

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**BESİN ALERJİSİ TANILI HASTALARDA TOLERANS  
GELİŞİMİ VE TOLERANSA ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

**Dr. Yasemin ERSÖZLÜ**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Eskişehir  
2017**



**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**BESİN ALERJİSİ TANILI HASTALARDA TOLERANS  
GELİŞİMİ VE TOLERANSA ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

**Dr. Yasemin ERSÖZLÜ**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Koray HARMANCI**

**ESKİŞEHİR**  
**2017**

**TEZ ONAY KABUL SAYFASI**

T.C.

**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Dr. Yasemin ERSÖZLÜ' ye ait 'Besin Alerjisi Tanılı Hastalarda Tolerans Gelişimi Ve Toleransa Etki Eden Faktörler' adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliğiyle kabul edilmiştir.

27.11.2017

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Koray HARMANCI Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Özlem YILMAZ ÖZBEK Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun  
.....Tarih ve ..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ

Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarıma, tezimin hazırlanması sırasındaki emek ve katkılarından dolayı tez danışman hocam Prof. Dr. Koray HARMANCI'ya, tez hazırlık aşamasındaki yardımlarından dolayı anabilim dalı başkanımız Prof.Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ'ye ve sonsuz sabrı ve yardımları için Uzm. Dr. Hülya ANIL'a teşekkür ederim.

## ÖZET

**Ersozlu, Y. Besin alerjisi tanılı hastalarda tolerans gelişimi ve toleransa etki eden faktörler. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2017.** Besin alerjisinin prevalansı bilinmemekle birlikte son yıllarda giderek arttığı tahmin edilmektedir. Genel olarak besin alerjileri pediatrik yaş grubunda erişkine oranla daha sık görülür. Çalışmamızda; polikliniğimizde gıda alerjisi tanısı olan hastalarımızın, doğal seyri, tolerans gelişimi ve toleransa etki eden faktörleri belirlemeyi hedefledik. Ocak 2013-Ocak 2016 yılı arasında polikliniğimizde Besin Alerjisi tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların cinsiyetleri, ilk semptom yaşı, anne sütü alma süresi, ailede atopi öyküsü, çoklu besin alerjisi, ek alerjik hastalık varlığı ve klinik bulguları değerlendirildi. Hastaların prik test sonuçları, total IgE, spesifik IgE, düzeyleri ve tolerans geliştirme durumları değerlendirildi. 319 hastanın 184'ü erkek (%57.7) idi. Hastaların 127'sinde (%39.8) ailede atopi öyküsü ve 71'inde (%22.3) çoklu besin alerjisi mevcuttu. Hastalarda görülen en sık semptom, %65.8 gastrointestinal sistem, %21 cilt bulguları, %6.3 solunum bulgularıydı. Hastaların semptom yaşı  $5.8 \pm 9,7$  ay; tanı yaşı  $6.6 \pm 9.08$  aydı. Hastaların yıllara göre tolerans geliştirme oranları; Birinci yıl 279 (%87,5) ikinci yıl 19'unda (%5,9) üçüncü yıl 9'unda (% 2,8) olarak saptandı. En sık alerjen gıda inek sütü (%71,3), yumurta (%17,6), fıstık (2,8), fındık (%2,04) olmakla beraber diğer gıdalar çilek, kakao, şeftali, buğday, soya, balık olarak saptandı. Çalışmamızda ilk yılda annenin sigara kullanımı ile besin alerjilerinde tolerans gelişimi arasında anlamlı fark saptanmıştır. Non Ig E aracılı besin alerjisi olanlar ve tek besine karşı alerjen olan hastalarda ilk yılda tolerans gelişimi anlamlı oranda faza saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: besin alerjisi, tolerans

## ABSTRACT

**Ersozlu Y. Factors Affecting Tolerance Development And Tolerance In Patients With Food Allergies. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Speciality Thesis in Department of Pediatrics, Eskisehir, 2017.**

Although the prevalence of food allergy (FA) is unknown, it is estimated to have increased in recent years. In general, food allergies are more common in pediatric age group than adults. In our study; we aimed to determine the factors affecting the natural course, tolerance development and tolerance of our patients with food allergies in our polyclinic. Medical records of cases who have been followed for FA were reviewed retrospectively between January 2013 and January 2016. Gender, age at first symptom, breastfeeding duration, family atopy history, multiple food allergies, concomitant allergic diseases and clinical evidences of cases were assessed. Also, prick test results, the levels of total IgE, specific IgE, food loading test and tolerance improvement status were evaluated. Among 319 patients, 57,7% (187) were male. The median age at first symptom was 4 months (range; 1-10). 127 of the patients (39.8%) had atopy in the family and 71 (22.3%) had multiple food allergies. The most common symptom in patients was gastrointestinal system in 65.8%, skin findings in 21%, respiratory findings in 6.3%. The symptom age of the patients was  $5.8 \pm 9.7$  months; the age of diagnosis was  $6.6 \pm 9.08$ . Tolerance development rates of patients according to years; the first year was 279 (87.5%), the second year 19 (5.9%) and the third year 9 (2.8%). The most common allergen is cow's milk (71.3%), eggs (17.6%), pistachio (2.8), hazelnut (2.04%) and other foods such as strawberries, cocoa, peaches, . In our study, there was a significant difference in the first year between maternal smoking and tolerance development in food allergies. In patients with non-Ig E mediated food allergies and allergen against single food, tolerance development in the first year was significantly determined.

Key Words: Cow's milk allergy, prognosis, tolerance

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Patofizyoloji	7
2.4. Besin Alerjenleri	11
2.4.1. İnek Sütü	13
2.4.2. Tavuk Yumurtası	14
2.4.3. Yer Fıstığı	14
2.4.4. Soya Fasulyesi	15
2.4.5. Buğday	15
2.4.6. Balık	15
2.4.7. Kabuklu Yemişler	15
2.4.8. Baklagiller	16
2.4.9. Karides	16
2.4.10. Mürekkep Balığı	16
2.4.11. Et	16
2.4.12. Sebzeler	17
2.4.13. Meyveler	17
2.5. Besin Alerjilerinde Klinik Bulgular	17
2.5.1. Gastrointestinal Sistem Reaksiyonları	18
2.5.2. Cilt Reaksiyonları	20



	Sayfa
2.5.3. Solunum Sistemi Reaksiyonları	21
2.6. Besin Alerjilerinde Tanı	24
2.7. Besin Alerjisinde Tedavi	27
2.7.1. Besin Özgül Eliminasyon Diyeti	27
2.7.2. Oligoantijenik Diyet	27
2.7.3. Elementel Diyet	27
2.8. Besin Alerjisinde Korunma	29
2.9. Besin Alerjisi Risk Faktörleri	29
2.10. Besin Alerjisinde Tolerans Gelişimi	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Olguların Seçimi	35
3.2. Laboratuvar Yöntemleri	35
3.2.1. Deri Prik Testi	35
3.2.2. Total Ig E Ölçümü	36
3.2.3. Besin Spesifik Ig E Ölçüm	36
3.2.4. Tam Kan Sayımı Ve Eozinofil Sayısı Tayini	36
3.3. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	38
4.1. Hastaların Klinik Bulgularının Değerlendirilmesi	39
4.2. Tolerans Gelişiminin Değerlendirilmesi	41
4.2.1. Cinsiyete Göre Tolerans Gelişimi	42
4.2.2. Ailede Atopi Varlığına Göre Tolerans Gelişimi	42
4.2.3. Sosyal Çevreye Göre Tolerans Gelişimi	43
4.2.4. Eşlik Eden Alerjik Hastalık Durumuna Göre Tolerans Gelişimi	44
4.2.5. Prematüriteye Göre Tolerans Gelişimi	45
4.2.6. Anne Sütü Kullanma Süresi İle Tolerans İlişkisi	45
4.2.7. Ek Gıda Başlama Zamanına Göre Tolerans Gelişimi	46
4.2.8. Total Ig E Yüksekliğine Göre Tolerans Gelişimi	46
4.2.9. Deri Testi Pozitifliğine Göre Tolerans Gelişimi	47
4.2.10. Spesifik Ig E Pozitifliğine Göre Tolerans Gelişimi	47
4.2.11. Eozinofili Varlığına Göre Tolerans Gelişimi	48

	Sayfa
4.3.12.Tolerans Gelişimine Etki Eden İstatistiksel Olarak Anlamlı Değişkenler: Sigara Kullanımına, İmmun Mekanizma, Alerjen Sayısına Ve Tipine Göre Tolerans Gelişimi	49
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	67
KAYNAKLAR	72

## SİMGELER VE KISALTMALAR

APA	Amerikan Pediatri Akademisi
APC	Antijen sunan hücre
BA	Besin Alerjisi
CRD	Komponente dayalı teşhis
ÇKPKBPT	Çift kör plasebo kontrollü besin provakasyon testi
DBPCFC	Çift Kör Plasebo Kontrollü Besin Yükleme
ESPGHAN	Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji ve Hepatoloji ve Beslenme Derneği
GALT	Barsak ilişkili lenf dokusu
HLA	İnsan lökosit antijeni
GİS	Gastrointestinal sistem
Ig A	İmmun globülin A
Ig E	İmmun globülin E
Ig G	İmmun globülin G
Ig M	İmmun globülin M
İSA	İnek sütü alerjisi
IL-5	İnterlökin 5
IFN- $\gamma$	İnterferon- $\gamma$
MHC	Major Histokompobilitite Kompleksi
PGE2	Prostaglandin E2
TCR	T hücre reseptörü

