerjendir. Buğdayın kuru ağırlığının %10-15'ini protein kısmı oluşturur. Buğday proteinleri suda/tuzda çözünenler (albumin ve globulin) ve çözünmeyen (gluten ve gliadin) olmak üzere 2 gruba ayrılırlar (Tablo I). Tuzda/suda eriyebilen kısımlar; toplam protein içeriğinin %15-20'sini oluşturur, alfa amilaz inhibitörleri (AAI)/tripsin inhibitörleri ve lipid transfer proteinler (LTP) bu grupta yer alır. Erimeyen grup ise buğday proteini içeriğinin %80'ini oluşturur ve bu bölümün yarısı gluten proteinidir.

Tablo I. 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

Suda çözünen protein alerjenler fırıncı astımı, besin alerjisi ve temas ürtikeri tablosundan sorumlu iken suda çözünmeyen gluten/gliadin fraksiyonları

(özellikle Tri a 19, Omega-5 gliadin) ise daha çok buğday bağımlı egzersiz ile tetiklenen anafilaksi (BBEİA) ve çölyak hastalığından sorumludur. Fırıncı astımında hem AAI hem de gliadin önemli alerjenlerdir. Birden fazla protein alt grubu buğday alerjilerinde rol alabilmektedir. Buğday proteinleri ve ilişkili bulundukları IgE'ye bağlı klinik tablolar Tablo II'de verilmiştir.

Tablo II. Buğday ununda bulunan alerjenler, komponentler ve ilişkili klinik bulgular

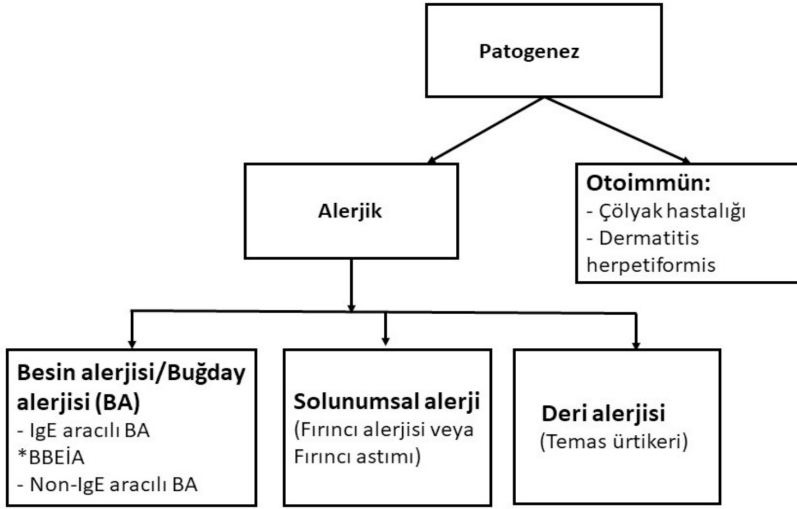
Alerjen adı	Komponenti	Klinik bulgular
Alfa-ATI	Tri a 28, Tri a 29.01	Fırıncı astımı, anafilaksi, BBEİA*
Omega-5 gliadin	Tri a 19	BBEİA*
Alfa-pürotionin	Tri a 37	Ciddi alerjik reaksiyonlar
LTP	Tri a14	Besin alerjisi, fırıncı astımı, BBEİA*
Peroksidaz	Tri a Bd 36K	Fırıncı astımı
Thioredoxin	Tri a 25	Fırıncı astımı
Serin proteaz inhibitörü	Tri a 29	Fırıncı astımı
Serin proteaz benzeri inhibitör	Tri a 39	Fırıncı astımı
Thaumatococcus-benzeri protein (TLP)		Fırıncı astımı
Thiol reduktaz	Tri a 27	Fırıncı astımı
I-cys-peroxiredoxin	Tri a 32	Fırıncı astımı

*Buğdaya bağlı egzersizin indüklediği anafilaksi

Klinik Bulgular ve Buğdayla İlgili Alerjik Hastalıklar

Buğdaya karşı oluşan aşırı duyarlılık reaksiyonları alerjik hastalıklara veya çölyak hastalığı ve dermatitis herpatiformise yol açabilir. Çölyak hastalığının otoimmün bozukluklar ile ilişkili olduğu bilinmektedir ve çoğu ülkede gastroenterolojik protokollere göre tedavi edilir.

Buğdayın vücuda giriş yollarına bağlı olarak gelişen alerjik tablolar; besin alerjisi, solunum yolu alerjisi (fırıncı astımı ve riniti), buğdaya bağlı egzersizin indüklediği anafilaksi veya kontakt ürtikerdir (Şekil I). Buğday alerjisi, alerjene maruziyetin şekli ve altta yatan immünolojik mekanizmalara bağlı olarak immünoglobulin E (IgE) aracılı, non-IgE aracılı ya da her ikisinin birlikte rol aldığı mekanizmalarla çok çeşitli klinik semptomlar ortaya çıkabilir.



*BBEİA: Buğdaya Bağlı Egzersizin İndüklediği Anafilaksi

Şekil I. Buğday proteinine bağlı oluşan farklı klinik tablolar

İmmünoglobulin E (IgE) aracılı

Duyarlanmış bireylerde yakınmalar buğday içeren gıdanın tüketimini izleyen dakikalar ya da saatler içinde ortaya çıkmaktadır. Reaksiyon hafif deri döküntülerinden hayatı tehdit edecek anafilaktik şok durumuna kadar değişen farklı klinik tablolar halinde ortaya çıkabilir. Cilt, üst ve alt solunum yolu, gastrointestinal ve/veya kardiyovasküler sistem belirti ve bulguları görülebilir.

Buğdaya bağlı egzersizin indüklediği anafilaksi: Genellikle omega-5-gliadine duyarlanmadan kaynaklanan nadir bir buğday alerjisidir ve “omega-5 gliadin alerjisi” şeklinde adlandırılması önerilmiştir. Buğday alerjisinin en nadir görülen türlerinden biridir. Bazı kişilerde kofaktör bağımlı olarak sadece buğdaylı gıdalar yedikten sonra yapılan egzersiz nedeniyle alerji belirtilerinin gelişmesi ile tanımlanır. Alkol veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAID) kullanımı da kofaktörler arasında sayılabilir. Bazı vakalarda reaksiyonlar, kofaktörler olmadan istirahat durumunda ortaya çıkabilir. Buğdaya bağlı egzersizin indüklediği anafilaksi genellikle ilk kez ergenlik ya da yetişkinlik döneminde ortaya çıkar. Omega-5 gliadin duyarlılığı en iyi, ticari olarak temin edilebilen ancak özel bir test olan alerjene spesifik IgE ölçümü ile gösterilir.

IgE aracılı olmayan reaksiyonlar

IgE aracılı olmayan reaksiyonlar genellikle besin alımından en erken iki saat sonra, gecikmiş şekilde başlar ve tipik olarak gastrointestinal semptomlarla ortaya çıkar. Buğday proteini ile ilişkili enterokolit sendromu, buğday proteini ilişkili proktokolit, buğday proteini ilişkili enteropati non-IgE aracılı mekanizma ile ortaya çıkan klinik tablolardır.

Buğday proteinine bağlı enterokolit sendromu (BPİES): Tahıllar, özellikle yulaf ve pirinç, bazen de buğday, arpa ve mısır BPİES’de inek sütü ve soya-dan sonra en sık bildirilen tetikleyiciler arasındadır. Tipik semptomlar buğday proteinin alınmasından sonraki 2-4 saat içinde ortaya çıkan şiddetli kusma ve ishaldir. Derin dehidrasyona, letarjiye ve bazen şoka neden olabilir. Sorumlu alerjene kronik maruziyet kusma, ishal, büyüme geriliği ve hipoalbuminemiye sebep olabilir.

Buğday proteinine bağlı proktit/proktokolit: Genellikle hayatın ilk altı ayında sağlıklı bebeklerde dışkıda kan ve mukus görülür. İnek sütü ve soya en önemli etkenlerdir. Buğday proteinine bağlı proktokolit yaygın değildir.

Buğday proteinine bağlı enteropati: Etkilenen bebeklerde malabsorpsiyon, büyüme gelişme geriliği, anemi, ishal, kusma ve hipoproteinemi vardır. Genellikle inek sütü proteininden kaynaklanır, ancak pirinç de bildirilen tetikleyicilerden biridir.

Çölyak hastalığı: Çölyak hastalığı (glutene duyarlı enteropati veya nontropikal sprue olarak da bilinir), genetik olarak yatkın bireylerde diyet gluteni ve ilgili proteinlere duyarlılığın neden olduğu, ince bağırsağın immün aracılı bir inflamasyonudur. Tetikleyici proteinleri içeren tahıllar buğday, arpa ve çavdardır. Hastalar genellikle bol miktarda kötü kokulu dışkı, karın şişliği ve ağrısı, malabsorpsiyon ve kilo kaybı ile başvurular. Tanı, ince bağırsak biyopsisinde karakteristik histolojik değişikliklerin saptanması ve glutensiz bir diyet ile semptomların düzelmesi ile konur.

Mikst tip reaksiyonlar

Humoral ve hücrel mekanizmaların birlikte rol oynadığı mikst tip reaksiyonlara ise alerjik eozinofilik gastrointestinal hastalıklar örnek verilebilir.

Mikst tip reaksiyonlar humoral ve/veya hücre aracılı mekanizmalara sahip olabilir ve akut ve/veya kronik semptomlarla ortaya çıkabilir.

Atopik dermatit: Atopik dermatit (AD) (atopik egzema) özellikle çocuklarda sık görülen kronik, tekrarlayıcı, kaşıntılı ve inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Erken infantil dönemde başlar. Orta-ağır atopik dermatiti olan hastaların en az %30'unda besin alerjisi vardır. Infantil dönemde başlayan ve şiddetli seyreten atopik dermatite besin alerjisinin eşlik ediyor olma olasılığı oldukça yüksektir.

Alerjik eozinofilik gastrointestinal bozukluklar: Buğday hem çocuklarda hem de yetişkinlerde özofagusun eozinofilik iltihabı ile karakterize edilen alerjik eozinofilik özofajitin başlıca sorumlusu olan alerjik besinlerden biridir. Alerjik eozinofilik özofajit hastalarında bildirilen diğer tahıl alerjileri arasında mısır ve pirinç alerjileri bulunur. Bu hastalarda gastroözofageal reflü düşündürülen semptomlar vardır, ancak rutin reflü tedavilerine yanıt vermezler. Hastalarda beslenme bozuklukları, kusma, karın ağrısı, yutma güçlüğü görülebilir. Alerjik eozinofilik gastroenterit (mide ve bağırsakların eozinofilik gastroenteropatisi) olan hastalarda karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal veya kilo kaybı olabilir.

Fırıncı astımı (Baker's asthma): Fırıncı astımı/rinit, çeşitli buğday alerjenlerine duyarlılığın neden olduğu, inhale edilen buğday (veya çavdar) unu nedeniyle ortaya çıkan solunum sistemi bulgularını ve nazo-oküler reaksiyonları tanımlar. Mesleki rinit ve astımın yaygın bir nedenidir. Fırıncı astımı olan hastalar genellikle oral buğday alımını tolere ederler, bu yüzden tanı gecikebilir. Teşhis için altın standart, buğday ve çavdar unlarının inhalasyonu ile provakasyon testidir ancak testin uygulanması zor ve şiddetli bronkospazmı olan hastalarda tehlikeli olabilir. Bu gibi durumlarda, serum spesifik IgE'nin buğday ve çavdar ile kombinasyonu ve tam buğday ve çavdar unu ile deri testi önerilir.

Tanı

Buğday her diyetle önemli bir yere sahiptir ve diyetten çıkarılması oldukça zordur. Bu yüzden, buğday alerjisi tanısını doğru koymak önemlidir. Buğday alerjisi tanısı temel olarak detaylı hikaye ve alerji tetkikleri ile konulur. Buğ-

day spesifik IgE seviyesinin ölçümü ve buğday deri prik testleri IgE aracılı reaksiyonların tanısına yardımcı olabilir. Ancak deri prik testi ve spesifik IgE seviyesi ölçümünün buğday alerjisinin seyrini ve reaksiyonların ciddiyetini göstermek açısından pozitif prediktif değeri düşüktür. Bir araştırmada, buğday spesifik IgE düzeyi <20 kUA/L olan hastaların %60'ının, buğday spesifik IgE düzeyi <50 kUA/L olan hastaların ise %50'sinin oral provokasyon testini geçtiği belirtilmiştir. Altın standart tanı yöntemi ise diğer tüm besin alerjilerinde olduğu gibi çift-kör plasebo kontrollü besin provokasyon testidir. Buğday alerjisi düşünülen hastalarda buğday eliminasyonu yapıp sonrasında buğday ile oral provokasyon testi yapılması tanının doğrulanmasına yardımcı olur.

Non IgE aracılı buğday alerjisi düşünüldüğünde; IgE düzeyi ölçümüne dayalı testlerin negatif olması beklenir. Spesifik bir tanı koydurucu laboratuvar testi yoktur. Tanı esas olarak hikaye, tipik bulgu ve şikayetlerin değerlendirilmesi ve diğer olası tanıların dışlanması ile konur. Oral provokasyon testi, klinik hikayenin veya hastalığı tetikleyen sorumlu besinin net olmadığı durumlarda, tanıda yardımcı bir yöntem olabilir.