TH1	T Helper 1
TH2	T Helper 2

## ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1.Sıklıklarına göre alerjen gıdalar	41

**TABLolar**

	Sayfa
2.1. Besin alerjisi semptomları	18
4.1. Besin alerjisi olan hastaların özellikleri	38
4.2. Besin alerjisi olan hastaların klinik bulguları	39
4.3. Tolerans gelişiminin yıllara göre dağılımı	41
4.4. Tolerans gelişimine göre hastaların cinsiyetleri	42
4.5. Tolerans gelişimine göre ailede atopi durumu	42
4.6. Tolerans gelişimine göre sosyal çevre durumu	43
4.7. Tolerans gelişimine eşlik eden alerjik hastalık durumu	44
4.8. Tolerans gelişimine prematüritenin etkisi	45
4.9. Tolerans gelişimine anne sütü kullanma süresinin etkisi	46
4.10. Tolerans gelişimine ek gıda başlama zamanının etkisi	46
4.11. Tolerans gelişimine total Ig E yüksekliğinin etkisi	47
4.12. Tolerans gelişimine deri testi sonuçlarının etkisi	47
4.13. Tolerans gelişiminde spesifik Ig E pozitifliğinin etkisi	48
4.14. Tolerans gelişiminde eozinofili ilişkisi	49
4.15. Tolerans gelişimine etki eden istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler	50
4.16. Ig E aracılı besin alerjilerinde istatistiksel olarak anlamlı olan	

değişkenler: sigara kullanımı, alerjen sayısı ve alerjen tipi 51

Sayfa

4.17. Non Ig E aracılı besin alerjilerinde annede sigara kullanımı ile

tolerans gelişimi arasındaki ilişki 52

## 1.GİRİŞ

Dünya genelinde çocukluk çağı alerjik hastalıklarının prevalansında belirgin artış görülmektedir. Bütün dünyada önemli bir sağlık problemi olan alerjik hastalıkların sosyal ve ekonomik yükleri de oldukça büyüktür. Alerjik hastalıkların etyolojisi tam olarak bilinmemekte ve üstelik bu hastalıkların görülme sıklıkları ülkeden ülkeye ve aynı ülkenin değişik bölgelerinde farklılıklar gösterebilmektedir (1). Alerjik hastalıkların sıklığında görülen değişim ve bölgeler arası farklılıklar yalnız genetik faktörler ile açıklanamamakta ayrıca çevresel faktörler de sorumlu tutulmaktadır. Alerjik hastalıklara ait yakınmaları olan çocukların yeterince tanı alamaması veya tanı almış çocuklarda istenilen kontrol düzeylerine ulaşılamaması alerjik hastalıklarda karşılaşılan en önemli sorunlardandır (9).

Besin alerjileri deri, sindirim sistemi ya da solunum sistemiyle ilgili klinik belirteçler olan bütün bir hastalık yelpazesini kapsamaktadır. Besin alerjileri, immün globulin E (IgE) aracılı ya da IgE aracılı olmamalarına göre farklılıklar gösterir. Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyonu (ÇKPKBP) yapılan tüm testler içerisinde altın standart olarak belirtilmesine rağmen, deri prik testi de besin duyarlılığını teşhis etmek için sık kullanılır. Son zamanlardaki kanıtlar, nicel IgE ölçümlerinin, ÇKPKBP testlerinin sonucunu önceden bildirebileceğini ve bütün oral besin sorgulama testlerinin yaklaşık yarısının yerini alabileceğini göstermektedir. IgE ölçümü ile birleştirilerek kapsamlı bir öykü alındığında, daha az hastada provokasyona gerek duyulabilir (3).

Çalışmamızda; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Alerji Polikliniği'nde gıda alerjisi tanısı olan hastalarımızın, doğal seyri, tolerans gelişimi ve toleransa etki eden faktörleri belirlemeyi hedefledik. Ocak 2013-Ocak 2016 yılı arasında polikliniğimizde Gıda Alerjisi tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik, laboratuvar bulguları ve oral provokasyon testleri değerlendirildi.



## 2.GENEL BİLGİLER

Besin alerjisi (BA), besin alımı sonrası gelişen herhangi bir anormal reaksiyon besin reaksiyonu olarak adlandırılır. Besin, insan tüketimine yönelik olarak işlenmiş, yarı işlenmiş ya da çiğ olan herhangi maddedir. İçecekleri, sakız, gıda katkı maddeleri ve diyet takviyelerini içerir. Yutulmuş olan yalnız ilaç olarak kullanılan maddeler, tütün ürünleri ve kozmetikler (dudak bakım ürünleri gibi) buna dahil değildir (2,4).

Besin alerjenleri, alerjene özgü bağışıklık hücreleri tarafından tanınan ve spesifik immun reaksiyonlarla karakteristik semptomlara neden olan besin veya besin içindeki maddeler (genellikle protein, ancak bazen de kimyasal hapten) olarak tanımlanır. Bazı alerjenler (en sık meyve ve sebze) ilk kez çiğ olarak yenildiğinde dahi alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Çoğu besin alerjenleri pişmiş ya da mide ve bağırsaklarda sindirim geçirmiş olsa bile yine de reaksiyonlara neden olabilir. Çapraz reaksiyon denilen bir fenomen sadece orijinal alerjen ile değil aynı zamanda benzer bir alerjen ile reaksiyonun oluşabilmesi olarak tanımlanır. Besin alerjisinde çapraz reaksiyon, orijinal besin alerjeni farklı bir besin alerjeni ya da aeroalerjen ile benzer yapı veya dizi benzerliği taşıyor ise ortaya çıkar ve benzer bulgulara yol açar (4)

Besinlerin ya da besinlerle alınabilecek başka etkenlerin, immünolojik ya da immünolojik olmayan mekanizmalarla oluşturabileceği her türlü reaksiyon, besin reaksiyonları olarak kabul edilir. Besin alerjisi gıdalara karşı immun temeli olmayan ancak klinik görünümü ile ona benzeyen besin reaksiyonlarından ayırt edilmelidir.

Besin reaksiyonları; toksik ve non toksik olmak üzere iki grupta incelenir. Besinde bulunan katkı maddeleri ve toksinlerle oluşan, besin zehirlenmesi olarak da adlandırılan reaksiyonlar toksik reaksiyonlardır. Toksik olmayan reaksiyonlar ise bir besin alımından sonra gelişen immünolojik ya da immünolojik olmayan reaksiyonlardır. Daha önceden besin intoleransı olarak da adlandırılan besin aşırı duyarlılık reaksiyonları immünolojik değildir. Besin alerjisi ise, besinin içerdiği proteinlere karşı gelişen immünolojik bir reaksiyondur (5,6).

Besin alerjisi alınan besin proteinine kaşı gelişen, immun sistemin anormal bir yanıtı olarak tanımlanmaktadır. Alerjik gıdanın az bir miktarının alınmasıyla ürtiker, gastrointestinal sistem bulguları, hava yolu inflamasyonu gibi hafiften, anafilaksi gibi hayatı tehdit edebilecek farklı bulgular ortaya çıkabilir.

Besin alerjileri hayatı tehdit eden reaksiyonlarla sonuçlanabilen, sıklığı tüm dünyada artış gösteren bir halk sağlığı sorunudur.

## **2.1.Tarihçe**

Besinlere bağılı ilk beklenmeyen reaksiyon 2000 yıl önce inek sütüne karşı ortaya çıkmış ve Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Yunan ve Roma literatürlerinde gıdaların olumsuz reaksiyonları üzerine bilgiler mevcut olmasına rağmen, klinisyenler tarafından bu konu ile ilgili çalışmalar 19.yüzyıl başlarında yapılmıştır.

İnsanlarda besin alerjisine neden olan faktörlerin ilki 1921 yılında Carl Prausnitz ve Heinz Kustner'in bir çalışması ile ortaya konmuştur. Prausnitz ve Kustner'in yaptığı bu çalışma, balık eti alerjisi ile ilgili çığır açan bir çalışmadır. Çalışmada Prausnitz'in balık etini yedikten çok kısa bir süre sonra ön kol kısmında deri değişiklikleri gözlenmiş ve bu bölgeye Kustner serumu olarak adlandırılan serum enjekte edilmiştir. Daha sonraları Prausnitz-Kustner testi (P-K test) spesifik alerjenlere karşı bir hastanın reaksiyon gösterip göstermediğini belirlemek için immünolojik bir test olarak kullanılmıştır (7). 1950'den sonra yapılan klinik çalışmalarda inek sütünün diyetten çıkarıldığı olgularda alerji bulgularının ortadan kaybolduğu gözlenmiştir. 1976'da May'in, besin alerjisini tanımlamak için çift kör plasebo kontrollü oral besin yükleme çift kör plasebo kontrollü besin provakasyon testi (ÇKPKBPT) testi geliştirmesinden sonra besin alerjisi tanısında yeni döneme girilmiştir (8). 1969 yılında Bennich ve arkadaşları tarafından Ig E teriminin ortaya konması ise alerji araştırmalarının miladı olarak kabul edilmiştir.

## 2.2. Epidemiyoloji

Besin alerjisinin prevalansı bilinmemekle birlikte son yıllarda giderek arttığı tahmin edilmektedir. Gerçek prevalansı belirlemeyi güçleştiren faktörler, çalışmalarda sadece yaygın besin alerjilerinin kullanılması, Ig E aracılı 170'den fazla besinin dahil edilmemesi, insidansın son 10-20 yılda değişmesi ve çalışmalar arasındaki tutarsızlıktır. Genel olarak besin alerjileri pediatrik yaş grubunda erişkine oranla daha sık görülür. Çocuklarda görülen en sık besin alerjisi inek sütü alerjisidir.

Rona et al tarafından yapılan metanaliz yöntemi ile 51 ülkeden gelen verilerle besin alerjisini 5 farklı besine göre (fıstık, süt, yumurta, balık, kabuklu deniz ürünü) ayrı ayrı sınıflamaktadır. Bu çalışmaya göre prevalans çocuklarda ve yetişkinlerde sırasıyla %12 ve %13 tur (9).

Dünyada astım, atopik dermatit, alerjik rinit gibi atopik hastalıklarda olduğu gibi besin alerjisi prevalansı da giderek artış göstermektedir. Besin alerjisi etkenleri arasında 0-3 yaş grubunda en sık olarak inek sütü, yumurta beyazı, soya alerjisi görülmektedir. Yaşın artması ile birlikte fıstık, fındık ve balık gibi besinler en sık sorumlu besinler arasında yer almaktadır (10). Tüm ülkelerde en sık besin alerjisi etkeni olarak yumurta ve süt saptanmaktadır. Ancak coğrafi ve kültürel faktörlere ve beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak bazı bölgelerde spesifik alerjilere daha fazla rastlanır. Amerika'da besin alerjisi ulusal prevalansı, risk faktörleri ve astımla ilişkisinin değerlendirildiği geniş kapsamlı çalışmada genel popülasyonda prevalans %16,8 bulunurken en yüksek prevalans %28,1 ile 1-5 yaş arası çocukluk yaş grubunda saptanmıştır. Bu yaş grubunda besin alerjisi etkeni olarak en sık %22 ile inek sütü ve ikinci sırada %13,9 ile yumurta tespit edilmiştir. Yaşla birlikte prevalansın %13'e gerilediği ve alerji etkeni olan besinlerin değiştiği erişkin yaş grubunda en sık fıstık ve karides alerjisi gözleendiği saptanmıştır. Tüm nüfusta çoklu besin alerjisi %4,7 olarak saptanmış ve yine %11,6 ile birden fazla besine karşı duyarlılık en sık 1-5 yaş arası grupta görülmüştür. Risk faktörleri olarak çocukluk yaş grubu, erkek cinsiyet, İspanyol veya Latin Amerika kökenli olmayan zenci ırk saptanmıştır (11).