Bileşene özgü alerjenlerin çalışıldığı moleküler tanı yöntemleri diğer tahıllar ile çapraz reaksiyonları saptamada ve fırıncı astımı/rinitisi, buğday bağımlı besin alerjisi, çim poleni alerjisi ("*grass pollen allergy*") ayırıcı tanısında yardımcı olabilir.

Takip ve Tedavi

Tedavi yaklaşımı diğer besin alerjilerinden farklı değildir. Tedavide buğdayın kendisi ve içinde buğday bulunan besinler diyetten çıkarılmalıdır. Buğdayın yaygın bir besin kaynağı olması nedeniyle eliminasyonu hem besin içeriği açısından hem de çocuğun ve ailenin hayat kalitesi açısından zorlayıcıdır (Tablo III). Buğday hem karbonhidrat hem de lif açısından önemli bir besin kaynağıdır. Buğdayın her çeşidi, un, irmik, kepek, bulgur, makarna, erişte, kuskus, malt içecekleri, boza, nişasta gibi gıdalar diyetten çıkarılmalıdır (Tablo IV).

Tablo III. Buğdayın içindeki besinler ve buğday alerjisinde alternatif gıda kaynakları

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

Tablo IV. Buğday proteini içeren besinler

Ekmek çeşitleri
Bulgur
Durum buğdayı (makarna)
Kuskus
İrmik
Siyez-Horasan gibi çeşitli buğdaylar ve unları
Un çeşitleri
Kahvaltılık gevrek

Buğday unu yerine mısır, pirinç, darı gibi tahılların unları veya kinoa içeren unlar kullanılabilir. Alternatif gıda kaynakları Tablo III'te gösterilmiştir. Karabuğday ve mısır unu buğday alerjisi olan hastalarda alternatif olarak düşünülebilen besin kaynaklarıdır. Buğday alerjisi varlığında çapraz reaksiyon riski olan tahılların bilinmesi ve diyetin buna göre düzenlenmesi gerekir. Tahıl grubu ürünleri diğer tahıl grubu ürünlerle %21 oranında çapraz reaksiyon gösterebilir. Özellikle buğday; arpa, çavdar ve yulaf ile aynı tahıl ailesindendir ve çapraz reaksiyon riski daha yüksektir. Buğday, arpa, çavdar, yulaf, pirinç ve mısır arasındaki çapraz reaktiviteyi değerlendiren bir çalışmada, buğday ve

arpaya özgü IgE konsantrasyonları arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Bu çalışmada buğday alerjisi olan hastaların yarısından fazlasında arpa ile oral provokasyon testi pozitif saptanırken mısır ve pirinçle yapılan oral provokasyonlar negatif saptanmıştır. Bu nedenle buğday alerjisi olan çocuklar için farklı aileden olmaları sebebi öncelikle pirinç, mısır ve darı ile alternatif tahıl olarak düşünülebilir.

Yaygın kullanımı olan buğdayın kaza ile tüketimi sonrası ortaya çıkabilecek anafilaksi gibi hayati önem taşıyan reaksiyonları önlemek için gıda etiketlerinin okunması konusunda hastaya ve aileye eğitim verilmeli ve gizli kaynaklar (salata sosları, etler, dondurma ürünleri, kahvaltılık gevrekler vb.) açısından dikkatli olunmalıdır. Anafilaksi tablosu acil müdahale gerektirir; bu yüzden hastaya, aileye ve bakıcılara adrenalin otoenjeksiyonu kullanımı konusunda eğitim verilmeli ve her hasta için anafilaksi durumunda yapılması gerekenleri içeren acil eylem planı hazırlanmalıdır.

Buğday alerjisi tanısı konulmuş hastaların eliminasyon diyetinin düzenlenmesi, büyüme ve gelişmenin takibi, tolerans gelişiminin izlemi belirli aralıklara alerji uzmanları tarafından yapılmalıdır. Buğday alerjisinde diğer besin alerjilerine benzer olarak uzun süreli remisyon veya kür sağlayabilen bir tedavi yöntemi yoktur ancak çeşitli tedavi stratejileri araştırılmaktadır. Deneyimli merkezlerde konunun uzmanı kişiler tarafından besin ile immünoterapi yapılmaktadır. Alerjen immünoterapi, IgE ilişkili besin alerjilerinde ilgili besin maddesinin sorunsuzca tüketilmesini sağlamak amacıyla, alerjenin günlük tüketilen doza ulaşılan kadar belirli zaman aralıkları ile yavaşça artan dozlarla uygulanmasını içeren bir tedavi yönetimidir. Nowak ve arkadaşları düşük ve yüksek doz buğday oral immünoterapi ile bir yıl sonunda hastaların yarısında desensitizasyon sağlandığını belirtmişlerdir. İmmünoterapinin oral, sublingual ve epikutan şekilleri mevcut olup uygulama yolları açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Halen rutin kullanımda olan bir tedavi seçeneği değildir. Seçilmiş olgularda deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

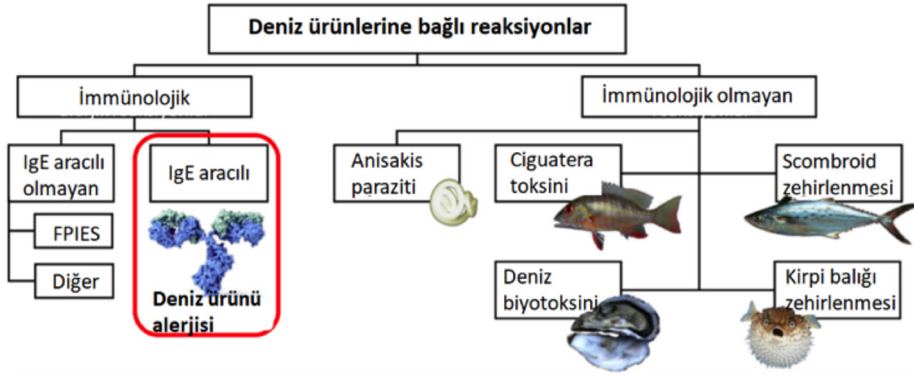
1. Battais F, Richard C, Jacquenet S, et al. Wheat grain allergies: an update on wheat allergens. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2008;40(3):67-76.
2. Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. *J Asthma Allergy*. 2016;9:13-25.
3. Czaja-Bulsa G, Bulsa M. What Do We Know Now about IgE-Mediated Wheat Allergy in Children? *Nutrients*. 2017;9(1):35.
4. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics*. 1998;101(3):E8.
5. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(1):e9-e17.
6. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(9):1097-1102.
7. Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, et al. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102(5):410-415.
8. Kennard L, Thomas I, Rutkowski K, et al. A Multicenter Evaluation of Diagnosis and Management of Omega-5 Gliadin Allergy (Also Known as Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis) in 132 Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):1892-1897.
9. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30 Suppl:S58-S60.
10. Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):797-804.
11. Mäkelä MJ, Eriksson C, Kotaniemi-Syrjänen A, et al. Wheat allergy in children - new tools for diagnostics. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(11):1420-1430.
12. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics*. 2003;111:829-835.
13. Nowak-Węgrzyn A, Wood RA, Nadeau KC, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of vital wheat gluten oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2):651-661.e9.
14. Pacharn P, Vichyanond P. Immunotherapy for IgE-mediated wheat allergy. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(10):2462-2466.
15. Pourpak Z, Mesdaghi M, Mansouri M, et al. Which cereal is a suitable substitute for wheat in children with wheat allergy?. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(3):262-266.
16. Sander I, Rozynek P, Rihs HP, et al. Multiple wheat flour allergens and cross-reactive carbohydrate determinants bind IgE in baker's asthma. *Allergy*. 2011;66(9):1208-1215.
17. Venter C, Pereira B, Grundy J, et al. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(5):1118-1124.

DENİZ ÜRÜNÜ ALERJİLERİ

Dr. Elif SOYAK AYTEKİN*, Dr. Özge UYSAL SOYER**

Deniz ürünleri sağlıklı ve dengeli beslenmede önemli rol oynamaktadır. Son yıllarda tüm dünyada deniz ürünlerinin tüketiminin artmasıyla birlikte buna bağlı sorunlar da artmıştır. Deniz ürünlerine üç çeşit reaksiyon gözlenir (Şekil I):

1. IgE aracılı veya IgE aracılı olmayan alerjik reaksiyonlar
2. Toksik reaksiyonlar
3. Besin intoleransı



Şekil I. Deniz ürünlerine reaksiyonların sınıflandırılması (7 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

Toksinlere bağlı reaksiyonlar ve besin intoleransı, alerjik reaksiyonlara benzer bulgular ile seyreder. Fakat hastanın ayrıntılı öykü, muayene ve tanısal testler yardımı ile alerjik reaksiyonlar diğerlerinden ayrılabilir.

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara.

Epidemiyoloji

Genel toplumda deniz ürünleri ile istenmeyen reaksiyon görülme sıklığının %2,5 olduğu düşünülmektedir. Deniz ürünleri alerjisi çoğunlukla balığın ana gıda olarak tüketildiği bölgelerde görülmektedir. Diğer besin alerjilerinden farklı olarak, deniz ürünü alerjileri erişkinlerde çocuklardan daha sıktır ve %90'a varan oranda hayat boyu devam eder.

Avrupa'da en sık Portekiz, İspanya ve İskandinav ülkelerinde görülmektedir. Norveç'te deniz ürünleri alerjisi prevalansı yumurta alerjisi ile benzerdir. Deniz ürünleri alerjisi Asya ülkelerinde de oldukça sık görülmektedir; çocuklarda prevalansı Filipinler'de %2,29, Singapur'da %0,26 ve Tayland'da %0,29 olarak bildirilmiştir.

Balıklar kemikli ve kıkırdaklı balıklar olmak üzere ikiye ayrılır. Kemikli balıklar ile alerjik reaksiyon kıkırdaklı balıklara göre daha sıktır. Yenilebilir balıkların çoğu kemikliler grubundadır. En sık tüketilen balıklar Clupeiformlar (sardalya ve ringa balığı), Salmoniformlar (somon ve alabalık), Cypriniformlar (sazan), Gadiformlar (morina, barlam balığı, mezgit), Siluriformlar (kedi balığı) ve Perciformlardır (uskumru, levrek, ton balığı).

Kabuklu deniz ürünleri kabuklular ve yumuşakçalardan oluşmaktadır ve kabuklu deniz ürünü alerjisi balık alerjisinden daha sık görülmektedir. Özellikle yen-geç ve karides hem erişkinlerde hem de çocuklarda anafilaksi nedenlerindendir.

Deniz ürünleri alerjisi olan çocukların ailelerinde beklenmeyen maruziyet korkusuyla gereksiz diyetler yapılabilmektedir. Buna rağmen tanı alan çocukların %20'sinde kazara deniz ürünü tüketimine bağlı reaksiyon bildirilmiştir.

Klinik bulgular

Deniz ürünleri ile en sık IgE aracılı reaksiyonlar görülmektedir. Ürtiker, anji-ödem, solunum sistemi bulguları sıktır. Anafilaktik şok gibi ağır reaksiyonlar da görülebilir. Duyarlanma çoğunlukla gastrointestinal yoldan alım ile olmaktadır. Antiasit kullanımı, mide pH'sını artırır, besinlerin sindirimini yavaşlatır ve alerjenik protein ve peptitlere maruziyeti artırır. Bunun yanında deniz ürünlerinin hazırlanma ya da pişirilmesi aşamasında aerolize proteinlerin inhaler alımı ya da cilt yoluyla temas başta astım olmak üzere bazı alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Aerolize alerjenler 10 ng/m³ gibi düşük düzeylerde dahi

kimyasal ve immünolojik yöntemlerle saptanabilmektedir. İnhaler maruziyet evde deniz ürünlerinin hazırlanma aşamasında ya da mesleki nedenler ile olabilmektedir. Deniz ürünleri ile ilişkili işlerde çalışanlarda %8-32 oranında inhalasyon ya da cilt yoluyla temasa bağlı alerjik reaksiyon görülmektedir.

Deniz ürünleri ile egzersiz ilişkili anafilaksi de bildirilmiştir. Daha önce tolere edilebilen bir deniz ürünü ile sadece egzersiz sonrası anafilaksi gelişmesi mümkündür.

Deniz ürünleri ile IgE aracılı olmayan reaksiyonlar da tanımlanmıştır. Besin protein ilişkili enterokolit sendromu (BPIES) besinin sindirilmesinden birkaç saat sonra başlayan dirençli ishal ve kusma ile karakterizedir. Süt çocuğunda sepsis benzeri bir kliniğe neden olabilir. İspanya başta olmak üzere birçok bölgede ve ülkemizde çocuklarda balık nedenli BPIES bildirilmiştir. Erişkinlerde geç başlangıçlı, karın ağrısı, dirençli ishal ve kusma hatta hipotansiyona neden olabilen enterokolit benzeri hastalığa neden olabilir. Etiyolojisi bilinmemektedir. Deniz ürünlerine mesleki maruziyet ile alerjik kontakt dermatit gelişebilir.

Deniz ürünü alerjenleri

Deniz ürünlerinin çeşitli alerjenik proteinleri ve izoformları tanımlanmıştır. Deniz ürünleri alerjenleri genellikle ısıya dayanıklıdır, suda çözünür ve deniz ürünlerinin etli kısmında bulunur.

Balık alerjenleri

Balık alerjilerinin çoğunun nedeni Parvalbumindir. Başta somon, morina balığı ve sazan olmak üzere birçok balıkta bulunur. Parvalbumin kalsiyum bağlayan protein ailesine ait bir proteindir ve kas kasılması sonrası kasın gevşemesinde rol alır. Isıya ve sindirime dayanıklıdır. İlk saptanan balık alerjeni Gad c 1 olarak adlandırılan bir parvalbumin proteindir ve iskelet kasında kalsiyum değişiminde rol alır.

Parvalbumin α ve β olmak üzere iki farklı izoformda bulunur. β -parvalbümin çoğunlukla kemikli balıklarda bulunur ve insanda IgE aracılı alerjik reaksiyonlardan sorumludur. Kıkırdaklı balıklarda ise sadece α -parvalbumin bulunur ve IgE reaktivitesi daha düşüktür. Balıklarda çoğunlukla her iki izoform bulunur fakat parvalbuminin alerjenitesi çoğunlukla β -parvalbumine bağlıdır. Çoğu balık türü iki veya daha fazla β -parvalbumin ($\beta 1$, $\beta 2$...) izoformu içerir.

Bu izoformların aminoasit sekansları farklıdır. Beyaz kas dokusunun fazla olduğu Morina balığı ve mezgit gibi balıklarda parvalbumin miktarı, ton balığı ve orkinosa göre daha fazladır.

Balığın farklı dokularında farklı alerjenler de tanımlanmıştır. Kollajen ton balığının kas dokusunda ve Pasifik uskumrusunun cildinde, Vitellogelin balık yumurtasında, protamin balık sperminde, albümin ise serumda tanımlanan alerjenlerdir. Aldolaz A ve β enolaz, çupra, ton balığı somon ve morina balığının kas dokularında bulunan ve ısıya duyarlı alerjenlerdir.

Kabuklu deniz ürünleri alerjenleri

Tropomiyozin yenilebilir tüm kabuklularda bulunan majör alerjendir. Aktin ve miyozinle etkileşerek kas kasılmasında rol oynar. Kabuklu deniz ürünlerinin fibroblastlarında, kas dokusu dışında beyin ve diğer dokularında da bulunur. Isıya dayanıklıdır ve ısı ile IgE bağlama kapasitesi artar fakat gastrik peptide ve tripsin degradasyonuna duyarlıdır.

Arjinin kinaz karides, yengeç, istakoz ve ahtapotta bulunan bir alerjendir. Vertebrasız canlılarda enerji metabolizmasında rol alan bir enzimdir. Isıya ve aside duyarlıdır ve IgE bağlayan yedi epitopu tanımlanmıştır. Myozin hafif zinciri (MLC) beyaz bacaklı karideste tanımlanmış, ısıya duyarlı bir minör alerjendir. Sarkoplazmik kalsiyum bağlayan protein (SCBP) beyaz bacaklı karides, siyah kaplan karides, Kuzey Denizi karidesi, kırmızı bataklık kereviti ve Doğu Avrupa kerevitinde bulunan bir alerjendir. Troponin minör bir kabuklu deniz ürünü alerjenidir. Troponin C, kuzey denizi karidesi, siyah kaplan karides ve Amerika istakozunda; troponin I Doğu Avrupa kerevitinde saptanmıştır. Trioz fosfat izomeraz karides ve ahtapotta bulunan bir minör alerjendir, bunun yanında bitkilerde ve hamamböceğinde de tanımlanmıştır. Paramomisin istiridyede tanımlanan bir alerjendir. Bunun yanında ev tozu ve Anisakis'te de tanımlanmıştır. Isıya ve pH değişimine duyarlıdır. Hemosiyanin karides ve yengeçte tanımlanan bir alerjendir.

Deniz ürünü alerjisinde çapraz reaksiyonlar

Taksonomik olarak farklı ailelerde yer alsalar da deniz ürünleri arasında çapraz reaksiyon oldukça sık görülür. Balık alerjisi olan bireylerin yaklaşık

%50'sinin başka bir balık türüne çapraz reaksiyon gösterdiği bilinmektedir. Kabuklu deniz ürünleri için ise bu oran %75'tir.

Deniz ürünü alerjisi olan bireylerin %10'unda hem balık hem kabuklu deniz ürünü alerjisi görülmektedir. Alerjenitedeki bu fark, türlerin filogenetik dağılımı ve alerjen içeriklerinden kaynaklanmaktadır. Bunun yanında maruz kalınan alerjen miktarı da önemlidir. Parvalbumine duyarlı bir hasta, daha az parvalbumin içeren ton balığı ve kılıç balığını tolere edebilir. Hangi balık türünün daha kolay tolere edildiğine yönelik bir veri yoktur, *in vivo* ve *in vitro* testler ise hangi balık çeşidinin klinik reaksiyona neden olacağını belirlemede yeterli değildir.

Tüm β -parvalbuminler arasında sekans benzerliği %46-99 arasındadır. Hem kemikli hem de kıkırdaklı balıklarda α ve β -parvalbumin arasında çapraz reaksiyon ise oldukça azdır. Kemikli balıklardaki β -parvalbumin sürüngenlerdeki α -parvalbumin ile %56-89, kuşlardaki α -albümin ile ise %54-71 ortak sekansa sahiptir. Morina balığındaki parvalbumin ile kurt balığı ve pisi balığı parvalbümini arasında çapraz reaksiyon bildirilmiştir.

Kabuklu deniz ürünleri ile çapraz reaksiyon oldukça sıktır. Kabuklulara alerjisi olan hastaların %80'inde başka bir kabukluya karşı duyarlanma, %40'ında ise başka bir kabuklu ile alerjik reaksiyon görülür. Deniz ürünü alerjisi olan hastaların %10-15'i ise hem kabuklu hem yumuşakçalara alerjiktir. Kabuklu deniz ürünlerinin majör alerjeni olan tropomiyozin, kabuklular, yumuşakçalar, ahtapot, kalamar, böcekler ve parazitlerle ortak sekansa sahiptir. Kabuklu tropomiyozini hamam böceği ile %80-97, ev tozu ile %78-98 sekans benzerliğine sahiptir. Yumuşakça tropomiyozini ise kabuklular, böcekler, akarlar ve balıklar ile %55-60 sekans benzerliğine sahiptir. Arjinin kinaz ise güve, ipek böceği ve örümcekler ile ortak sekansa sahiptir.

Farklı cinsler arasında da çapraz reaksiyon gözlenmektedir. Balık ile tavuk, kurbağa ve timsah arasında çapraz reaksiyon vardır. Tavuktaki enolaz (Gal d 9), aldolaz (Gal d 10) ve parvalbumin (Gal d 8) balık-tavuk sendromundan sorumludur.

İmmünolojik Olmayan Reaksiyonlar

Deniz ürünleri ile alerjik reaksiyonların yanı sıra balığın bileşenlerine ve kendisine maruziyet sonucu immünolojik olmayan reaksiyonlar da gelişebilir.

Kontamine maddeler ve toksinler

Balıklarda bulunan virüsler, bakteriler, parazitler, deniz biyotoksinleri ve biyojen aminler gibi çeşitli kontamine maddeler alerjik reaksiyona neden olabilir.

Biyojen aminler, proteince zengin gıdalardaki aminoasitlerin belirli bazı mikroorganizmaların enzimleriyle dekarboksilasyonu sonucu oluşmaktadır. Biyojen amin, ortam pH'sını yükseltmekte ve mikroorganizmayı asidik ortam etkisinden korumaktadır. Biyojenik aminler en sık bayat balıklarda bulunur ve scombroid zehirlenmesine neden olurlar. Scombroid zehirlenmesi yakalandıktan sonra iyi dondurulmamış balıkların yenilmesi ile ortaya çıkar. Balığın dokusunda veya derisinde bulunan bakteriler, histidini histamine çevirir. Tablodan çoğunlukla enterik bakteriler olan *Proteus morganii* ve *Klebsiella pneumonia* sorumludur. Kırmızı et içeriği yüksek olan uskumru sardalya, ton balığı, hamsi ve lüferde bildirilmiştir. Etkilenen balıklarda metalik ve acımsı bir tat olur.

Deniz ürünlerine karşı gelişen reaksiyonlarının bir kısmı, yumuşakçalardan ve alglerden kaynaklanan deniz biyotoksinleri ile kontamine deniz ürünlerinin tüketilmesine bağlıdır. Semptomlar genellikle yarım saat içinde başlar, bulantı, kusma ürtiker, kızarıklık (*flushing*) ve anafilaktik reaksiyon görülebilir. Bu biyotoksinlerin kaynağı denizin rengini kırmızı, kahverengi ya da yeşile dönüştürebilen, midye veya istiridyelerin dokusunda birikerek bunları tüketen balıklara geçen toksik alglerdir. Bu toksinlerin çoğu tanımlanmış olsa da kontamine deniz ürünlerinde tespit edilmeleri oldukça zordur.

Ciguatera toksini alglerden köken alır ve sadece balıklarda, özellikle tropikal bölgedeki kayalık balıklarında bulunur. Ciguatera toksini ısıya dayanıklı, yağda çözünen, aside dirençli bir nörotoksindir. Reaksiyonlara en sık neden olan deniz ürünü toksinidir. Gastrointestinal (ishal, kusma gibi), nörolojik (balık tüketiminden 2-3 saat sonra dil, dudak ve boğazda karıncalanma, bulanık görme) ve kardiyak (hipotansiyon, aritmi) semptomlara neden olabilir. Çoğu hasta birkaç gün destek tedavisine ihtiyaç duyar.

Paralitık kabuklu zehirlenmesi oldukça sık bildirilir ve insan ölümlerinin çoğundan sorumlu toksindir. Ateş rengi algler (Dinoflagellatlar) nöronlardaki ve kaslardaki sodyum kanallarını bloke eden nörotoksinleri de içeren 20'den fazla kimyasal üretir. Gastrointestinal semptomlara, dilde ve parmaklarda uyuşmaya ve hatta paraliziye neden olabilir.

Diyaretik kabuklu deniz canlısı zehirlenmesi *Dinophysis* veya *Prorocentrum* cinsi alglerin toksinleri nedeniyle ortaya çıkar. Protein fosfataz enziminin inhibitörü okadaik asit başta olmak üzere çeşitli toksinlere bağlı gelişir. En sık gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, ishal) görülür, kronik maruziyette gastrointestinal sistemde tümör oluşumuna neden olabilir.

Deniz ürünlerinin yetersiz temizlenmiş kanalizasyon suları ile kontaminasyonu bakteriyel ve viral ajanlara bağlı reaksiyona neden olabilir. *Vibrio cholera*, *Vibrio vulnificus*, *Salmonella* ve *Listeria* en sık görülen sorumlu mikroorganizmalardır. Kabuklu deniz ürünlerinin çiğ tüketimi Norwalk virüsü gibi küçük yuvarlak yapılı virüs enfeksiyonlarına neden olabilir. Tüketimden birkaç saat sonra gastrointestinal semptomlar görülür.

Balık parazitleri ile kontaminasyon da ciddi yan etkilere neden olur. *Anisakis* dünyanın birçok yerinde bulunan bir nematoddur. Bir çok balık türünün yanında fokları, balinaları ve yunusları da enfekte eder. *Anisakis* ile enfeksiyon çiğ, iyi pişmemiş ya da salamura balık tüketimi ile gelişebilir. Enfeksiyona bağlı bulantı kusma, karın ağrısı, apandisit ve ileusa neden olabilir. *Anisakis*'in hem ölü hem canlı formu alerjeniktir.

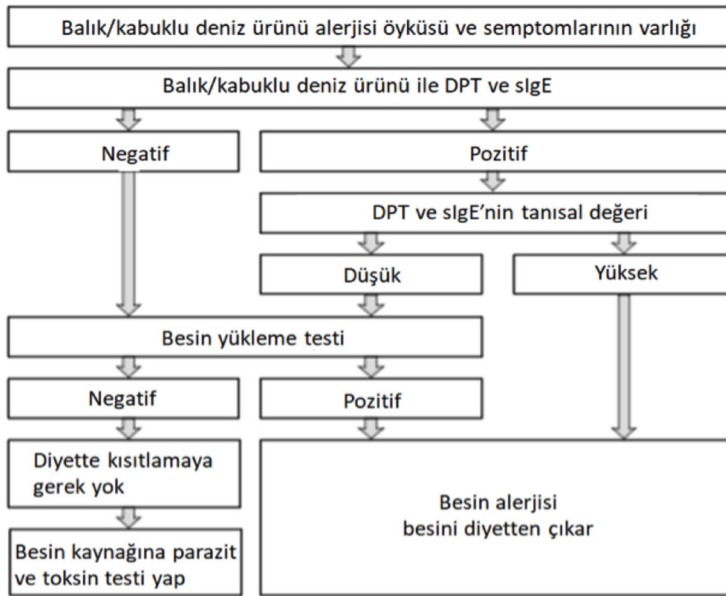
Alerji, balığın kendisinden değil parazitin proteinlerinden kaynaklanır ve hastalar yanlışlıkla balık alerjisi tanısı alabilir. Canlı *Anisakis*'te tropomiyozin, paramyosin ve proteaz inhibitörlerinden oluşan 13 alerjen tanımlanmıştır. *Anisakis* alerjenleri pişirme ile parçalanmaz, bu nedenle iyi pişmiş bir balıkta dahi alerjik reaksiyona neden olabilir. Balık alerjenleri ile çapraz reaksiyona neden olmaz. *Anisakis* spesifik IgE antikorları alerjen duyarlılığının tanısında yardımcı olabilir.