Bock et al yaptıkları kohort çalışmada, 480 bebek doğumdan 3 yaşına kadar takip edilmiş ve poliklinik takibinde aileler ile yapılan anket sonucunda çoğu ilk bir yıl içinde olmak üzere çocukların %28'inin besinlere karşı reaksiyon geliştirdiği tespit edilmiştir (12).

1991-1994 yılları arasında Avrupa'nın 15 ülkesinden 34 merkezin katılımı ile gerçekleştirilen bir çalışmada 20-44 yaş arası 17.280 kişinin besin ile olan semptomları değerlendirilmiş ve katılımcıların %12,2'si herhangi bir besin ile şikayet yaşadığını belirtmiştir. Katılan ülkelerde bildirilmiş besin alerjisi/intoleransı prevalansı açısından karşılaştırıldığında, Avustralya'da %19,1 ile en yüksek, İspanya'da %4.6 ile en düşük oranlar görülmüştür. Çalışmada sorumlu gıdalar arasında çikolata, elma, fındık, çilek, portakal, domates, karides, yumurta, balık ve 76 başka besin belirtilmiştir.

Roberto ve ark. yaptığı bir metaanalize göre göre tüm yaş gruplarında herhangi bir besin için bildirilmiş besin alerjisi prevalansı %3-35 iken, inek sütü için %1,2-17, yumurta ve balık için %0-2, kabuklu deniz ürünleri için %0-10 bulunmuştur. Semptomlu bireylerde yapılan deri testleri veya spesifik IgE ile duyarlanma herhangi bir besin için %2-5 bulunurken, inek sütü için %0-2, yumurta için %0,5-2,5, yerkıstığı için %0.5-2.5, balık için <%0.5 ve kabuklu deniz ürünleri için ise %0-1.4 olarak bildirilmiştir. Oral provakasyon testleri ile besin alerjisi prevalansı herhangi bir gıda için %1-10.8, inek sütü için %0-3 yumurta için %0-1.7, yerkıstığı için %1.5-1.6 olarak ifade edilmiştir. Balık ve kabuklu deniz ürünleri ile yapılan oral provakasyon testi hiçbir olguda pozitif saptanamamıştır (9).

Rance ve ark. (13) yaptığı bir anket temelli besin alerjisi prevalans çalışmasına göre Fransa'da rapor edilen besin alerjisi sıklığı %6.7 bulunmuş ve en sık inek sütü, yumurta, kivi, yer fıstığı ve balığa karşı reaksiyon bildirilmiştir. Ülkeden ülkeye besin alerjisi prevalansı ve sorumlu ajanlar farklılık göstermektedir. Bunun nedeni olarak besin alerjisi tanımının standart olmayışı, prevalans saptamasında kullanılan yöntemlerin çeşitliliği, farklı beslenme alışkanlıkları ve kültürel farklılıklar sayılabilir.

Coğrafi ve kültürel faktörlere ve beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak bazı bölgelerde spesifik alerjilere daha fazla rastlanır buna örnek olarak Fransa'da hardal alerjisi (14,15), Singapur'da kuş yuvası çorbası alerjisi Hong Kong' ta arı sütü alerjisi verilebilir (16). İsrail'de susam, yumurta ve inek sütünden sonra en sık reaksiyon gözlenen besin olarak bildirilmiştir ve vakaların %18'inde anafilaksi kliniği gelişmiştir (17).

Ülkemizde çocuk yaş grubunda besin alerjisi prevalansını araştıran ve Doğu Karadeniz bölgesinde yapılmış olan bir çalışmada 6-9 yaş arasındaki 2739 çocuğun %5,7'sinde besin alerjisi bildirilmiştir. Bu olgu grubunda prik test ile duyarlaşma oranı %33,1, oral provakasyon testi ile doğrulanmış besin alerjisi prevalansı ise %0.8 olarak rapor edilmiştir. En sık alerjenik gıda olarak sırasıyla; kırmızı et, inek sütü, kakao, tavuk yumurtası ve kivi bildirilmiştir (18)

Türkiye'nin beş farklı şehrini (Van, Manisa, Ankara, Antalya, Trabzon) kapsayan diğer bir çalışmada 10-11 yaş aralığındaki 6963 olguda öyküye dayalı besin alerjisi prevalansı %20.2 olarak ifade edilmiştir (19).

Edirne'de Yolsal ve ark. tarafından 2005 yılında kreş ve anaokullarında yapılan bir çalışmada ailelerin bildirdiği besin alerjisi prevalansı %8,2 bulunmuştur (20). Özdağlı ve ark. tarafından 2009 yılında ilköğretim okullarında öğrenim gören 6-11 yaş arası 8939 kişiyle yapılmış başka bir çalışmada ise aileler tarafından bildirilen besin alerjisi prevalansı %7,46 olarak saptanmış ancak yüz yüze görüşülüp ayrıntılı değerlendirildiğinde doğrulanan besin alerjisi prevalansı %3,23 olarak belirlenmiştir. Besin alerjisine neden olan besinler sorgulandığında %3,1'inde inek sütüne, %19,5'inde yumurtaya, %24,3'ünde cipse, %29,6'sında çikolataya, %4,9'unda domatese, %0.9'unda şeftaliye, %1.8'inde koka kolaya, %2.7'sinde çileğe karşı reaksiyon bildirilmiştir. Eşlik eden alerjik hastalıklar incelendiğinde astım %3,1, atopik dermatit %17,3, alerjik rinit ve alerjik konjunktivit %0.4 olguda gözlenmiştir (21)

Ülkemizde besin alerjisi sıklığına ilişkin yapılan bir çalışmada Hacettepe Üniversitesi Çocuk Alerji ve Astım Ünitesi'ne 2002-2007 tarihleri arasında başvuran besin alerjili çocukların dahil edildiği epidemiyolojik çalışmada bir

yaşından küçük çocuklarda en sık inek sütü ve yumurta alerjisi, bir yaş ve daha büyük çocuklarda fındık, fıstık, ceviz, et, ve balık alerjisi tespit edilmiştir (22)

### 2.3. Patofizyoloji

Gastrointestinal mukozal sistemin potansiyel zararlı patojenler, faydalı bakteriler ve zararlı besin alerjenlerini ayıran hassas bir dengesi mevcuttur. Alınan proteinler; oral tolerans olarak adlandırılan, hücresel ve humoral immunitiyi baskılamayla ilişkili antijen sunan hücrelerle iletişime geçerek bunu gerçekleştirirler. Bu durumu bir fare deneyinde, oral olarak antijene maruz kalan farede, subkutan alerjene maruz bırakılan fareye oranla azalmış immun cevap verdiği gösterildi (23). Alerjen maruziyeti dozuna göre de farklı tolerans mekanizmaları ortaya çıkabilir. Araştırmalar yüksek doz toleransı; T hücrelerinin azalmasına, düşük doz toleransı ise T hücre aktivasyonu ile ilişkilendirmektedir (24)

Alınan besinlerdeki antijenik yapılar gastrointestinal sistemde hem fizyolojik, hem de mekanik engellerle temizlenmeye çalışılmaktadır. Fizyolojik engeller; barsak lümeninde sindirilmemiş antijenin yıkılması (gastrik asit ve pepsinler, pankreatik ve intestinal enzimler, barsak epitel hücrelerinde lizozim aktivitesi, peristaltizm); sindirilmiş antijenin penetrasyonunun önlenmesi (barsak mukus tabakası, mikrovillöz membran yapısı, sıkı bağlantılar, peristaltizm) olup; immunolojik engeller, sindirilmiş antijenlerin penetrasyonunun önlenmesi (Barsak lümeninde antijene özgü IgA); gastrointestinal sisteme penetre antijenin temizlenmesi (Antijene özgü serum IgA ve IgG, intestinal makrofajlar ve retikuloendotelial sistem (RES), alternatif kompleman yolları, defensin ve katalisidin gibi antimikrobiyal peptidler) dir (25).

Mukozal immunité gelişimi intrauterin dönemde başlayıp, doğumdan sonra genetik ve çevresel etkenlerle düzenlenmektedir. Barsak epitel hücreleri apikal bölgelerinde özellikle peptidlerin, proteinlerin ve moleküler ağırlığı 600 Da'dan büyük makromoleküler maddelerin paraselüler yoldan serbest diffüzyonunu önleyen sıkı bağlantılar vardır. Lümendeki proteinlerin %1'inden azı barsak mukozasına geçebilir. Bunların %90'ı endolizozomal sistem ile

hidrolize olur. Barsak epitelinde, endolizozomlarda tam yıkım gerçekleşemez, %40'ı halen immunreaktif bir peptid olarak kalır. Barsak epitel hücreleri profesyonel olmayan antijen sunan hücreler olarak kabul edilirler ve MHC Sınıf II molekülleri ile bu peptidleri CD4+ T hücrelere sunabilirler. Fizyolojik koşullarda barsak epitel hücreleri üzerindeki MHC (major histokompatibilite kompleksi) Sınıf II molekülünün ekspresyonu düşüktür, ancak interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin varlığında artarak antijen sunum kapasitesi artar. Ayrıca bu peptidlerden az bir kısmı da, enterosit bazal membranındaki gözeneklerden, MHC Sınıf II/peptid bileşiminden zengin ekzozomlar şeklinde salınarak lokal immun sistemin uyarılmasına neden olurlar. Barsak mukozasına geçen proteinlerin az bir kısmı transellüler yol ile enterositin serozal kısmına taşınır. Ayrıca dendritik hücrelerin, epitelyal hücrelerin sıkı bağlantıları arasından uzanarak epitelyal bütünlüğü bozmadan lümen içeriğini yakaladığı saptanmıştır ancak bu geçiş daha çok luminal bakterilerin taşınmasında etkilidir, besinsel antijenik yapıların taşınmasındaki rolü ise kesin değildir (26,27,28,29).