Besin intoleransı

Deniz ürünlerinin farmakolojik özelliklerine bağlı reaksiyonlar görülebilir ve bu durum intolerans olarak adlandırılır. Konserve balıklarda ve salamura balıklarda yüksek miktarda bulunan histamin ve tiramin bu reaksiyonlara neden olabilir. Vazoaktif aminler ringa balığı, ton balığı ve uskumru gibi taze balıklarda da bulunur. Balık hazırlanma sürecinde ya da balık konservesinde bulunan baharatlar ve monosodyum glutamat da alerjik reaksiyonlara benzer deri ve solunum bulgularına neden olabilir.

Tanı

Deniz ürünleri tüketiminin giderek artması nedeniyle, deniz ürünleri alerjisi tanısının konulması ve gereksiz besin kısıtlamasının önüne geçilmesi oldukça önemlidir. Deniz ürünleri ile reaksiyon gelişen hastalarda, reaksiyonun başlama zamanı ve süresi, reaksiyondan önceki 6-8 saat içinde tüketilen gıdalar, reaksiyonun yeri, deri/mukoza, solunum sistemi, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistem bulguları ve nörolojik bulgular, uygulanan tedavi, semptomların geçme süresi, önceden aynı deniz ürünü ile gelişen benzer reaksiyon olup olmadığı, hastada ve ailede alerji öyküsü sorgulanmalıdır. Çapraz reaksiyon ihtimali göz önünde bulundurulmalı ve diğer deniz ürünleri ile reaksiyon öyküsü de sorgulanmalıdır. Deri prik testi (DPT), spesifik IgE antikorları, oral besin yükleme testi IgE aracılı reaksiyonların tanısında yardımcıdır (Şekil II).



Şekil II. Deniz ürünleri alerjisinde tanısal algoritma ve klinik yönetim (4 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

Deri prik testi balık alerjisi tanısında ilk basamakta kullanılan ucuz, hızlı ve kolay bir testtir. Deri prik testi, deniz ürünü alerjilerinde süt yumurta ve yer fıstığı alerjisine göre daha duyarlıdır. Fakat deniz ürünleri çok çeşitli olduğundan ticari alerjen ekstraktlarına ulaşım her zaman mümkün olmayabilir. Balık

çeşitliliğinin fazla olması ve hastaların çoğunlukla belirli bir türe duyarlı olması nedeniyle pozitif prediktif değeri %50'nin altındadır. Taze deniz ürünü kullanılarak yapılan prik to prik testi bu aşamada değerli olabilir.

Spesifik IgE düzeyi ise sadece tanıda değil, hastanın takibinde tolerans gelişimi değerlendirilmesinde de yardımcıdır. Serum spesifik IgE değerindeki yükseklik ile alerjik semptomların ağırlığı çoğu zaman doğru orantılıdır. Fakat IgE aracılı duyarlanma veya DPT pozitifliği olsa bile klinik alerjik reaksiyon gözlenmeyebilir.

Besin yükleme testi hem IgE aracılı hem IgE aracılı olmayan besin alerjisi tanısında altın standarttır. Fakat IgE aracılı besin alerjisinde anafilaktik şoka varan ağır alerjik reaksiyonlar, IgE aracılı olmayan besin alerjisinde ise hipotansiyon ve metabolik asidoz gelişebilmektedir. Çoğu deniz ürününün alerjenitesi pişirilme ile azalsa da karides ve yumuşakçaların IgE bağlama kapasitesinin pişirme sonrası arttığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Bileşene dayalı tanı yöntemleri besinlerin içinde bulunan alerjenik bileşenlere karşı oluşan IgE düzeylerinin ayrı ayrı ölçülmesine dayanır. Besin yükleme testi ihtiyacını azaltabilir, besinler arası çapraz reaksiyonların tespiti sağlanabilir ve hastaların duyarlılık profiline göre tedavi planı yapılabilir.

Yönetim

Balık alerjisinde diğer besin alerjilerinde de olduğu gibi sorumlu gıdadan sakınılması temeldir. Hastalar kontaminasyon gibi nedenler ile kazara maruz kalma konusunda uyarılmalıdır. Kontaminasyon restoranlarda ve marketlerde deniz ürünlerinde ortak kullanılan ekipmanlar aracılığıyla olabilmektedir. Korunmak için ayrı paketlenmiş ve dondurulmuş deniz ürünlerini tercih etmek daha güvenlidir. Hastalar hazır gıdaların etiketlerini okumalıdır. Balık jelatini, kozmetikler ve ilaçlar yoluyla temas olabilir. Antiasit ilaçlar mide pH'sini yükseltip balık alerjenlerinin sindirimini zorlaştırarak alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

Deniz ürünlerinde immünoterapi gelişim aşamasındadır fakat alerjik reaksiyon riski çok yüksektir. β -parvalbumin Cyp c 1 ile subkutan immünoterapinin faz çalışmaları devam etmektedir. Rekombinant tropomiyozin ile immünoterapi ise hayvan çalışmalarında etkili bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Davis CM, Gupta RS, Aktas ON, et al. Clinical Management of Seafood Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):37-44.
2. Gonzalez-Delgado P, Caparrós E, Moreno MV, et al. Food protein-induced enterocolitis-like syndrome in a population of adolescents and adults caused by seafood. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(2):670-672.
3. Kourani E, Corazza F, Michel O, et al. What Do We Know About Fish Allergy at the End of the Decade?. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(6):414-421.
4. Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(4):399-404.
5. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(4):923-929.
6. Moonesinghe H, Mackenzie H, Venter C, et al. Prevalence of fish and shellfish allergy: A systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(3):264-272.e4.
7. Prester L. Seafood Allergy, Toxicity, and Intolerance: A Review. *J Am Coll Nutr.* 2016;35(3):271-283.
8. Ruethers T, Taki AC, Johnston EB, et al. Seafood allergy: A comprehensive review of fish and shellfish allergens. *Mol Immunol.* 2018;100:28-57.
9. Sharp MF, Lopata AL. Fish allergy: in review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014;46(3):258-271.
10. Sicherer SH, Wood RA, Feldweg AM. Seafood allergies: Fish and shellfish. UpToDate. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/seafoodallergies-fish-and-shellfish>. 2011.
11. Tong WS, Yuen AW, Wai CY, et al. Diagnosis of fish and shellfish allergies. *J Asthma Allergy.* 2018;11:247-260.
12. Zotova V, Clarke AE, Chan ES, et al. Low resolution rates of seafood allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(2):690-692.

POLEN BESİN ALERJİSİ SENDROMU

Dr. Sevda TÜTEN DAL*, Dr. Ümit Murat ŞAHİNER**

Giriş

Oral alerji sendromu (OAS), en yaygın IgE aracılı alerjik reaksiyonlardan biridir. Oral ve faringeal mukozanın Sınıf 1 veya Sınıf 2 besin alerjenlerine ait alerjenik proteinlere maruz kalmasıyla tetiklenen semptomlarla karakterizedir. Bu semptomlar, batma hissiyle birlikte dudak, dil, damak, kulak ve boğazda kaşıntı ve/veya anjiyoödem şeklindedir. Genellikle semptomlar bir saat içinde yavaş yavaş düzelir, ancak bazı durumlarda anafilaktik reaksiyon gelişimine kadar kadar ilerleyebilir.

Polen besin alerjisi sınıf 2 besin alerjisine ait alerjenler nedeniyle bitki aeroalerjenleri ile bitki gıdaları arasında IgE'nin birlikte tanınmasından kaynaklanır. Polen besin alerjisi sendromu (PBAS) terimi, polen alerjenlerine birincil duyarlılık sonrasında ortaya çıkan oral semptomları tanımlamak için kullanılır. Bu iki terim farklı süreçleri tanımladığından, PBAS terimi OAS'nin yerine kullanılmamalıdır (Şekil I).

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara.

hastada yapılan bir çalışmada %14,7, Güney Kore’de %42,7 olarak bildirilmiştir. Meksika’da atopik hastalığı olan 6-14 yaş arası 267 çocukta 2016 yılında yapılan bir çalışmada ise PBAS sıklığı %8,9 bulunmuştur.

Klinik

Polen besin alerjisi sendromu olan birçok hastada önce rinokonjonktivit görülür, polene yönelik spesifik IgE antikor, meyve veya sebze alerjisi ile çapraz reaktivite kaynağı haline gelir.

Polen besin alerjisi sendromu semptomları genellikle orofaringeal mukoza ile sınırlıdır ve taze meyveler, sebzeler, fındık, baklagiller ve tohumlar tüketildikten hemen sonra veya 5-10 dakika içinde ortaya çıkar. Orofaringeal semptomlar dudaklar, dil, damak, boğazda kaşıntı ve uyuşukluk hissi, şişlik, kulak kaşıntısı, ses kısıklığına neden olabilecek laringeal gerginlik hissi, bazı olgularda oral mukozada kırmızı benekler ve kısa sürede düzelen vezikülleri içerir. Semptomlar tipik olarak birkaç dakika ile yarım saat arasında sürer. Olguların %2-10’unda sistemik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bunlar bulantı, karın ağrısı, ishal, rinit, nefes darlığı, deri döküntüsü, ürtiker-anjiyoödem veya hipotansiyon ve %1-2 oranında anafilaksiyi içerir. Sistemik semptomların ortaya çıkması için risk faktörleri arasında; ilgili besinlerden birine sistemik reaksiyon gösterme geçmişi, gıdaların pişmiş formuna da reaksiyon gösterilmesi, deri prik testinde ticari gıda ekstresi ile pozitif reaksiyon, ilgili polen alerjenlerine duyarlılık olmaması ve şeftali alerjisi bulunmaktadır. Polen besin alerjisi sendromu semptomlarına sadece taze gıdalar neden olur, haşlanmış, kimyasal olarak işlenmiş veya dondurulmuş gıdalar neden olmaz. Semptomlar herhangi bir zamanda ortaya çıkabilse de, en çok polen mevsiminde görülür.

Polen ve Besin Arasındaki Çapraz Reaktivite

Polen besin alerjisi sendromu, polen ve besin arasındaki çapraz reaktivite nedeniyle ortaya çıkan bir durumdur. Çapraz reaktivite, alerjenler epitoplari paylaştığında ortaya çıkar. Polene özgü IgE, aynı epitoplari paylaşan homolog besin alerjenlerini tanıyabilir. Temsili bir bahar poleni olan huş poleni, birçok besin alerjisi ile çapraz reaktivite gösterir, ancak reaksiyonlar elma, armut, tatlı kiraz, şeftali, erik, kayısı ve badem gibi Rosaceae ailesinin üyeleriyle daha sık görülür (Tablo I).

Tablo I. Polen besin alerjisi sendromu ile ilişkili polen ve besinler

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

Elma, huş ağacı ile o kadar belirgin bir klinik ilişki düzeyine sahiptir ki, bu durum için özel olarak *elma-huş sendromu* terimi kullanılmaktadır. Huş ağacı poleni ayrıca kereviz, havuç, patates, kivi, fındık ve mango ile de çapraz reaktiviteye de sahiptir. Bir yaz poleni olan çimen; kavun, karpuz, domates, patates, kivi, portakal ve yer fıstığı ile çapraz reaktivite gösterir. Sonbahar poleni olan kanarya otu (*ragweed*); kavun, karpuz, kabak, salatalık ve muz ile

çapraz reaktiviteye sahipken, pelin otu (mugwort) ise; kereviz, havuç, mango ve çeşitli baharatlarla çapraz reaktiviteye sahiptir. Sonbahar poleni ve çeşitli besinler arasındaki çapraz reaktivitenin neden olduğu PBAS'ye; *kereviz-pelin otu-baharat sendromu* ve *kanarya otu-kavun-muz sendromu* denir (Tablo II).

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

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

Polen Besin Alerjisi Sendromuna Neden Olan Antijenler

IgE aracılı besin alerjisinde IgE duyarlılaşmasına neden olan besin alerjenleri iki sınıfa ayrılır. Sınıf 1 besin alerjenlerinde, besin gastrointestinal sistem etkilerine maruz kaldıktan sonra IgE duyarlılığı meydana gelir. Tüm gıdalar bu sınıfa ait olabilir, ancak başlıcaları yumurta, süt, yer fıstığı, fındık, balık, soya fasulyesi, buğday ve kabuklulardır. Bunlar bebeklerde ve çocuklarda besin alerjilerinin ana nedenidir ve sıklıkla sistemik reaksiyonlara veya anafilaksiye yol açarlar.

Sınıf 2 besin alerjenleri, solunum organları yoluyla alınan polen alerjenleri gibi duyarlılık gelişmiş olan bitki proteinleri ile yapısal olarak homologtur.

Genellikle ergenlikten sonra, çoğunlukla hafif semptomlara veya PBAS'ye neden olurlar. Bununla birlikte, sistemik reaksiyonlar göz ardı edilemez ve alerjene ve bireye bağlı olarak anafilaksi ortaya çıkabilir.

Sınıf 2 gıda alerjenleri genellikle ısıya dayanıksız proteinlerdir, sindirime yatkındır ve yapısal olarak polen homologlarına benzer. Profilinler ve Bet v 1-benzeri proteinler, genellikle sindirim enzimleri ve/veya ısı ile kolaylıkla denatüre oldukları için, OAS'den sorumlu olan ancak sistemik reaksiyonlardan olmayan, sınıf 2 besin alerjenleri olarak sınıflandırılırlar. Bununla birlikte, maruz kalma koşullarına bağlı olarak Gly m4 ve Ara h 8 gibi bazı tohum proteinleri ve Bet v 1-benzeri proteinler dikkate değer bir stabilite gösterebilir.

Bet v 1 ilişkili alerjenler

Bet v 1 ve homologları, patogeneze ilişkili proteinler 10 (PR-10) ailesinin üyeleridir. Polen besin alerjisi sendromuna neden olan en önemli ve temsili alerjenlerdir. Bu proteinler, bitkileri farklı patojenlerden gelen saldırılara karşı korur. Huşun önemli bir alerjeni olan Bet v 1 bu aileye aittir. Elma Mal d 1, kayısı Pru ar 1 ve tatlı kiraz Pru av 1, Bet v 1 grubuna aittir ve huş poleni ile Rosaceae ailesi meyveleri arasında çapraz reaktiviteye neden olur. Bet v 1 sıklıkla ağız ile sınırlı semptomlara neden olur, çünkü ısıya ve sindirim enzimlerine maruz kaldığında kolayca antijen özelliğini kaybeder. Buna karşılık, kerevizin Api g 1 ve soya fasulyesinin Gly m 4 proteinleri, aynı PR-10 ailesine ait olmasına rağmen esas olarak sistemik semptomlara neden olan alerjenlerdir. Kereviz ve soya alerjilerine, duyarlılaşmış hastaların yarısından fazlasında anafilaksi dahil sistemik reaksiyonların eşlik ettiği bildirilmektedir.

Profilinler

Profilinler, hem hayvan hem de bitkilerde mevcut olan tüm ökaryotik hücrelerin sitoplazmasında bulunan aktin bağlayıcı proteinlerdir ve hücre iskeletinin korunmasında rol oynarlar. Huş ağacı v 2, pelin otu Art v 4 ve kereviz Api g 4 bu aileye aittir. Kereviz-huş ağacı/pelin otu-baharat, çimen poleni-kereviz-havuç ve ağaç poleni-fındık çapraz reaktivitesine profilin neden olur. Bet v 1'e benzer şekilde, profilinin antijenik özelliği ısı ve sindirim enzimleriyle azalır.

Lipid transfer proteinleri (LTP)

Lipid transfer proteinleri, PR-14 ailesine aittir. Örnekleri arasında; pelin otu

Art v 3, şeftali Pru p 3, kayısı Pru ar 3, tatlı kiraz Pru av 3 ve elma Mal d 3 sayılabilir. Polen besin alerjisi sendromuna neden olan diğer alerjenlerin aksine, LTP ısıya ve sindirim enzimlerine dayanıklıdır ve sınıf 1 veya sınıf 2 gıda alerjilerine neden olabilir. Lipid transfer proteinlerinin stabilitesi, gastrointestinal bağışıklık sistemine ulaşmasına olanak sağlar, bu nedenle LTP alerjenik bir konformasyon ve duyarlılaşma ile sistemik semptomlara neden olabilir. Sonuç olarak, LTP sistemik ürtiker, anjiyoödem, dispne ve anafilaksi gibi şiddetli sistemik reaksiyonlara PR-10 ailesinden daha kolay neden olabilir. Lipid transfer proteinlerinin şiddetli alerjik reaksiyonları genellikle fiziksel egzersiz ve nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar tarafından tetiklenir.

Gibberellin-regüle proteinler (GRP)

Peamaclein (Pru p 7), OAS ve anafilaksiye neden olan bir meyve alerjeni olarak tanımlanan ilk alerjik GRP'dir. Pru p 7 şeftali kabuğu ve posasında yüksek konsantrasyonda bulunur. İntestinal sindirime dayanıklıdır ve ancak 100 °C'nin üzerinde çözölen belirgin termal rezistansa sahiptir. Pru p 7'den sonra, Japon kayısısından Pru m 7, nardan Pun g 7 ve portakaldan Cit s 7 alerjenleri tanımlanmıştır ve OAS ve anafilaksiyi içeren alerjik semptomların nedeni olarak nitelendirilmiştir. Selvi poleninden bir Pru p 7 homologu olan Cypmaclein, yakın zamanda GRP ailesinin ilk inhalan alerjeni olarak tanımlanmıştır.

Tohum Depo Proteinleri

Yenilebilir meyvelerin çekirdeklerinde ve tohumlarında birçok alerjen bulunur, bunların çoğu tohum depo proteinleridir, suda (2S albümin) veya tuz tamponlu çözeltelerde (globulinler) çözönmelerine göre sınıflandırılırlar. 11S globulinler, 2S albüminler ve 7S vicilinler, ısıya ve sindirime dirençli bu alerjik protein grubuna (sınıf 1 besin alerjenleri) dahil edilir. Şiddetli anafilaktik reaksiyonlardan sorumlu başlıca gıda alerjenleri arasındadır.

Sistein Proteazları

Bazı sistein proteazları, kivi (Act d 1), ananas (Ana c 2), papaya (Cari p kimo-papain ve Cari p papain), incir (Fic c 2) ve soya (Gly m Bd 30 K) gibi meyvelerde alerjenler olarak tanımlanmıştır. Aralarında bilinen herhangi bir çapraz reaksiyon olmayan gerçek alerjenlerdir. Bunların bazıları genellikle OAS'ye neden olur. Bazen laringeal ödeme ve anafilaktik şoka (majör kivi alerjeni olan Act d 1 gibi) neden olabilirler.

Lateks İlişkili Besin Alerjisi

Lateks alerjisi olan hastaların %30-50'si meyve proteinlerine sensitizasyon öyküsü olmaksızın lateks ile homolog moleküller içeren çeşitli taze meyveler ile (avokado, muz, kestane, çarkıfelek meyvesi, papaya, domates, mango, biber, patates ve kivi) hipersensitivite belirtileri göstermektedir. Bu hastalar bazen lokal veya jeneralize ürtiker, anjioödem, konjonktivit gibi semptomlar ve hatta anafilaksi geliştirebilirler de OAS lateks-meyve ilişkili alerjinin en sık görülen semptomlarından biridir. Bu sendromdan sorumlu olduğu bildirilen ana alerjenik proteinler; Hev b 2 (β -1,3-glukanaz), Hev b 5 benzeri proteinler, Hev b 7 (patatin benzeri protein), Hev b 6 (hevein benzeri domain), Hev b 8 (profilin) and Hev b 14 (kitinaz)'tır. Lateks alerjisi olan 137 hastayla yapılan bir çalışmada, olguların %69'unda serum meyve spesifik IgE antikorları saptanmıştır; hastaların %42'si ilgili gıdaların yenmesinden sonra alerjik semptomlar bildirmiştir. Aksine, pozitif bir meyve alerjisi öyküsü olan ancak lateks duyarlılığı için risk faktörü olmayan hastaların %86'sında latekse özgü IgE antikorları saptanmış ve %11'inde lateks maruziyetinden sonra belirgin klinik semptomlar görülmüştür.

Tanı

Polen besin alerjisi sendromu tanısında en önemli faktör ayrıntılı bir klinik öyküdür. Deri prik testleri (DPT) ve serum spesifik IgE antikor ölçümleri, tetikleyici gıdaların türüne bağlı olarak duyarlılık ve özgüllükte büyük farklılıklar gösterir. Deri prik testlerinde kullanılan ticari gıda ekstraktları, antijen üretim sürecinde gerçekleşebilen beklenmedik protein denatürasyonu nedeniyle meyve ve sebzelerin DPT'lerinde nispeten düşük duyarlılık ve özgüllük gösterebilir. Bu nedenle, bazen taze meyve ve sebzeler kullanarak bireyin doğrudan test edildiği prik to prik testi kullanılır. Genel olarak, elma, portakal, domates, havuç, kereviz, tatlı kiraz ve şeftali için, prik to prik testi, ticari gıda ekstresi kullanılan DPT'lerden veya bir radyoalerjosorbent testi kullanılarak yapılan serumda spesifik IgE antikor ölçümünden daha yüksek özgüllük ve duyarlılık gösterir.

Alerjene spesifik IgE ölçümü genellikle, belirsiz öykü, deri testlerinin negatifliği, deri testinin yapılmasını veya yorumlanmasını engelleyen koşulların (örneğin aktif cilt hastalığı veya antihistaminiklerin kullanılması) varlığı, deri testi için uygun olmayan besinler ve besinlere şiddetli reaksiyon öyküsü bulunması durumunda veya küçük çocuklarda yapılabilir. Ancak N-glikanlar olarak ad-

landırılan bitkisel glikoproteinlerin karbonhidrat epitoplarına karşı oluşan IgE antikorları, polen alerjisi olan hastaların %10-20'sinde bulunduğundan, hemen hemen tüm sebze gıdalarına karşı çapraz reaktiftir. Ayrıca bu antikorlar biyolojik olarak inaktiftir ve bu nedenle klinik önemleri bulunmamaktadır. Besine özgü IgG veya IgG4 ölçümü şüpheli besin alerjisinde klinik olarak anlamlı ek bilgi sağlamaz. Mikrodizi teknikleri bileşene dayalı bir tanısal yaklaşımda kullanılabilir, ancak duyarlılık ve gerçek bir alerji arasında ayırım yapmak zordur.

Hastanın klinik öyküsü yeterli olmadığında, oral provokasyon testi, klinik olarak anlamlı besin alerjisi ile asemptomatik duyarlılaşma arasında ayırım yapmayı sağlar. Çift kör, plasebo kontrollü besin provokasyonu hastalarda besin alerjisini teşhis etmek için altın standart olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, bu prosedür geçmişte ciddi besin reaksiyonları olan hastalarda kontrendikedir çünkü öngörülemeyen şiddette alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Ayrıca test protokollerinin standart olmaması, besin maddelerinin değişkenliği, polen maruziyeti olup olmaması gibi nedenlerle yanlış negatif sonuçlar olabilmektedir.

Tedavi ve Prognoz

Polen besin alerjisi sendromunun birincil tedavisi tetikleyici besinlerden kaçınmaktır. Bununla birlikte, genel görüş, besin kısıtlamasının PBAS'yi kökten ortadan kaldırmak için bir tedavi olamayacağı yönündedir, çünkü besin alerjenleri yerine polen çapraz reaktiviteye neden olmaktadır. Tetikleyici besinleri yemeden önce ısıtmak başka bir çözüm olabilir, çünkü PBAS'ye neden olan çoğu meyve ve sebze ısıya dayanıksızdır, bu da alerjeniteyi azaltır. Bununla birlikte, ısıtma LTP ailesindeki kerevizin Api g 1 ve soya fasulyesinin Gly m 4 gibi ısıya dayanıklı alerjenleri için etkili değildir. Yer fıstığı ise kavrulduğunda yer fıstığının ana alerjenlerinin Ara h 1 ve Ara h 2'nin IgE bağlama kapasitesi arttığı için alerjenitesi artar. Polen besin alerjisi sendromu ve anafilaksi öyküsü olan hastalar için, adrenalin oto-enjektörü reçete edilmelidir. İmmünoterapinin PBAS için bir tedavi olarak rolü tartışmalıdır. Bir çalışmada, hastaların %84'ünün huş ağacı polen ekstresi ile yapılan immünoterapi sonrası elma alerjilerinin ortadan kalktığı veya önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır. Bununla birlikte, immünoterapinin kesilmesinden 30 ay sonra, birçok hastada rekürrens eğilimi gözlenmiştir. Bazı çalışmalar, polen immünoterapisinden sonra gıda alerjisi semptomlarında iyileşme bildirirken bazıları etkilerini kanıtlayamamıştır.