Yenidoğan döneminde, barsak epitelyal hücreleri ve aralarındaki sıkı bağlantılar tam işlev göremediklerinden, erişkinlere göre barsak geçirgenliği daha fazladır. Bunun da anne sütü ile geçen antikorların ve trofik faktörlerin bebeğin mukozal savunma sisteminin gelişiminde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Haftalar içinde bu bağlantılar sıkılaşıyorak geçirgenlik azalır. Yenidoğanlarda mukusun yapısının farklı olması, miktarının az olması, düşük gastrik asidite, düşük pankreatik enzim salınımı, barsak motilitesinin yavaş olması da barsak geçirgenliğini etkiler. Barsak bağışıklık sisteminde rol alan Peyer plakları ve bunların çevresini saran M hücreleri, intraepitelyal lenfositler, lamina propriada bulunan lenfositler, eozinofiller, granülositler, makrofajlar, dendritik hücreler, mast hücreleri, IgA ve IgM sentezleyen plazma hücreleri de anne karnında gelişmeye başlayarak zamanla olgunlaşırlar. Yenidoğan immun sisteminde TH2 yanıt eğilimi olduğu düşünülür. Bu eğilim normal bebeklerde yaşamın ilk 2 yılında belirgin olarak azalır (26,30).

Normalde, barsak mukozasındaki antijen sunan hücrelerde (dendritik hücreler), T hücre üzerindeki CD28 gibi reseptörlerle etkileşen CD80 ve CD86

gibi moleküller, diğer antijen sunan hücelere göre daha düşük oranda bulunur. Böylece öncü T hücelerine antijen sunumu azaltılarak, gastrointesinal sistemde antijene düşük yanıt sağlanır (25,26,27,28,29,31).

Barsak mukozasında, lokal immun sistem ile etkileşen besin antijenleri, sınırlı oranda dolaşıma geçer ve herhangi bir tepkime oluşturmadan vücudun farklı bölgelerine taşınır (persorbsiyon), yani klinik olarak bunlara tolerans gelişir. Bu durum oral tolerans olarak adlandırılır. Bu tolerans hem lokal hem de sistemiktir (26,29,31).

Tolerans gelişiminde etkili mekanizmalar gastrik asidite, mukus, epitelyal bütünlük gibi özgül olmayan ve barsak ilişkili lenf dokusunda (GALT) ve barsak epitel yüzeyinde antijenlere zayıf yanıt gelişmesi, T hücre anerjisi, plazma hücelerinin işlevsizliği (salgısal IgA ve IgM üretirler), toleran antijen sunan hücre baskılanması, T hücelerin sitokin aracılı baskılanması ve immun yanıtın aksi yöne çevrilmesi, apoptozis, epitel ve antijen sunan hücelerden prostoglandin E2 (PGE2) salınımı gibi bazı özgül immunolojik mekanizmalardır (26,29,32). Bu mekanizmaların işleyişinde bozulma ya da yeterince olgunlaşmaması ve genetik faktörler varlığında besin proteinlerine duyarlanma ve besin alerjisi riski artabilir.

İmmun yanıt, dendiritik hücrenin tipi, üzerinde taşıdığı molekül ve sitoplazmasında bulunan sitokinler ile düzenlenir. Örneğin plazmositik-lenfoid dendiritik hücre TH2 yanıtını, myeloid dendiritik hücre TH1 yanıtını uyarır. CD80/CD28 etkileşimi TH1 yanıtını, CD86/CD28 etkileşimi TH2 yanıtını oluşturur. Öncü T hüceleri olan düzenleyici T hüceleri, TH1/ TH2 dengesinde önemlidir ve farklı tipleri vardır (25,26,29,31).

Barsak immun sisteminin, mukozal bariyer fonksiyonunun ve salgısal IgA savunma sisteminin tamamen olgunlaşması için, yeterli miktarda bakteri ve besin allerjeni ile karşılaşılması gereklidir. Buna hijyen hipotezi denir. Enfeksiyöz ajanlar TH1 yanıtını tetikler, yetersiz uyararla karşılaşıldığında TH1 yanıtı olan IFN- $\gamma$ 'nın TH2 üzerine baskılayıcı etkisi azalır, yanıt TH2 lehine döner ve alerjik hastalık gelişimine yol açabilir (25-27,31-33).



Besin alerjileri IgE aracılı, IgE aracılı olmayan (T hücre aracılı) ve hem IgE hem de IgE aracılı olan besin alerjisi şeklinde gelişebilir (25-28,34). Gıda alerjilerinin çoğu IgE aracılıdır. Besine özgü gelişen IgE sıklıkla klinik reaksiyon olmadan vardır yani kişi duyarlıdır. Klinik yanıtı etkileyen faktörler halen açık değildir.

IgE aracılı reaksiyonlar 3 faza ayrılır;

**1-Duyarlanma fazı:** Makrofajlar, dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerin antijeni alıp işleyerek işlenmemiş CD4+ T hücrelerine sunduğu, takiben IL-4 ve IL-13 gibi sitokinlerin etkisi altında bu hücrelerin TH2 lenfositlere döndüğü ve bunların etkisi ile B hücrelerin antijenik besine karşı özgül IgE üreten plazma hücrelerinin oluştuğu fazdır (26,27,31).

**2-Effektör faz:** Tekrar antijenle karşılaşıldığında efektör faz ortaya çıkar.

a. Akut reaksiyonlarda; saniyeler ve dakikalar içinde bazofillerden ve mast hücrelerinden salınan histamin, lökötrienler, sitokinler, prostaglandinler, serotonin gibi mediatörlerle cilt, burun, göz, akciğer, gastrointestinal sistem gibi farklı mukozal alanlarda reaksiyon görülür. Duyarlanma sonrası epitel hücre zarlarının apikal yüzünde bulunan düşük IgE affiniteli reseptör olan CD23 ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Bu da allerjenlerin epitelden hızlı geçişine neden olur ve akut reaksiyonlarda önemi vardır.

b. Geç faz reaksiyonu; 2-24 saate bazofil, eozinofil, lenfosit (TH2) ile dokularda hücrel infiltrasyon olmasıdır (26,27,31).

**3-Kronik faz:** Tekrarlayıcı geç faz reaksiyonları sonucu geliştiği düşünülür. Patolojik olarak kronik inflamasyonda TH2 ve TH1 lenfositlerin ve sitokinlerinin birlikte yer aldığı gösterilmiştir. Bu da vasküler geçirgenlikte artış, duysal sinirlerin uyarılması ve gastrointestinal fonksiyonda bozulma ile görülür. Süregiden inflamasyon makrofajların, lenfositlerin ve tüm granülosit tiplerinin kalıcı infiltrasyonu sonucu gelişen fibrozis ve organ işlev bozukluğu gibi yapısal değişikliklerle sonuçlanır (26,31).

IgE aracılı olmayan besin allerjisinde ise, besin proteinleri ile akciğer ve deride TH2 aktivasyonu, barsakta TH1 ve TH2 yanıtı vardır. Mast hücre ve

eozinofillerin aktivasyonu önemlidir. Doku mast hücre degranülasyonu doku içinde olduğundan sistemik reaksiyonlar görülmeyebilir, lokal olarak Ig E aracılı mukoza yanıtı oluşturur. Mast hücrelerinden salınan ve TH2'nin major sitokinlerinden olan IL-5, eozinofil ve birçok sitokinin göçüne neden olur. Ig E aracılı olan reaksiyonlar daha çok özofagusa özgüdür (26,27,31).

Son yıllarda barsak sinir sisteminin lenfositler, mast hücreleri ve eozinofiller gibi alerjik yangıda yer alan hücrelerin düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Örneğin sinir büyüme faktörü ile eozinofillerde farklılaşma ve yaşam sürelerinin arttığı, parasempatik sinirlere uyarı ile asetilkolin ile insan akciğer dokusundan antijen aracılı histamin salınımı ve mast hücre degranülasyonu, katekolaminlerin ise mast hücre üzerine baskılayıcı etkisi gösterilmiştir (26).

Bebek doğumdan itibaren anne sütüyle alerjenlerle karşılaşmaya başlar. Çevresel ve genetik etmenler, atopik kişinin alerjik bir fenotip göstermesine yol açar ancak ne zaman ve nasıl alerjik olayların tetiklendiği bilinmemektedir. Anne rahminde duyarlanmanın başlayabileceği düşünülmektedir. Hatta sezeryanla doğan bebeklerin barsaklarında mikrobiyal flora farkı nedeniyle besin alerjisi gelişim riskinde artış saptanmıştır (25,35).

Alerjik hastalıkların genetik yatkınlığı ve 1. derece akrabalarda alerjik bir hastalığının görülme riskinin arttığı bilinmektedir. Besin alerjilerinde de çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Farklı çalışmalarda özellikle yer fıstığı alerjisinin HLA sınıf 2 geninde yer alan DRB1\*08/\*12, DRB1\*08/12tyr16, DQB1\*04/+ 0301, DPB1\*0301 allelleri ve inek sütü alerjisinin DQ7 mutasyonu ile ilişkisi bildirilmiştir. Fındık alerjisinde STAT6 geninin G allelinde mutasyon bildirilmiştir (25,26,35).

#### **2.4.Besin Alerjenleri**

Besin içeriklerinin antijenik olabilmesi için gastrointestinal sistemden geçebilecek kadar küçük, immunolojik cevap oluşturacak kadar büyük olması gereklidir. Besinlerdeki ana alerjenler suda çözünen glikoproteinlerdir (10.000-60.000 M). Besin alerjenlerinin bilinen özgül bir biyokimyasal veya

immunohistokimyasal özelliği yoktur. Genelde ısı ve proteolize dirençli, suda çözünen albumin ya da tuzlu suda çözünen globulin grubuna ait proteinlerdir. Çözünebilir antijenler, partikül halindeki antijenlere göre daha iyi tolere edilirler. Kişinin duyarlanması için gerekli protein miktarı bilinmemekle beraber, duyarlanmış kişide çok çok az miktarlarla karşılaşılınca bile alerjik reaksiyon başlayabilir (25-27,29,33).

Başlıca alerjen besinler çocukluk çağında inek sütü, tavuk yumurtası, soya fasulyesi, buğday, erişkinlerde yer fıstığı, kabuklu deniz ürünleri, balık ve kabuklu yemişlerdir. Diğer alerjen besinler arasında baklagiller, sebzeler, meyveler, sığır eti, kuzu eti, domuz eti, tavuk eti, hindi eti yer alır (25,27,29,31-33). Besin antijeni ile duyarlanma sadece besinin ağızdan alınması ile değil, inhalasyon ve ciltle temas sonrası da ortaya çıkabilir. Ayrıca huş ağacı poleni, profilinler, lateks ve lipid transfer proteini gibi alerjenlerle gelişen çapraz reaksiyonlar oluşabilir (36,38).

Huş ağacı poleni ile duyarlanmış kişilerde bulunan Bet v 1 antijeni ile benzer antijenik yapılar içeren elma (Mald 1), kiraz, kayısı (Pru av1), sap kerevizi (Api g1), havuç (Dav c1), maydanoz, patates, fındık antijenleri arasında çapraz reaksiyon görülebilir (37,38).