KAYNAKLAR

1. Alessandri C, Ferrara R, Bernardi ML, et al. Molecular approach to a patient's tailored diagnosis of the oral allergy syndrome. *Clinical and translational allergy*. 2020;10(1):1-18.
2. Asero R. How long does the effect of birch pollen injection SIT on apple allergy last?. *Allergy*. 2003;58(5):435-438.
3. Ballmer-Weber BK. Cutaneous symptoms after ingestion of pollenassociated foodstuffs [in German]. *Hautarzt*. 2006;57(2):108-115.
4. Barbi E, Berti I, Longo G. Food allergy: from the of loss of tolerance induced by exclusion diets to specific oral tolerance induction. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2008;2(3):212-214.
5. Bolhaar ST, Tiemessen MM, Zuidmeer L, 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(5):761-769.
6. Brehler R, Theissen U, Mohr C, et al. "Latex-fruit syndrome": frequency of cross-reacting IgE antibodies. *Allergy*. 1997;52(4):404-410.
7. Choi JH, Lee CY. Oral allergy syndrome. *Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6(1):85-89.
8. Clark AT, Skypala I, Leech SC, et al. British Society for Allergy and Clinical Immunology guidelines for the management of egg allergy. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(8):1116-1129.
9. Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, et al. Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profilin: mimickers of allergy. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(1):137-144.
10. Egger M, Mutschlechner S, Wopfner N, et al. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy*. 2006;61(4):461-476.
11. Flores E, Cervera L, Sanz ML, et al. Plant food allergy in patients with pollinosis from the Mediterranean area. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;159(4):346-354.
12. García Ortiz JC, Moyano JC, Alvarez M, et al. Latex allergy in fruit-allergic patients. *Allergy*. 1998;53(5):532-536.
13. Inomata N, Miyakawa M, Ikeda N, et al. Identification of gibberellin-regulated protein as a new allergen in orange allergy. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(11):1509-1520.
14. Ivković-Jureković I. Oral allergy syndrome in children. *Int Dent J*. 2015;65(3):164-168.
15. Jeon YH. Pollen-food allergy syndrome in children. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(12):463-468.
16. Kondo Y, Urisu A. Oral allergy syndrome. *Allergol Int*. 2009;58(4):485-491.
17. Mari A, Ballmer-Weber BK, Vieths S. The oral allergy syndrome: improved diagnostic and treatment methods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(3):267-273.

18. Mari A, Ooievaar-de Heer P, Scala E, et al. Evaluation by double-blind placebo-controlled oral challenge of the clinical relevance of IgE antibodies against plant glycans. *Allergy*. 2008;63(7):891-896.
19. Mastrorilli C, Cardinale F, Giannetti A, et al. Pollen-Food Allergy Syndrome: A not so Rare Disease in Childhood. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):641.
20. Midoro-Horiuti T, Brooks EG, Goldblum RM. Pathogenesis-related proteins of plants as allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87(4):261-271.
21. Mittag D, Vieths S, Vogel L, et al. Soybean allergy in patients allergic to birch pollen: clinical investigation and molecular characterization of allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):148-154.
22. Pascal M, Muñoz-Cano R, Reina Z, et al. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(10):1529-1539.
23. Price A, Ramachandran S, Smith GP, et al. Oral allergy syndrome (pollen-food allergy syndrome). *Dermatitis*. 2015;26(2):78-88.
24. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(6):881-890.
25. Sloane D, Sheffer A. Oral allergy syndrome. *Allergy Asthma Proc*. 2001;22(5):321-325.
26. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy*. 2008;63(7):793-796.
27. Tuppo L, Spadaccini R, Alessandri C, et al. Structure, stability, and IgE binding of the peach allergen Peamaclein (Pru p 7). *Biopolymers*. 2014;102(5):416-425.
28. van Ree R. Clinical importance of non-specific lipid transfer proteins as food allergens. *Biochem Soc Trans* 2002;30(Pt 6):910-913.
29. Wagner S, Breiteneder H. The latex-fruit syndrome. *Biochem Soc Trans*. 2002;30(Pt 6):935-940.
30. Webber CM, England RW. Oral allergy syndrome: a clinical, diagnostic, and therapeutic challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(2):101-117.
31. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 2015;70(9):1079-1090.

BESİN ALERJİLERİNDE BESLENME STRATEJİLERİ

Zeynep PARLAK*, Dr. Ümit Murat ŞAHİNER,
Dr. Özge UYSAL SOYER**, Dr. Bülent Enis ŞEKEREL****

Giriş

Sağlıklı beslenme; büyüme, sağlığın sürdürülebilmesi ve korunması için besinlerin en ideal düzeyde kullanılmasıdır. Anne karnından yaşlılığa kadar geçen süreçte, yaşam kalitesi üzerinde önemli bir belirleyicidir. Özellikle yaşamın erken döneminde büyüme ve gelişmenin hızı düşünüldüğünde optimal büyüme için sağlıklı beslenme bir zorunluluk halini alır.

Sağlıklı beslenmenin temelini yeterli, dengeli ve güvenli beslenme oluşturur. Sağlıklı beslenme için tüm besin gruplarını kapsayıcı dengeli bir diyet örüntüsü sağlanmalıdır. Ancak nitelikli besine ulaşmada zorluk, altta yatan hastalıkların varlığı gibi birçok değişken beslenme bozukluklarına neden olabilmektedir.

Besin alerjisi; belirli bir gıdaya maruz kalındığında tekrarlanabilir şekilde ortaya çıkan belirli bir bağışıklık tepkisinden kaynaklanan olumsuz bir reaksiyondur. Alerji tanısı çalışma popülasyonu, coğrafi varyasyon, yaş, beslenme maruziyeti gibi faktörlerden etkilenmektedir. Besin alerjilerinin toplumun %1-2'sinden fazlasını, %10'undan azını etkilediği düşünülmektedir. Besin alerjileri çocukluk döneminde prevalansı artan ve zorlu bir sağlık problemidir.

Genel veriler son 10 yılda prevalans artışını destekler niteliktedir. Toplumlarda alerjen besinler çeşitli olmakla birlikte küçük çocuklarda az sayıda besin, alerjik reaksiyonların çoğundan sorumludur. İnek sütü, yumurta, soya, buğday, fındık, kuruyemişler, bakliyatlar, balık ve kabuklu deniz ürünleri yüksek

* Diyetisyen, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara.

alerjenik besinler olarak tanımlanmaktadır. İnek sütü ve yumurta genellikle yaşamın ilk 10 yılında IgE aracılı besin alerjilerinin en önemli nedenidir ve yer fıstığı ile ağaç fıstıkları alerjileri ilerleyen dönemlerde daha yaygın hale gelir. Süt, yumurta, buğday alerjisi çoğunlukla çocukluk döneminde ortadan kalkarken; fıstık, fındık, balık, deniz ürünlerine olan alerji daha dirençlidir. Üç yaşından küçük çocuklarda; en sık karşılaşılan besin alerjisi inek sütü protein alerjisidir (İSPA).

Besin alerjilerinin temel tedavi stratejisi; alerjiye sebep olan besinin diyetten katı eliminasyonu ile alerjene maruziyeti önlemedir. Alerjileri yaygın görülen besinlerin diyetle yaptığı katkı oldukça önemlidir. Bu nedenle, besin alerjisinin teşhisi ve/veya tedavisi için eliminasyon diyetlerini uygularken beslenme yeterliliğini dikkate almak hayati önem taşımaktadır. Erken çocukluk döneminde büyümenin hızı ile artan besin ögesi gereksinimi nedeniyle besin alerjileri beslenme ve büyüme etkileme riski oluşturur.

Besin Alerjisinde Nutrisyonel Riskler

Besin alerjilerinin en sık etkenleri olan inek sütü, yumurta, soya, buğday, fıstık, kuruyemişler, bakliyat, ve balık beslenmede önemli yer tutar. Diyetle yaptıkları makro ve mikro besin ögesi katkıları nedeniyle, eliminasyonları özellikle çocuklar için yetersiz besin ögesi alımına bağlı beslenme bozukluklarına sebep olabilir. Bu besinlerin diyetten çıkarılması besin seçeneklerini ciddi şekilde sınırlar ve yeme davranışı ile tat tercihleri üzerinde uzun vadeli etkileri olabilir. Maslin ve arkadaşlarının inek sütü eliminasyonu yapan çocuklarda diyet çeşitliği ve besin grubu tüketimine yönelik yaptığı çalışmada, genel diyet çeşitliliği inek sütü eliminasyonu yapan grupta kontrol grubuna göre önemli derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca sağlıklı beslenme konusunda ailelerin daha fazla endişeli oldukları görülmüştür.

Diyetin düzenlenmesinde temel ilke, elimine edilen besinlerin sağladığı besin öğelerinin alternatif kaynaklarla yerine konulması olmalıdır (Tablo I). Diyetin kontrolsüzce daraltılması, kültürel ve dini nedenlerle sıkı şekilde kısıtlanması (örneğin vegan diyet), tamamlayıcı besinleri diyetle dahil etme korkusu ve alternatif kaynaklar hakkında bilgi azlığı beslenme yetersizliği tehlikesini artırmaktadır.

Tablo I. *Elimine edilen besinin beslenmeye katkısı ve yerine alternatif öneriler.*

Elimine Edilen Besin	Besin Ögesi Katkısı	İkame Besinler / Diğer Benzer Besin Kaynakları
İnek sütü	Enerji, Protein, Kalsiyum, B vitaminleri, İyot	Bebeklerde ileri derecede hidrolize formül/ amino asit formülü İki yaş üstü çocuklar ve yetişkinler – bitkisel bazlı kalsiyum ilave edilmiş süt ikameleri (yulaf sütü, badem sütü, hindistancevizi sütü, pirinç sütü) Pirinç sütü doğal olarak inorganik arsenik içerir ve İngiltere’de beş yaşın altındaki çocuklara önerilmez. Keçi veya koyun sütü ürünleri veya manda sütünden yapılan peynirler, süt alerjisi veya laktoz intoleransı olanlar için uygun değildir. Buğday ürünleri enerji, protein, B vitaminleri ve kalsiyum kaynağıdır. Baklagiller, brokoli ve koyu yeşil yapraklı sebzeler gibi diğer bitkisel gıdalar B vitaminleri ve kalsiyum sağlar. Kemik içeren balıklar ve kalsiyum bileşikleri ilaveli tofu da kalsiyum kaynaklarıdır. Bazı bireyler için, özellikle sütün yanı sıra diğer besinleri elimine edenlerde, enerji, protein ve kalsiyum gereksinimlerini karşılamak için takviyeler gerekebilir.
Yumurta	Enerji, Protein, B vitaminleri (tiamin, riboflavin, niasin, B6, biotin), Selenyum, D vitamini	Bu besin öğeleri et, deniz ürünleri ve D vitamini ile zenginleştirilmiş süt gibi diğer hayvansal ürünlerde yaygın olarak bulunur. Yumurta ikame ürünleri pişirme ve fırınlamada kullanılabilir. Bir tarif yumurta içeriyorsa, bu ikameler yumurta gibi çoğu besin öğesini sağlayamasa da benzer kıvamı sağlayabilir. Nohut, bezelye veya soyadan yapılan ürünler patates nişastasından elde edilenlerden daha fazla beslenmeyi destekler.
Yer Fıstığı ve ağaç fıstıkları	Enerji, protein, sağlıklı yağlar, bir dizi vitamin ve çeşide bağlı mineraller B vitaminleri (folik asit, tiamin, B6 vitamini) dahil E vitamini, Kalsiyum, Selenyum, Magnezyum	Semptomlara neden olmayan diğer yemişler yenebilir (güvenli olan çeşitler belirlenmelidir). Miktar ile yenen tohumlar, ağaç fıstığına benzer bir besin profili sağlayacaktır. Sağlıklı yağlar avokado ve bitkisel yağlar yoluyla sağlanabilir, ancak istisna palm yağıdır. Bitkisel besinler sağlıklı bir dizi vitamin ve mineral sağlayacaktır.

Elimine Edilen Besin	Besin Ögesi Katkısı	İkame Besinler / Diğer Benzer Besin Kaynakları
Meyve ve sebzeler	Lif, antioksidanlar ve çeşitli vitamin ve mineraller meyve veya sebzeye bağlı olarak- B vitaminleri (folik asit, tiamin, riboflavin), C vitamini, β karoten, Kalsiyum, demir ve magnezyum	Sadece semptomlara neden olan besinler elimine edilmeli, diğer çeşitli bitkisel gıdaların tüketilmesini sağlanmalıdır (Bitkisel besin alımında bireysel kısıtlamalarda diyetleri genişletmek için profesyonel tavsiye gereklidir). Polen gıda sendromu olan bireyler genellikle pişirildiklerinde, konserve edildiğinde veya işlendiklerinde sorunlu besinleri tolere edebilir.
Deniz ürünleri	Protein, kalsiyum (balık kemikleri), A, D ve B12 vitaminleri, Omega 3 yağ asitleri, İyot	Deniz ürünleri alerjisi olan bireyler nadiren tüm deniz ürünlerine alerjiktir. (Balık alerjisi olan insanlar kabuklu deniz ürünleri yiyebilir ve kabuklu deniz ürünlerine alerjisi olan kişiler balıkları tolere edebilir. Kabuklu deniz ürünleri alerjisi olanlar bile diğer kabuklu deniz ürünlerine karşı toleranslı olabilir (örn. Karides alerjisi olan bir kişi istiridye, midye, tarak gibi yumuşakçaları yiyebilir. Hangi gıdaların güvenli olduğunun belirlenmesi gerekmektedir.) Keten tohumu, sınırlı ölçüde omega 3 yağ asitleri kaynağıdır. Sofra tuzuna iyot eklenir. Süt ve yumurta diğer iyot kaynaklarıdır.
Soya ve diğer baklagiller	Enerji, protein, lif, B vitaminleri, Kalsiyum, magnezyum, demir ve çinko	Soya ve diğer baklagiller, ağaç fındıkları ile birlikte diyet için önemli bitkisel bazı protein kaynaklarıdır. Tam tahıllar da özellikle baklagiller ile birlikte yenildiğinde önemli kaynaklardır. Bu nedenle, yalnızca semptomlara neden olan gıdalardan kaçınılması önemlidir.
Buğday ve diğer tahıllar -özellikle tam tahıllar	Enerji, protein, lif, B vitaminleri (folik asit, niasin, pantotenik asit, riboflavin, tiamin, B6), Demir, magnezyum, fosfor, selenyum, çinko	Mısır, pirinç, patates, kinoa, darı, nohut, tapyoka, amaranth, karabuğday ve sorgum kullanılabilir. Süt ve yumurta enerji, protein, kalsiyum ve B vitaminleri sağlar. Lif, diğer tam tahıllar ve bitkisel gıdalar tüketilerek elde edilebilir. En iyi demir kaynağı ettir; bazı bitkisel gıdalarda daha az oranda olsa da gereksinimleri karşılamak için bitkisel diyetlerde demir takviyesi gerekebilir. Hem süt hem de buğday eliminasyonu yapanlar B vitaminleri, kalsiyum, demir ve eser mineral takviyesine ihtiyaç duyabilir. Diyetleri de protein ve enerji bakımından düşük olacaktır.

I. Büyüme

Besin alerjisi olan çocuklarda malnütrisyon gelişme riski düzenli olarak beslenme durumunu değerlendirmeyi ve büyüme takibini gerekli kılar. Ebeveynler ve çocuğun bakımından sorumlu bireyler, besinsel olarak eşdeğer ikamelerin diyetle dahil edilmesinin önemi konusunda bilgilendirilmelidir. Besin alerjisi olan çocuklarda büyüme yavaşlayabilir. Bunun nedeni yetersiz besin alımı ile birlikte, malabsorpsiyon veya genel inflamatuvar süreçlerin (örneğin şiddetli atopik dermatit olan çocuklarda) bir sonucu olarak enerji gereksinimlerindeki artış olabilir.

Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme incelemesinde süt alerjisi olan çocuklarda yaş ortalamasına göre daha düşük ortalama ağırlık, boy ve beden kütle indeksi (BKİ) bildirilmiştir. Ayrıca, süt alerjisi olan çocukların, olmayan çocuklardan daha düşük triceps deri kıvrım ölçümlerine sahip olduğu bildirilmiş, inek sütü alerjisi büyümenin azalması ile ilişkili bulunmuştur.

II. Vitamin ve Mineral Takviyesi

Eliminasyon diyetindeki çocukların vitamin veya mineral eksikliği geliştirme ihtimalinin daha yüksek olduğu iyi bilinmektedir. Besin alerjisi olan çocuklar, İSPA ile ilgili özel problemler olan iyot, kalsiyum ve D vitamini de dahil olmak üzere çok çeşitli makro ve mikro besin öğelerinin eksikliği açısından risk altındadır.

Atopik dermatitli hastalarda inflamasyon ve oksidatif stres ana problemler olarak kabul edilir ve bu nedenle E vitamini, magnezyum, çinko ve bakır gibi eser elementler önemli bir rol oynar. Her ne kadar çeşitli mikro besin öğesi eksiklikleri belgelenmiş olsa da mevcut kılavuzlar esas olarak İSPA olan çocuklarda kalsiyum ve D vitamini eksiklikleri üzerinde durur; diğer vitamin ve minerallerin pratik önerilerine çok az odaklanılmaktadır.

Kalsiyum %99'u kemik ve diş yapısında bulunan, kemik mineral yoğunluğuna etkisi ile kemik dayanıklılığını artıran önemli bir mineraldir. Özellikle çocukluk döneminde inek sütünün yetersiz tüketilmesinin kemik içinde kalsiyum birikimini, kemik mineral içeriğini ve dansitesini olumsuz etkilediği belirlenmiştir.

Nachshon ve arkadaşları IgE aracılı inek sütü alerjisi olan hastalarda kalça, femur ve omurganın dansitometrik ölçümlerini yapmış, kemik mineral yo-

ğunluğunun kontrol grubundakilerden anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmiştir. Ayrıca IgE aracılı inek sütü alerjisi olan hastaların %27'sinde osteoporoz riski saptanmıştır. Bu nedenle bu hastalarda erken beslenme müdahalesi gibi önleyici stratejilerin uygulanması önerilmiştir. Çocukların %87'sinde İSPA'nın 3 yaşına kadar ortadan kalktığı bildirilmiş olmasına rağmen, daha yeni veriler vakaların %15'inde adölesan döneme kadar alerjinin devam ettiğini göstermektedir. Bu nedenle İSPA'nın kemik mineral yoğunluğunu etkileme potansiyeli daha da artmaktadır.

Mailhot ve arkadaşlarının inek sütü alerjisi olan puberte öncesi çocuklarda kemik mineral yoğunluğu ile ilgili yaptığı çalışmada, omurga kemik mineral yoğunluğunun anlamlı derecede düşük olduğu raporlanmıştır. Ayrıca İSPA'lı çocuklarda günlük kalsiyum alımının kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşük olduğu bildirilmiştir.

Kalsiyum gereksinimleri çocukluk ve ergenlik gibi hızlı büyüme dönemlerinde, gebelik ve emzirme durumunda ve ileri yaşlarda, bireyin yaşamı boyunca değişkendir. Özellikle İSPA'nın yaygın görüldüğü yaş gruplarında önerilen günlük kalsiyum miktarının alımı mutlaka denetlenmelidir ve gerekli durumlarda kalsiyum desteği verilmelidir. (Tablo II). Günlük alınan kalsiyumun biyoyararlılığını etkileyen birçok diyetel ve fizyolojik faktör söz konusudur. Ancak D vitamini yeterliliği en önemli belirleyicidir. Bu nedenle D vitamini düzeyi önemli ve takip edilmesi gereken bir parametredir. Diyetin dengeli olmasına odaklanmak önemlidir, ancak anne sütü yeterliliği, optimal hipotalerjenik formül seçimi ve/veya multivitamin/mineral takviyesi de dikkate alınmalıdır.

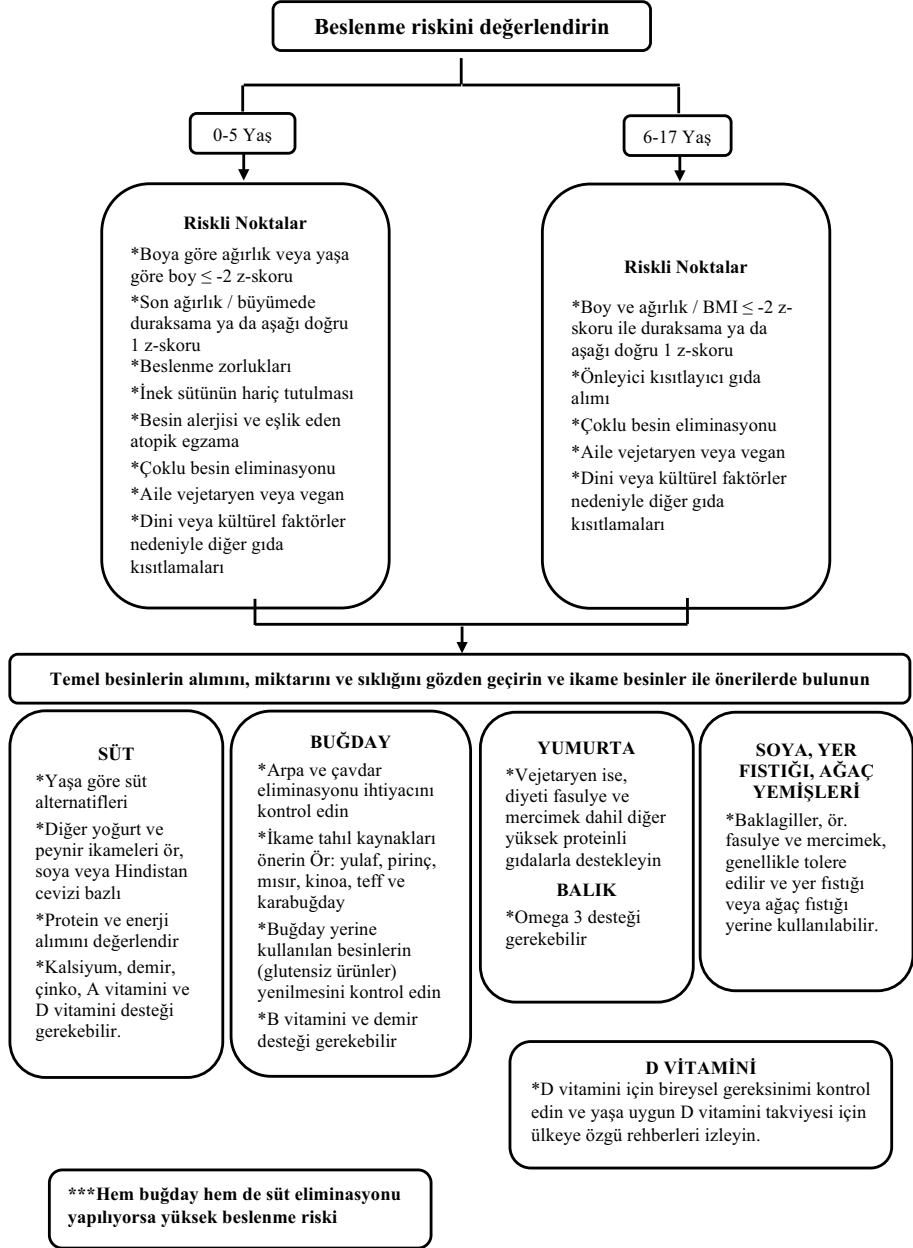
Tablo II. Yaş gruplarına göre Kalsiyum - D vitamini önerilen günlük alım düzeyleri (RDA).

Yaş Grubu	Kalsiyum (mg)	D vitamini (IU)
0-6 ay	200	400
6-12 ay	260	400
1-3 yaş	700	600
4-8 yaş	1000	600
9-13 yaş	1300	600

III. Normal Beslenme Becerilerinin Geliştirilmesi ve Sürdürülmesi

Yeme davranışı, sağlıklı küçük çocukların ebeveynlerinin %20'si tarafından bir sorun olarak algılanmaktadır. Beslenme güçlüğü'nün kaynağının multi-faktöriyel olduğu düşünülmektedir. Besin alerjisi olan çocuklarda, beslenme güçlüklerinin daha da önemli bir sorun olduğu görülmektedir; bu çocuklarda bazen eşlik eden IgE aracılı olmayan alerjiler de saptanmaktadır. IgE aracılı besin alerjisinde, ebeveynler genellikle çocuklarında belirli bir besinden “doğal” bir kaçınma olduğunu bildirir. Besin alerjisi olan çocuklar çok çeşitli ve sağlıklı beslenmeyi destekleyen, yaşa uygun tamamlayıcı beslenme alışkanlıklarına teşvik edilmelidir.

Alerji alanında uzman bir diyetisyen, oral motor gelişim basamakları hakkında bilgi sahibi olmalı ve bu basamaklara ne zaman ulaşılması gerektiğini bilmelidir. Oral-motor becerilerin ve tat maruziyetlerinin zamanında gerçekleşmesinin değerlendirilmesi, diyetisyenlerin besin alerjisi yönetiminde başlangıçtan itibaren yer almasını gerektirmektedir. Daha ciddi vakalarda multidisipliner bir beslenme ekibi gerekebilir. Besin alerjilerinde beslenme yaklaşımı ve nutrisyonel riskler için algoritma Şekil I'de yer almaktadır.



Şekil I. Besin alerjilerinde beslenme yaklaşımı algoritması.

Besin Alerjisinde Annenin Diyeti

Annenin diyetindeki proteinlerin anne sütüne geçişi sonucu sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde de besin alerjisi semptomları görülebilmektedir ancak anne sütü ile beslenen bebekte semptomlar; inek sütü bazlı formula denemesiyle veya tamamlayıcı beslenmeye geçiş sonrası besin denemeleri sonrası ortaya çıkarsa annenin diyetinden sorumlu besini çıkarmaya gerek yoktur. Aksi durumda tanı kesinleştikten sonra sorumlu besinler annenin diyetinden de çıkarılarak anne emzirmeye teşvik edilir. Başarılı bir eliminasyon diyeti için besinlerdeki gizli alerjenler konusunda ebeveynler bilgilendirilmeli ve etiket okuma konusunda eğitilmelidir.

Laktasyon dönemi annenin tüm makro-mikro besin öğelerine ihtiyacının arttığı bir dönemdir. Bu nedenle eliminasyon uygulayan annede oluşabilecek besin öğesi yetersizliklerinin engellenmesi için annenin diyeti alternatif kaynaklar ile desteklenmeli, gerekli durumlarda diyet ek vitamin ve mineral takviyesi yapılmalıdır. İnek sütü protein alerjisi tanısı alan bebekte anne de diyet uyguluyor ise anneye beslenmesine ek olarak 1000 mg kalsiyum ve 400 IU D vitamini desteği verilmelidir. Ayrıca genel diyet örüntüsü diğer besin gruplarını yeterli ve dengeli olarak içermelidir.