Profilinler, tüm bitki hücrelerinde bulunan ve hücre aktin filamanlarını bağlayan proteinlerden biridir. Sap kerevizi-mugworth poleni alerjisi, fındık polen alerjisi, ot poleni-sap kerevizi ve havuç alerjisi, ağaç poleni- elma, armut, havuç, sap kerevizi ve patates alerjisi ilişkisi profilinlerin çapraz reaksiyonuna bağlıdır (37,38).

Lateks-meyve ilişkili alerji de heve Lateks-meyve ilişkili alerji de heve in ile ilişkilidir. Heve in, havea lateksinde bulunan bir proteindir. Bitkilerde, birçok patojen mantar hücre duvarında, böceklerin dış iskeletinde bulunan sınıf 1 kitinazların N terminalinde heve in benzeri parçaları vardır. Bu nedenle lateksle kestane, avakado, muz, kivi, incir, patates, domates gibi farklı meyveler arasında çapraz reaksiyon görülebilir (37,38).

Bitki lipid transfer proteinleri de, lizozomlardan mitokondrilere fosfolipid taşıyan polipeptidlerdir. Şeftali (Prup3), kayısı, erik, elma (Mald3), kiraz, arpada (bira köpüğü) bulunur ve bu nedenle aralarında çapraz reaksiyon görülebilir (37,38).

### 2.4.1.İnek Sütü

Çocuklarda en sık rastlanılan besin alerjisidir (%2-2.5). Erişkinlerde nadirdir. İnek sütünün başlıca proteinleri kazeinler ( $\alpha$ - kazein, s- kazein,  $\beta$ - kazein,  $\kappa$ -kazein,  $\gamma$ - kazein) ve whey proteinleridir ( $\beta$ - laktoglobulin,  $\alpha$ - laktoalbumin, sığır immunglobulinleri, sığır serum albumini). Ayrıca az miktarda laktoferrin, lipaz, esteraz gibi proteinler bulunur. Kazeinler fosfoproteinlerdir, inek sütü proteinlerinin %80 'ini oluştururlar, çiğ sütte pH 4.6 ve 20°C koşullarında çöktürülürler, bu işlemde sonra çözünür kalan proteinler whey proteinleridir, inek sütü proteinlerinin yaklaşık %20'sini oluştururlar. İnek sütü alerjisi olan çoğu hastada birden fazla süt proteinine alerji vardır. Kazeinlerin ve  $\beta$ - laktoglobulinin inek sütü alerjisinde major alerjenler olduğu düşünülmektedir,  $\beta$ -laktoglobulin aside dirençlidir, mideden geçerken etkilenmez.  $\alpha$ -laktoalbumin ve sığır serum albumini ise minör inek sütü alerjenleridir (39,42).

Klinik olarak çocuklarda atopik dermatit, infantil kolik, sürekli huzursuzluk, gastroözofajiyal reflü, özofajit, gıda ilişkili hırıltı, enterokolit veya proktokolit, konstipasyon, erişkinlerde ise solunum yolu, cilt ve gastrointestinal sistem bulguları (çocuklara göre az) görülebilir (39,40).

İnek sütü alerjisi 1 yaşın sonunda %50, 2 yaşta %70, 3 yaşta %85 oranında düzelir. Erişkinlerde daha uzun sürer. İnek sütü alerjisi devam edenlerde, IgE'nin farklı epitoplara yönlenebileceği düşünülmüş, ayrıca başka bir çalışmada alerjisi devam edenlerde düzelenlere göre kazeine karşı gelişen IgE düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (39,40). İnek sütü ile keçi sütü (%50) ve koyun sütü arasında çapraz reaksiyon görülebilir (41).

### 2.4.2.Tavuk Yumurtası

Yumurtanın beyazındaki major protein ovaalbumin (Gald2), major antijen ise ovomukoiddir (Gald1). Ovotransferrin (Gald3), lizozim (Gald 4) ve ovomusin ise yumurta beyazındaki minör alerjenlerdir. Yumurta sarısı ise ultrasantrifüj ile çöktürüldüğünde, üstte kalan kısımda LDL ve minör antijen olan lipovitellin (livetin, tavuk serum albumini, Gald5) ve fosvitin bulunur, geri kalan kısmı yağdır (42).

Çocuklarda yumurtanın beyazı, sarısına göre daha alerjeniktir. Erişkinlerde yumurta alerjisinin, yumurta sarısındaki livetine balı olduğu gösterilmiştir. Kuş tüyleri (papağan, muhabbet kuşu, kaz, güvercin, ördek, tavuk) ile karşılaşıldığında da alerji geliştiği gösterilmiştir. Buna kuş yumurta sendromu denir. Bayanlarda sıktır. Genelde önce kuşlara duyarlılık ve alerjik belirtiler görülür, daha sonra yumurta alımı ile klinik belirtiler başlar ya da bunlar eş zamanlı ortaya çıkabilir. Hastaların çoğu iyi pişmiş yumurtayı tolere edebilir ve pişmiş tavuk ürünleri ile alerji görülmez (36).

Yumurta-yumurta sendromu ise yumurta sektöründe uğraşanlarda yumurta proteinlerinin inhalasyonu ile duyarlı hale gelerek, yumurta yediği zamanki alerji bulgularıdır. Diğer kuş türlerinin yumurtaları ile de çapraz duyarlılık görülebilir (36).

### 2.4.3.Yer Fıstığı

Baklagiller (Leguminosae) ailesindedir. Gıda ilişkili anaflaksinin başlıca nedenidir. Erişkinlerde sık görülür. Çocuklarda ise görülme sıklığı giderek artmaktadır. Yer fıstığı alerjisi yaşam boyu kalıcıdır (42,43).

Protein içeriği albumin ve globulinlerden oluşur. Globulin proteinlerinin legumin (arakrin) ve visilin (konarakrin) olarak 2 ana kısmı vardır. Bunlar tohum depo proteinleridir (Tohum depo proteinleri vicilinler, leguminler ve konglisininler olarak sınıflandırılır). Bilinen yer fıstığı antijenleri olan Peanut1, Concanavalin A reaktif glikoprotein, Ara h1, Arah2, Arah3 de tohum depo proteinleridir. Arah1 major fıstık antijenidir (42).

#### **2.4.4.Soya Fasulyesi**

Amerika'da çocuk gıda alerjilerinde önemlidir. Erişkinlerde genelde soya fasulyesi ununun inhalasyonu ile gelişir, astım epidemileri yapabilir. Majör proteini globülinlerdir. Globulin proteinlerinden  $\alpha$ -konglisinin ve  $\beta$  konglisinin başlıca allerjenlerdir. Gly m 1 iyi bilinen soya fasulyesi allerjenidir (42).

#### **2.4.5.Buğday**

Buğday ve diğer tahıllar özellikle çocuklarda önemli bir gıda allerjenidir. Buğday proteinlerini suda çözünen albuminler, tuzlu suda çözünen globulinler, etanolde çözünen prolaminler ve gluteinler oluşturur (42).

Tek tahıla klinik alerjisi olan çocuklarda, buğday unlarındaki lektine spesifik olmayan Ig E bağlanması ile, cilt prik testinde birçok tahıla karşı reaksiyon görülebilir. Buğday unu alerjisi erişkinlerde sık değildir ama aspirin veya egzersizle birlikte tüketildiğinde anafilaksi bildirilmiştir. Arpa ile ürtikeryal döküntü, arpa maltı ile sistemik reaksiyonlar, darı tohumu, karabuğday, mısır alımı ile erişkinlerde ciddi anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir (36,42).

#### **2.4.6.Balık**

Yemekle, inhalasyonla, temasla alerji gelişebilir ve yaşam boyu devam eder. Balık parvaalbumini major antijendir (Gad c 1,allergen M). Gad c 1, sadece balık ve amfibianların kaslarında bulunur. Özellikle erişkinde balık türleri arasındaki çapraz etkileme gösterilmiştir (36,42):

#### **2.4.7.Kabuklu Yemişler**

Hem erişkin hem çocuklarda (2-4 yaş) allerjenidir. Alerji yaşam boyu kalır. Kabuklu yemişler badem, fındık ve türleri, ceviz, kestane, çamfıstığı, antep fıstığı olarak bilinir. Yer fıstığı ile çapraz duyarlılıkları çocuklarda olabilir ama erişkinlerde yoktur (36,42).

Fındık alerjisi genelde çocuklukta başlar. Erişkinde görülen reaksiyonlar daha ciddidir. Fındığın en önemli allerjeni Bet v 1 antijeni olup huş ağacı polen duyarlılığı ile ilişkisi saptanmıştır (36,42).

**2.4.8.Baklagiller** Keten tohumu, ayçiçeği, susam, pamuk, haşhaş ve ayçiçeği tohumlarına ya da çekirdeklerine bağlı olarak erişkinlerde anaflaktik reaksiyonlar olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir. Nohut tüketimi ile yakınmaları olanlarda çift kör plasebo kontrollü besin uyarısı ile olguların %54 'ünde anaflaksi, solunum ve cilt tutulumu ile alerji tespit edilmiştir (36,42).

**2.4.9.Karides** Pen a 1, Ag 1, Ag 2, SA II, major antijenleridir. Met a 1 ag ve Pena 1 ag farklı türlerin tropomyozini ile benzerlik gösterir. En sık ürtiker, anjiödem, astım, rinit görülür (36,42).

Diğer kabuklu deniz hayvanları, ev tozu miteları ve hamam böcekleri arasında çapraz duyarlanma bildirilmiştir, bunun da tropomyozin ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (36).

**2.4.10.Mürekkep Balığı** Genelde karides yenmesinden sonra görülür. Kendisinin yenmesi ya da pişirme suyunun buharının inhale edilmesi ile alerji gelişebilir (42,44)

**2.4.11.Et** Et alerjisi tüm gıda alerjilerinin %8.2'sidir. Başlıca sığır eti olmak üzere, sırayla koyun, domuz, tavuk, hindi eti ile alerjiler bildirilmiştir. Et alımı ile tarif edilen reaksiyonların etteki antibiyotiklere bağlı olup olmadığı anlaşılmalıdır. Her iki yaş grubunda da nadirdir. Çocuklarda atopik dermatit ve inek sütü alerjisi ile birlikteliği bilinmektedir. Et alerjisinin çoğunun sığır etinde bulunan sığır serum albuminine duyarlanma sonucu geliştiği çift kör plasebo kontrollü besin uyarısı ile gösterilmiştir. Sığır etinde ayrıca sığır gama globulini de bulunmaktadır. Bunlar ısıya duyarlı proteinlerdir ve iyi pişmiş etler, bu proteine duyarlı kişilerce tolere edilebilir. Ancak iyi pişmiş eti tolere edemeyen hastalar da bildirilmiştir, bu kişilerde myoglobulin sorumlu tutulmuştur. Aktin de olası bir alerjen olarak düşünülmüştür. Çocuklarda sığır serum albuminine karşı olan duyarlanma kaybolabilir ama erişkinlerde düzelmez. İnek sütü allerjisi olan çocuklarda diyetten bifteğin çıkarılması gerekmez, ancak sığır eti alerjisi olanlarda inek sütü proteinlerinin kısıtlanması faydalıdır, ancak bu konu tartışmaya açıktır (45,46).