0-2 Yaş Arası Beslenme

Üç yaşından küçük çocuklarda en sık görülen besin alerjisi İSPA'dır. İnek sütü protein alerjisi tanılı hastada beslenme detaylı olarak ele alınmalı ve beslenme yeterliliği sağlanmalıdır. Uygulanacak ilkeler bebeğin anne sütü alımına göre değişiklik göstermektedir. Anne sütü alan bebekte emzirme iki yaşa kadar teşvik edilmelidir. İnek sütü protein alerjisi varlığında, anne sütünün olmadığı veya kesildiği durumlarda hastanın toleransına, diğer alerjilerine, yaşına, tüketim alışkanlıklarına bağlı olarak, klinik olarak etkinliğini kanıtlamış hidrolize protein içeren formullar kullanılmalıdır.

İnek Sütü Protein Alerjisinde Formula Seçimi ve Tat Problemi

İnek sütü protein alerjisinde farklı içeriklerde formullar kullanılabilir. Bu formullar amino asit bazlı formüle (AAF), ileri derece hidrolize inek sütü protein bazlı formula (eHF) (whey/kasein), soya bazlı formüle (SF), ileri dere-

ce hidrolize pirinç bazlı formula (RHF) ve hidrolize soya bazlı formüla (SHE) olarak sınıflandırılmaktadır. Anne sütü ile beslenme devam ediyor olsa da İSPA'da hastanın kalsiyum, enerji ve protein ihtiyacı karşılamak için terapötik formulaya ihtiyaç duyulabilir.

Hem eHF hem de AAF'nin İSPA tedavisi için etkili olduğu gösterilmiştir. Bu terapötik formülalar moleküler ağırlığı 3000 Dalton altında olan peptidleri içermelidir. İleri derece hidrolize inek sütü protein bazlı formülalar, enzimatik hidrolizden ve ısıl işlem ve/veya ultrafiltrasyon gibi başka işlemlerden geçen çoğunlukla 1500 Dalton'dan kısa peptidlerden ve serbest amino asitlerden oluşur. Bununla birlikte, klinik uygulamada, ebeveynlerin sık şikayet ettiği sorun hidrolizatların çocuklar tarafından kötü tadı nedeniyle reddedilmesidir. Hidrolize formülalarda tat yaygın bir sorundur. Lezzet sorununun proteoliz sırasında üretilen peptidlerle ve proteolizde kullanılan enzimlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca peptidlerin miktarı ile formülaların lezzetliliği arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Hidrolize formülaların tat sorunu üzerinde duran çalışmalar sınırlıdır. Ancak yapılan çalışmalar AAF'lerde tat sorunun daha belirgin olduğu üzerinde durmaktadır. Bebekler doğuştan tatlı, sonraki süreçte tuzlu tatlara eğilimli, ancak acı tada karşı isteksizdirler. Bebeğin besin tercihlerinde ve tat duyusu gelişiminde ebeveyn yaklaşımı oldukça belirleyicidir.

Besin Alerjisinde Tamamlayıcı Beslenme

Besin alerjilerinde tamamlayıcı beslenme 17. haftadan erken başlamamalıdır. Tamamlayıcı beslenme alerjiden sorumlu besini içermemelidir. Birer birer, küçük miktarlarda, tek bileşenli besinlerle, yeni gıda en az 3-5 gün aralıklarla eklenerek başlanmalıdır. Alerji potansiyeli yüksek besinlerin diyetle girişinin geciktirilmesi veya diyetle eklenmemesinin alerji riskini azalttığına yönelik kanıt olmamakla birlikte, bu besinlerin diyetle eklenmesinin ertelenmesinin alerji riskini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle yumurta, balık, buğday gibi alerjik besinlerin diyetle eklenmesi (alerji kanıtlanmadıkça) geciktirilmemelidir.

Tamamlayıcı beslenmeye geçişte ebeveyn gecikmesi olabilir. Süt, soya, pirinç, yulaf ve hatta kümes hayvanları, etler, baklagiller, meyve ve sebzeler de dahil olmak üzere çoklu besine bağlı tetiklenme riski nedeniyle, besin proteini ilişkili enterokolit sendromu (FPIES) olan çocuklarda, yetersiz besin alımı riski fazladır, özellikle anne sütü ile beslenen bebekte demir eksikliği görülebilir.

Ebeveynler alternatif kaynaklar ve tamamlayıcı besine geç başlamanın riskleri konusunda bilgilendirilmelidir.

İnek sütü protein alerjisi olan çocukların %10-20'si dana etine çapraz reaksiyon gösterir. Dana eti alerjili çocuklarda ise inek sütü proteinine çapraz reaksiyon oranı %93'tür. Bu nedenle tüm inek sütü protein alerjili çocuklarda dana etinden kaçınma doğru bir yaklaşım değildir.

2 Yaş Sonrası Çocuklarda Beslenme

Besin alerjisi olan çocukta sorumlu besine tolerans gelişmemişse iki yaş sonrası beslenme durumu tekrar değerlendirmelidir. Bu yaş grubu çocukların çevresiyle artan etkileşimi ve çeşitlenen besin tüketimi de göz önünde bulundurularak besin ögesi içeriği dengeli, inek sütü proteinini içermeyen diyet düzenlenmelidir. Büyüme ve gelişme takibi yapılmalıdır.

Günlük yaşamda ve gıda sanayinin birçok aşamasında alerjen besinler katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Bu yaş grubu çocukların çevresiyle artan etkileşimi ve sosyal ortam değişikliği gibi nedenlerle başarılı bir eliminasyon diyeti için ebeveynler, alerjenlerin gizli kaynakları konusunda bilgilendirilmeli ve etiket okuma konusunda eğitilmelidir.

Ülkemizde İSPA için kullanılan terapötik formulaların rapor çıkarılarak temin edilmesi iki yaş üstünde mümkün olmamaktadır. Bu nedenle iki yaş sonrası İSPA'lı hastalarda beslenme durumu tekrar değerlendirilerek yaşa uyumlu alternatifler diyete eklenmelidir.

Soya, pirinç, badem, hindistan cevizi gibi besinlerden elde edilmiş endüstriyel içecekler bu hasta grubunda iki yaş sonrasında alternatif olarak kullanılabilir. Bu alternatif içeceklerin besin içerikleri birbirinden farklıdır, ülkemizde bulunan alternatif içeceklerin içerikleri Tablo III'te gösterilmiştir. Bu içecekler bebeklerin besinsel ihtiyaçlarını karşılamak için bütünüyle uygun değildir. Bu nedenle iki yaşa kadar ilk alternatif terapötik formulalardır.

Çoklu besin eliminasyonu yapan atopik dermatitli üç vakada pirinç içeceği kullanımı sonucu şiddetli malnutrisyon ve hipoalbuminemi geliştiği bildirilmiştir. Bu vakalar, besin alerjisinin yönetiminde dikkatli bir beslenme rehberliği ihtiyacının yanı sıra alternatif içeceklerin dikkatli kullanılmasının önemi-

ni göstermektedir. Ayrıca pirinç bazlı içecekler beş yaşından küçük çocuklara, içeriğindeki inorganik arsenik nedeniyle önerilmemektedir.

Besin Alerjisi Takibinde Diyetisyenin Rolü

Besin alerjisi nedeni ile takip edilen çocukların sorumlu besini diyetten çıkarma aşamasından itibaren beslenmesinin yeterliliği açısından diyetisyen takibinde olması önemlidir. Canani ve arkadaşlarının diyet danışmanlığının besin alerjisi olan çocuklar üzerindeki etkilerini incelediği çok merkezli çalışmada besin alerjili çocukların daha az enerji, protein, kalsiyum ve çinko aldığı, diyetisyen izlemi ile 6. ayda enerji, karbonhidrat, protein, demir, kalsiyum ve çinko alımlarının önemli düzeyde arttığı gösterilmiştir. Ayrıca antropometrik ölçümlerde de iyileşme gözlenmiştir. Besin alerjisi olan hastalarda beslenme danışmanlığının aşamaları Tablo III'te gösterilmiştir.

Tablo III. Besin alerjisi olan hastalarda beslenme danışmanlığının aşamaları.

Besin Eliminasyonu	Sorumlu besin ilavesi ve ilave olasılığı bulunan besinler belirlenmeli ve diyetten çıkarılmalıdır.	
	Etiket okuma	Potansiyel alerjen içeriği açısından satın alma, depolama, hazırlama aşamalarında ürün etiketi tekrar tekrar detaylı olarak okunmalıdır. Etiketleme uygulamalarında yapılan reformlar ve ürün içeriğindeki olası değişimler unutulmamalıdır.
	Restoran/dışarda yemek	Besinlerin hazırlama, pişirme ve sunum aşamalarında çapraz bulaşma unutulmamalı ve mutfak personeli bilgilendirilmelidir. Besin alerjisi ile ilgili servis personeli her zaman bilgilendirilmelidir. Potansiyel çapraz bulaşmadan dolayı büfelerden kaçınılmalıdır. Güvenli besin sağlayamayan restoranlarda yemek yenmemelidir.
Beslenme Takibi	Bireysel beslenme durumu değerlendirilmelidir.	
	Nutrisyonel eksiklikleri engellemek için güvenli besin alternatifleri ile yaş grubuna uygun beslenme planı oluşturulmalıdır.	
	Beslenme planına uyum takip edilmeli, uyum sağlanamadığı durumlarda suplementasyon düşünülmelidir.	
	Büyüme ve gelişme izlenmelidir.	

SONUÇ

Besin alerjilerinde sorumlu besinin eliminasyonu tedavinin en önemli parçasıdır. Fazla veya yetersiz beslenme riski nedeniyle büyüme yakından izlenmelidir. Çoklu besin alerjisi olan çocuklar, makro ve mikro besin ögesi eksiklikleri ve yetersiz büyüme riski altındadır. Tüm yaş gruplarında hastaların bireysel beslenme durumunun değerlendirilmesi elzemdir. Kapsamlı bir değerlendirme sonrası optimal büyüme ve gelişme için gerekli yeterli ve dengeli diyet oluşturulmalı ve diyet tavsiyesi ve diyetle uyum tedavi fazı boyunca kontrol edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Abrams SA. Calcium absorption in infants and small children: methods of determination and recent findings. *Nutrients*. 2010;2(4):474-480.
2. Baysal A. Beslenme. 12. Baskı, Ankara, Hatipoğlu Yayınevi, 2009:1-37.
3. García BE, Lizaso MT. Cross-reactivity syndromes in food allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(3):162-170.
4. Berni Canani R, Leone L, D'Auria E, et al. The effects of dietary counseling on children with food allergy: a prospective, multicenter intervention study. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114(9):1432-1439.
5. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(1):99-110.
6. Miraglia Del Giudice M, D'Auria E, Peroni D, et al. Flavor, relative palatability and components of cow's milk hydrolysed formulas and amino acid-based formula. *Ital J Pediatr*. 2015;41:42.
7. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221-229.
8. Dupont C, Chouraqui JP, Linglart A, et al. Nutritional management of cow's milk allergy in children: An update. *Arch Pediatr*. 2018;25(3):236-243.
9. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, et al. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organ J*. 2016;9(1):35.
10. Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, et al. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(1):29-36.
11. Gaucheron F. Milk and dairy products: a unique micronutrient combination. *J Am Coll Nutr*. 2011;30:400S-9S.
12. Gibney MJ, Lanham-New SA, Cassidy A, Vorster H. The Nutrition Society Textbook Series, Introduction to Human Nutrition, 2th edition, USA, 2009:189-194.
13. Groetch M, Nowak-Wegrzyn A. Practical approach to nutrition and dietary intervention in pediatric food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(3):212-221.
14. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al (eds). Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
15. Ludman S, Shah N, Fox AT. Managing cows' milk allergy in children. *BMJ*. 2013;347:f5424.
16. Mailhot G, Perrone V, Alos N, et al. Cow's Milk Allergy and Bone Mineral Density in Prepubertal Children. *Pediatrics*. 2016;137(5):e20151742.
17. Maslin K, Dean T, Arshad SH, et al. Dietary variety and food group consumption in children consuming a cows' milk exclusion diet. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(5):471-477.

18. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, et al. A practical approach to vitamin and mineral supplementation in food allergic children. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:11.
19. Meyer R. Nutritional disorders resulting from food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(7):689-704.
20. Keller MD, Shuker M, Heimall J, et al. Severe malnutrition resulting from use of rice milk in food elimination diets for atopic dermatitis. *Isr Med Assoc J*. 2012;14(1):40-42.
21. Nachshon L, Goldberg MR, Schwartz N, et al. Decreased bone mineral density in young adult IgE-mediated cow's milk-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1108-1113.e3.
22. Collins SC. Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Role of the Registered Dietitian Nutritionist in the Diagnosis and Management of Food Allergies. *J Acad Nutr Diet*. 2016;116(10):1621-1631.
23. Robbins KA, Wood RA, Keet CA. Milk allergy is associated with decreased growth in US children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Dec;134(6):1466-1468.e6.
24. Samour PQ, King K. *Essentials of Pediatric Nutrition*. 1th edition, USA, 2013:87-96.
25. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):291-308.
26. Skypala IJ, McKenzie R. Nutritional Issues in Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(2):166-178.
27. Turck D. Cow's milk and goat's milk. *World Rev Nutr Diet*. 2013;108:56-62.
28. Venter C, Groetch M, Netting M, et al. patient-specific approach to develop an exclusion diet to manage food allergy in infants and children. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(2):121-137.
29. Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(6):692-701.
30. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21 Suppl 21:1-125.