**2.4.12.Sebzeler** Sap kerevizi yemekle yakınmaları olan hastalar, çift kör plasebo kontrollü besin uyarısı ile değerlendirildiğinde %69'unda alerji saptanmıştır. Bu hastalarda huş ağacı poleni ya da mugworth polen duyarlılığı da vardır. Oral alerji sendromu ve sistemik reaksiyonlar gelişebilir (36,37).

Havuç alerjeni Dauc 1'dir, Bet v1 homologudur. Çift kör plasebo kontrollü besin verilmesi ile %77 alerji saptanmıştır. Huş ağacı poleni ya da mugworth polen duyarlılığı ile birliktelik vardır. Ora worth polen duyarlılığı ile birliktelik vardır. Oral alerji sendromu ve sistemik reaksiyonlar görülür (37).

Kıvırcık ve kuşkonmazın yenmesiyle, kaynatıldığı suyun inhalasyonu veya direkt temas ile de alerji gelişebilir. Domates alerjisinde en sık oral alerji sendromu, patates alerjisinde kontakt ürtiker ve solunum yolu belirtileri, soğan ailesi ile astım ve kontakt dermatit görülebilir. Domates alerjisi ile lateks alerjisi ve polen duyarlılığı oluşabilir (37).

**2.4.13.Meyveler** Şeftali erişkinlerde en sık meyve alerjisi nedenidir. Oral alerji sendromu, temas ürtikeri, sistemik semptomlar görülebilir. Çoğunda polen alerjisi vardır (36,37). Elmada, Mald 1 ve Mald 2 agleri yapısal olarak Bet v1 ve Bet v 2 antjeni benzer ve hu poleni ile çapraz reaksiyon görülür. Elma yenmesi ile oral alerji, gastrointestinal ve sistemik belirtileri görülebilir (36,37).

Avakado sistemik anafilaksi ve muz, karpuz ve kivi ile çapraz reaksiyon ile alerji yapabilir Kavun ve kivi, oral alerji sendromu ve anafilaksi yapabilir. Regweed polen duyarlılığında kavun yenmesi ile alerji olabilir. Kivi de ot ve huş ağacı poleni ile çapraz etkileşim yapabilir (36,37).

## **2.5.Besin Alerjilerinde Klinik Bulgular**

Besin alerjisine ait klinik bulgular deri bulguları, gastrointestinal sistem bulguları, solunum sistemi bulguları ve sistemik reaksiyonlar olarak karşımıza çıkabilir (Tablo 2.1).



### 2.5.1.Gastrointestinal Sistem Reaksiyonları

#### Ig E aracılı hipersensitivite:

Akut gastrointestinal hipersensitivite: Herhangi bir yaş grubunda görülebilir. Dakikalardan 2 saate kadar olan süre içinde; mide bulantısı, kusma, diare gibi semptomlar gözlenir, cilt ve/veya respiratuar semptomlar genellikle bu bulgulara eşlik eder.

Oral alerji sendromu: Herhangi bir yaşta görülebilir ancak genç erişkinlerde daha sıktır. Kontakt ürtikerin bir şeklidir (47-51). Taze meyve ve sebzenin oral mukozaya teması sonrasında hızla dudak, dil, boğazda kaşıntı, yanma, eritem veya anjioödem görülebilir. Polenler ile çeşitli sebze ve meyveler arasındaki çapraz reaksiyon nedeni ile semptomların ciddiyeti polen mevsiminde artabilir (26,52,53).

Tablo 2.1. Besin alerjisi semptomları

Hastalık	Ig E aracılı	Karma Mekanizma: IgE ve hücre aracılı	Ig E aracılı olmayan
<b>Generalize</b>	Anafilaksi, besin ilişkili egzersiz ile tetiklenen anafilaksi		
<b>Kutanöz</b>	Ürtiker, anjioödem, Flushing, akut morbiliform raş, akut kontakt ürtiker	Atopik dermatit, kontakt dermatit	Kontakt dermatit, dermatitis herpetiformis
<b>Gastrointestinal</b>	Oral alerji sendromu, gastrointestinal anafilaksi	Alerjik eozinofilik özofajit, alerjik eozinofilik gastroenterit	Alerjik proktokolit, besin protein indüklenen enterokolit sendromu, çölyak hastalığı, infantil kolik
<b>Respiratuar</b>	Akut rinokonjuktivit, akut bronkospazm	Astım	Pulmoner hemosideroz (Heiner Sendromu)

### **Mikst mekanizma ile ortaya çıkan bozukluklar**

Alerjik eozinofilik özofajit Çocuklarda ve genç erişkinlerde sıktır. Erkeklerde daha sık görülür. Etyolojide gıda alerjileri (inek sütü, yumurta, buğday) ve nadiren inhale alerjenler sorumlu tutulmaktadır. En karakteristik bulgu disfajidir. Kilo kaybı, kusma, karın ağrısı, göğüs ağrısı ile birlikte olabilir. Gastroözofajiyal reflüye benzer belirtiler de görülür, ancak gastroözofajiyal reflü tedavisine yanıt alınamaması ipucu olmalıdır. Endoskopide özofagus mukozası kalınlaşmıştır ve karakteristik olarak uzunlamasına seyreden yollar veya halkalar şeklinde granülarite görülür. Mukoza hasarlanmaya eğilimlidir. Tanı endoskopik biyopsi ile özofagus mukozasında her büyük büyütmeye eozinofil sayısının 20'den fazla olması ile konur. Mide ve duodenumda eozinofili yoktur. Tedavide öncelikle elementer diyet verilir, kortikosteroidler diyetle alternatiftir. Komplikasyon olarak striktür görülebilir. Ayrıca aerosol flutikasonun yutulmasının belirtileri düzelttiği bildirilmiştir. Lökotrien reseptör antagonisti olan montelukast özellikle tekrarlayan eozinofilik özofajiti olanlarda sistemik kortikosteroid ihtiyacını azaltabilir. Ayrıca anti IL-5, kromolin Na da denenebilir. Striktürler endoskopik dilatasyona iyi yanıt verir (24,26,31,52,54)

### **Ig E aracılı olmayan bozukluklar**

Alerjik proktokolit: Sıklıkla anne sütü alan küçük süt çocuklarında (<6 ay) görülür. Klinik olarak çocukta sağlıklı görünen çocukta çizgi şeklinde kanama genellikle başvuru nedenidir. Eliminasyon diyetine hızlı yanıt (48 saatte büyük miktar kanın gerilemesi) ile karakterizedir. Tanı için biopsi tartışmalıdır ancak çoğunlukla gerekli değildir. Çocuk bir yaşına geldiğinde çoğunlukla süte veya soyaya tolerans gelişmiştir.

Besin proteini ile indüklenen enterokolit sendromu: Sıklıkla 1 hafta – 3 ay arasındaki küçük süt çocuklarında görülür. Şiddetli kusma ve diyare semptomlarına bağlı dehidratasyonla ve %15 vakada hipotansif şokla sonuçlanabilir. Kusma genellikle beslenmeyi takiben 1-4 saat sonra ortaya çıkar. Sorumlu besinin devam eden alımında kanlı ishal, anemi, abdominal distansiyon ve kilo kaybı gelişir. Semptomlar genellikle inek sütü veya soya proteini bazlı formullarla provake olur ancak annenin sütünden geçen besin

proteinleri de buna sebep olabilir. Tanı ayrıntılı bir anamnez sorumlu besinin diyetten çıkarılmasının ardından semptomların 72 saat içinde gerilemesi ve oral provakasyon testi ile konulur.

**Çölyak hastalığı:** Gliadine duyarlılık sorumludur. Enteropati daha yaygın olup, malabsorbsiyona yol açar. İnce barsaklarda total villöz atrofi ve yoğun hücre infiltrasyonu görülür. Diare, steatore, abdominal distansiyon, gaz ve kilo kaybı başlıca klinik bulgulardır. Bulantı ve kusma, malabsorbsiyona sekonder oral ülserler görülebilir. Çölyak hastalarında, ince barsakta villöz atrofi karakteristik özelliştir. İntraepitelyal mesafede lenfositler (esas olarak CD8+ hücreleri) belirgindir. Lamina propriada Ig M- ve Ig A- taşıyan B hücreleri artmıştır. Serumda Ig A konsantrasyonu yüksek, Ig M düzeyi ise düşüktür. Tedavi edilmeyen vakalarda %80 oranında glutene karşı Ig A antikoru gösterilmiştir. Ayrıca muhtemelen besin antijeninin emiliminin artışı ile ilgili olarak değişik besinlere karşı da Ig G antikoru artmıştır. İmmünopatogenezi bilinmemektedir. Ancak yeni çalışmalarda Tip IV mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (55-57).

### **2.5.2.Cilt reaksiyonları**

#### **Ig E aracılı hipersensitivite**

Ürtiker ve anjioödem: Besin alerjisi reaksiyonlarının en sık görülen şeklidir. Buna rağmen prevalansları bilinmemektedir. Sorumlu antijeni içeren besinin yenmesinden sonra dakikalar içinde ortaya çıkan semptomlar nedeni ile sebep-sonuç ilişkisi hastalar için belirgindir. Sorumlu besinler erişkinde sıklıkla balık, karides, fındık ve fıstık iken çocuklarda yumurta, süt, fıstık ve fındığı içerir.

#### **Mikst mekanizma ile olan hipersensitivite**

Atopik dermatit: Egzemanın bir formudur ve erken süt çocukluğu döneminde başlar. Tipik döküntü dağılımı, kaşıntı, kronik ve tekrarlayan seyir ile karakterizedir ve astım ve alerjik rinit ile birlikteliği bulunur. Ciddi atopik dermatiti bulunan çocukların %35'inde besin alerjisi bulunur. Tanıda gıda

spesifik Ig E antikorları, alerjen spesifik deri testleri, eliminasyon diyeti ve oral provakasyon testleri kullanılmaktadır.

### **Ig E aracılı olmayan hipersensitivite**

**Kontakt dermatit:** Herhangi yaşta görülebilmeye karşın erişkinlerde daha sıktır. Sıklıkla ellerde ve yüzde tekrarlayıcı, kaşıntılı egzematöz lezyonlar bulunur. Özellikle çiğ balık, ıstakoz, et ve yumurta gıda işleyicilerde görülür. Tanıyı kesinleştirmek gerekli ise yama testi yapılabilir.

**Dermatitis herpetiformis:** Her yaş grubunda görülebilir. Gluten duyarlı enteropati ile ilişkili kronik kabarıklık ile seyreden bir cilt hastalığıdır. Kronik, ekstensör yüzeylerde ve kalçalarda simetrik dağılan, ciddi kaşıntılı papiloveziküler kızarıklık ile karakterizedir. Dermatitis herpetiformis tanısı karakteristik cilt lezyonlarının varlığına ve biopsi ile derinin dermal-epidermal bileşkesinde Ig A antikorlarının birikiminin gösterilmesine dayanır.

### **2.5.3.Solunum Sistemi Reaksiyonları**

#### **Ig E aracılı hipersensitivite ve mikst mekanizma ile ortaya çıkan hipersensitivite**

Besin alerjisine sekonder akut solunum sistemi semptomları saf Ig E aracılı reaksiyonlarken kronik semptomlar mikst Ig E aracılı ve Ig E aracılı olmayan hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Solunum reaksiyonları oral provakasyon ile provake olabilir ve pozitif oral provakasyon testi sırasında FVC, FEV1'deki düşüşler demonstratiftir.

Yalnız başına rinokonjuktivit gıda alerjisinin nadir semptomudur ve eğer var ise tipik olarak diğer semptomlar ile birlikte dir. Alerji kliniğine kronik rinit ile başvuran 323 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada yalnız 2 hastada (%0.6) oral provakasyon testi sırasında nazal semptom ortaya çıkmıştır. Besin alımından sonra dakikalar ile 2 saat arasında alerjenler gözde kızarma ve kaşıntı, göz yaşarması, nazal konjesyon, nazal kaşıntı, hapşuruk ve burun akıntısı semptomlarını içeren rinokonjuktivite ait tipik semptomlara neden olur.

Astım (ya da izole hışıltı) da yalnız başına besin alerjisinin nadir semptomudur. Besin alerjenlerinin kronik astımda nadiren semptomları artıran ana sebep olmasına rağmen besin alerjenlerinin bronşial hiperreaktiviteyi provake ettiğini düşündüren bazı kanıtlar vardır.

Duyarlı bireylerin pişmekte olan gıda, balık, yumurta gibi gıdaların buharını soluması ile astımatik reaksiyonlar rapor edilmiştir. Geçmiş çalışmalar besin alerjenlerine duyarlı olan astımlı çocukların ciddi astım atağı, hastaneye yatış gereksinimi, acile başvuru sıklığı, okuldan geri kalma ve ilaç kullanımı ihtiyacı açısından daha yüksek riske sahip olduğunu göstermiştir (58).

Besin ile indüklenen solunum hastalığı tanısı hastanın öyküsüne, pozitif cilt testine ya da besin spesifik Ig E varlığına ve oral provakasyon testine dayalıdır. Çift kör plasebo kontrollü oral provakasyon testi besin ile tetiklenen hışıltı tanısını kesinleştirmenin tek yoludur.

### **Ig E aracılı olmayan hipersensitivite**

Besin ile indüklenen pulmoner hemosiderozis (Heiner Sendromu) ilk olarak Heiner ve arkadaşları tarafından süt çocuklarında tanımlanmış tekrarlayan pnömoni atakları, pulmoner infiltrat, hemosiderozis, gastrointestinal kan kaybı, demir eksikliği anemisi, büyüme geriliği ile seyreden nadir bir sendromdur. Hemosiderin yüklü makrofajlar sabah mide açlık suyunda ya da akciğer biopsi örneklerinde görülebilir. Bu nadir sendrom en sık inek sütüne karşı Ig E aracılı olmayan hipersensitivite ile ilişkilidir ancak yumurta ve domuz etine duyarlılık da bildirilmiştir (59). Periferik kanda eozinofili ve inek sütüne karşı çeşitli serum presipitanları gösterilmişse de immunolojik mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Tanı sorumlu alerjenin eliminasyonuna ve takiben semptomların gerilemesine dayanır. İnek sütüne karşı presipitan antikorlarını içeren karakteristik laboratuvar bulgularının varlığı da ayrıca tanıyı koymak için önemlidir (57,60).

### **Besin ile Tetiklenen Anafilaksi**

Besin alerjileri hastane acil servislerinde görülen anafilaksilerin en az üçte birinin altta yatan nedenidir. Yukarıda bahsedilen cilt, solunum ve

gastrointestinal semptomlarla birlikte hastalarda masif mast hücre mediatörleri salınımına bağlı hipotansiyon, vasküler kollaps ve kardiak disritmileri içeren kardiyovasküler semptomlar gelişebilir. Ciddi reaksiyon gelişme riski ile ilişkili olan faktörler; astım varlığı, önceki ciddi reaksiyon öyküsü ve önerilmiş olan tedaviye uyulmamasıdır. (11) ciddi veya fatal reaksiyonun bildirildiği bir seride olguların çoğunun adolesan ve genç erişkinler olduğu, aynı besine karşı daha önce de bir reaksiyon geçirdikleri, tümünün astımlı olduğu ve olguların çok azında evde kullanılabilir epinefrin bulunduğu bildirilmiştir (11). Amerika'da anafilaktik reaksiyon ölümlerinin çoğunda (>%85) sorumlu besin yerkıstığı veya kabuklu yemişlerdir.

### **Besin İlişkili Egzersiz ile Tetiklenen Anafilaksi**

Anafilaksinin bu nadir formu hastanın sorumlu besini almasından sonra 2-4 saat içinde egzersiz yapmasıyla gelişir. Semptomlar egzersiz süresince herhangi bir zamanda gelişebilse de %90 vakada ilk 30 dakika içinde görülür. Egzersiz olmadığında hasta sorumlu besini yedikten sonra hiçbir reaksiyon oluşmaz. Hastaların genel olarak astımı ve diğer atopik hastalıkları vardır. Semptomlarını provoke eden besine karşı cilt testi pozitifdir ve daha küçük yaşlarda aynı besine karşı reaksiyon öyküsü bulunur. Kadınlarda erkeklerden daha sıktır ve geç ergenlikten 30'lu yaşlara kadar olan dönemde daha sık görülür. Bu hastalık için kesin mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte buğday, karides, meyve, süt, kereviz ve balık gibi bazı gıdalar sorumlu tutulur (61).

### **Besin ilişkili diğer nadir hipersensitivite reaksiyonları**

Özellikle 6 ayın altındaki süt çocuklarında sulandırılmamış pastörize inek sütü alımı sıklıkla aşikar gastrointestinal kan kaybına ve demir eksikliği anemisine neden olur. Formuyla beslenmeye geçilmesi (daha yüksek ısıtma ile hazırlanmış inek sütü içerikli formulalar da dahil) genellikle fekal kan kaybını 3 gün içinde normale döndürür. Bazı çalışmalarda besin hipersensitivitesine bağlı artrit ve vaskülit olabileceği bildirilmişse de bu konuyla ilgili daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır. Besine bağlı, immun mekanizmaların aydınlatılmadığı nadir nörolojik bozukluklardan da bahsedilmiştir. Bazı

araştırmacılar migren ve epilepsi tedavisinde oligoantijenik diyetlerin faydalı olabileceğini öne sürmüşlerdir (9).

## 2.6.Besin Alerjilerinde Tanı

Diğer bütün hastalıklar gibi besin alerjisinin tanısasal yaklaşımı da anamnez ve fizik muayene ile başlar. Bu basamaklar temel alınarak çeşitli laboratuvar çalışmalarının yapılması önerilir. Tıbbi anamnezin değeri hastanın semptomlarının toplamına ve hekimin besin aşırı duyarlılığı ile diğer etyolojileri ayırt edebilme yeteneğine dayanır. Öyküde sorulması gereken sorular şöyle belirtilmiştir.

- Reaksiyonu provake ettiği düşünölen besin
- Şüpheli besinin özelliği, miktarı
- Besin alımıyla semptomlar arası süre
- Ortaya çıkan semptomlar
- Sorumlu besin her alındığında aynı semptomlar gelişiyor mu ?
- Tetikleyici diğer faktörlerin varlığı (örn. egzersiz)
- Besin reaksiyonunun en son ne zaman gözlendiđi

Herhangi bir besin alerjik reaksiyona neden olabilmesine rağmen besin alerjilerinin %90'ında erişkinlerde fıstık, kuruyemiş, balık ve karides; küçük çocuklarda yumurta, süt, fıstık, soya ve buğday sorumludur. Ayrıntılı bir anamnezden sonra diğer tanısasal testlere geçilir. Diyet günlükleri sıklıkla anamneze ek olarak kullanılır. Hastalardan, belirli zaman diliminde (sakız dahil) ağıza aldıkları her bir maddeyi içerecek şekilde besinlerin kronolojik kaydını tutmaları istenir. Hasta tarafından gözlenen her semptom da ayrıca kayıtlara eklenir. Daha sonra gözlenen semptomlar ile alınan besin arasında

herhangi bir ilişki olup olmadığı değerlendirilir. Bu yöntemle hastanın semptomları ile besin arasında fark edilmemiş ilişki yakalanabilir.

Eliminasyon diyetleri sıklıkla hem tanıda hem de besin reaksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Alerjik reaksiyonları provake eden şüpheli besin saptandığında, diyetten tamamen çıkartılır. Bu diyetlerin başarısı doğru alerjen veya alerjenlerin saptanmasına, hastanın sorumlu alerjenin tüm formlarını diyetten tamamen çıkartabilmesine ve çalışma süresince diğer faktörlerin benzer semptomları provake etmemesine dayanır. İnek sütü formulasına reaksiyon gösteren küçük süt çocuklarında soya formulası veya kazein hidrolizata (Alimentum, Nutramigen) veya elementel formulaya (Neocate, EleCare) geçişten sonra semptomların gerilemesi inek sütü alerjisini yüksek ihtimal destekler ancak reaksiyon laktoz intoleransına da bağlı olabilir. Sorumlu besin alerjenlerinden kaçınma kör tolerans testleri öncesinde önerilir.

Deri prik testleri sıklıkla Ig E aracılı besin alerjilerini göstermede kullanılır (62). Gliserine edilmiş besin ekstraları, pozitif (histamin) ve negatif (salin) kontrolleri prik veya delme tekniği ile uygulanır. Herhangi bir besin alerjenine karşı negatif kontrolden 3mm büyük kabarıklık farkı pozitif kabul edilir diğer bütün değerler negatif kabul edilir. Bu testleri uluslararası geçerli kabul edebilmek için deri testi solusyonunun standardize olması ve test prosedürü önemlidir.

Ig E aracılı besin alerjilerinde serum alerjen spesifik Ig E testleri de tanıda kullanılır. Son on yıl içinde yapılmış çalışmalarda CAP System FEIA veya UniCAP (Phadia, Uppsala, İsveç) ile besin spesifik Ig E antikorlarının kantitatif ölçümlerinin semptomatik Ig E aracılı besin reaksiyonları ile daha korele olduğu gösterilmiştir. Bazı besinler için spesifik Ig E tanı değerleri belirlenmiş olup bu değerlerden daha yüksek besin spesifik Ig E düzeyleri hastanın besinle karşılaştığında %95'den fazla bir olasılıkla alerjik reaksiyon geliştireceğini gösterir. Endoskopi altında intragastral provakasyon testi ilk kez besin alerjisi tanısında 60 yıl önce kullanılmıştır. Endoskopi altında intragastrik provakasyon ile az miktarda besin serum fizyolojikle sulandırılarak mide mukozasına uygulanır. Sonrasında besin alerjisi olan kişilerde biyopsi



örneklerinde mide mukoza reaksiyonu ve provakasyon öncesi değerlere göre doku histamininde ve boyanabilen mast hücresi düzeyinde azalma ile besin alerjisi tanısı konulur.

Çift kör plasebo kontrollü besin provakasyon testi (ÇKPKBPT) besin alerjisi tanısında 'altın standart' tır (63). Seçilecek besin öykü, cilt testi ve/veya spesifik Ig E testlerine göre belirlenir. Reaksiyon oluşturması muhtemel olmayan besinler için açık provakasyon veya tek kör provakasyon yapılabilir, ancak bu metodlarla pozitif reaksiyonların çok küçük süt çocukları dışında ÇKPKBPT'leri ile doğrulanması gereklidir. ÇKPKBPT öncesinde şüpheli besin testten 7–14 gün önce (sekonder disakkaridaz eksikliği olan hastalarda daha uzun süre) diyetten çıkartılır (63). Antihistaminikler normal histamin deri yanıtı oluşması için gereken süre kadar kesilmeli, diğer ilaçlar akut semptomları önleyecek minimal düzeye indirilmelidir. Bazı astımlı hastalarda test için uygun pulmoner rezervin (FEV1 > beklenen değer %70'i) emniyete alınması için kısa süre steroid kullanılması gerekebilir. Provakasyon sırasında hasta sağlıklı olmalı, ateş, kusma, ishal olmamalı, rinit ve/veya astımı kontrol altında olmalıdır (65). Uygulama sırasında gelişebilecek acil durumlar için gerekli hazırlıklar yapıldıktan sonra düşük dozdan başlayarak artan dozlarda besin verilir. Hayatı tehdit eden anafaksi öyküsü olan hastaların tanıları öykü ve laboratuvar testleriyle konulamıyorsa, besin yükleme testi yoğun bakım şartlarında yapılmalıdır (64). Her 20-30 dk'da bir, doz logaritmik olarak arttırılarak verilir, bu uygulama ciddi alerjik reaksiyon riskini azaltır ve en düşük provoke eden dozun tespitini sağlar. Total doz her seferde maksimum harcanan miktara göre veya hastanın ağırlığına göre hesaplanmalıdır (63). Test sırasında jeneralize ürtiker, eritematöz döküntü, kaşıntı, kusma, karın ağrısı, burun tıkanıklığı, tekrarlayan hapşırık atakları, rinokonjonktivit, stridor, laringospazm, öksürük, vizing, davranış değişiklikleri, hipotansiyon (kan basıncında %20'den fazla azalma), anafaksi gibi objektif semptomlar görüldüğünde test pozitif kabul edilerek sonlandırılır (64,65).

Negatif besin yükleme testi sonrası akut semptomlar için 2 saat, süt proteinine bağlı geç reaksiyonlar için 4 saat gözlemlenirken sonra hastalar eve

gönderilebilir (67). Hastalar oluşabilecek geç reaksiyonlar hakkında bilgilendirilmelidir. Besin yükleme testi sırasında ağır sistemik reaksiyon, anafilaksi geliştirse epinefrin otoenjektörü reçete edilerek aileye bilgi verilmelidir.

## **2.7.Besin Alerjisinde Tedavi**

Besin alerjisinde tedavinin temeli etken besinin eliminasyonudur. Hastalar duyarlı oldukları besinlerin bulunabileceği tüketim maddeleri hakkında bilgilendirilmelidir, bu özellikle eser miktarlarda bile ciddi reaksiyonlara yol açabileceği için yer fıstığı alerjisinde çok önemlidir. Örneğin fıstık yağ soslarda kullanılabileceği ve bunun gibi farklı tüketim maddelerinde gizli alerjenler olabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca farklı besinler için aynı mutfak gereçlerinin kullanımı da bulaşa yol açar. Oluşabilecek çapraz reaksiyonlar hakkında da bilgilendirilmelidir (25,26,31,34,68).

### **2.7.1. Besin özgül eliminasyon diyeti**

Belirtiye yol açan bir ya da birkaç besinin diyetten çıkarılmasıdır. Akut reaksiyonlarda, Ig E aracılı besin alerjilerinde ya da düşünülen şüpheli besin varsa yararlıdır.

### **2.7.2. Oligoantijenik diyet**

Bir grup besin dışında diğerleri yasaktır. Tat olarak daha kabul edilebilir bir diyettir, ayrıca besinsel gereksinim yönünden dengeli bir diyettir. Ancak diyeti alırken belirtilerin düzelmemesi durumunda, diyetteki hangi besine bağlı olduğunun cevabı zordur.

### **2.7.3. Elementel diyet**

Aminoasit bazlı formüle kullanımınıdır. Bebeklik döneminden sonra hastaların bu diyete uyum sağlaması zordur. Gerekirse sonda ile verilir (73).

Günümüzde besin alerjisinin gelişimini önleyici bir ilaç bulunmamaktadır. Daha çok oluşan semptomlara yönelik tedavi uygulanır.

Ancak hastaya olası bir acil durumda ne yapacağı, acil kullanacağı ilaçlar, başvuracağı adresler ve telefon numaraları yazılı olarak verilmelidir. Anafilaksi gibi hayatı tehdit edici durumlarda adrenalin kullanılmalıdır. Besinler ile ciddi anafilaksi öyküsü olan olgular epinefrin oto enjektör taşımaları konusunda eğitilmelidirler. (55,69,70,71,73).

Alerji gelişen bebekler eğer sadece anne sütü alıyorsa, anne besin eliminasyonuna alınır. Anne diyetine uyamıyorsa ya da alerjen ortadan kaldırılamıyorsa (sebebi bulunamadıysa) mamaya geçilebilir. Tam hidrolize mamalar ya da aminoasit mamaları verilir (6,26).

Hasta diyetine uyamıyorsa ya da alerjen belirlenemiyorsa mast hücre stabilizatörü olan disodyum kromoglikat verilebilir, ancak kullanımı sınırlıdır.

Daha ciddi olgularda steroid verilebilir. Eozinofilik özofajitte topikal steroid yararlı olabilir (26,31,54). Anafilaksi geçiren olgular yanlarında epinefrin kalemini taşımalı, küçük çocuklarda aileye, büyük çocuklarda ise hem kendine hem de aileye alerjenle karşılaşıldığında ortaya çıkabilecek belirtiler, epinefrin kaleminin hemen uygulanması ve en yakın sağlık merkezine gitmesi gerektiği öğretilmelidir (26,31,72).

Probiyotikler: Lokal veya sistemik alerjik inflamasyonda; intestinal geçirgenliğin düzenlenmesinde ve barsak mikrobiyotasının sağlanmasında, barsak immunolojik bariyer fonksiyonunun düzeltilmesinde etkili olup, intestinal inflamatuvar yanıtı azaltan proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunu azaltırlar (25). Besin alerjisinde subkutan allerjen immunoterapinin etkili olmadığı, oral desensitizasyon protokolleri ile özellikle inek sütü alerjisinde başarı sağlandığını bildirilmiştir (26,29,74). Anti IgE aşılması şeklinde mast hücre ve bazofil üzerindeki IgE'lerin bağlanması fıstık alerjisinde başarıyla kullanılmıştır (26,74).

Plazmid DNA bazlı veya DNA'nı oligodeoksinükleotid immunstimulatör dizinleri ile DNA aşılması da denilen DNA bazlı immunoterapilerle antijenin direkt barsağa yönlendirilmesi amaçlanmıştır ve halen hayvanlar üzerinde

çalışılmaktadır. Ayrıca deneysel olarak IL-4, IL-5 gibi TH2 sitokinlerini antogonize etme çalışmaları, IL-2 ve IFN- $\gamma$  gibi TH1 sitokinlerinin uygulanması gibi yöntemler üzerinde çalışılmaktadır (26,74).

## 2.8. Besin Alerjisinde Korunma

En az 4-6 ay sadece anne sütü ile beslenme, 4-6 aylık olana kadar başta yumurta, fındık, balık gibi katı gıdaları başlamama, inek sütü vermeme, ve riskli bebeklere mama verilecekse sadece hidrolize ya da amino asid bazlı mama verilmesi önerilir. Kısmen hidrolize mama, soya bazlı mama veya koyun-keçi süt ürünleri verilmesi önerilmez. Riskli bebeklerin anneleri fındık, fıstık, ceviz, badem gibi alerjenleri yememeli ve hatta yumurta, inek sütü, balık gibi besinleri de diyetinden çıkarmasının yararlı olabileceği söylenmelidir. Yüksek riskli bebeklere 1 yaşına kadar süt ve ürünleri, 2 yaşına kadar yumurta, 3 yaşına kadar balık, fıstık ve fındık verilmemelidir (26,75).

Atopik annelere hamilelikte ve emzirmeleri sırasında çocuklarında besin alerjisi insidansını azaltmak için hipoalerjenik diyet önerilmektedir, ancak bu konuda bir fikir birliği yoktur, hamilelikte diyet eliminasyonunun etkili olmadığını gösteren yayınlar da vardır (26,76).

Hamilelere doğumdan önceki 4 hafta ve emzirdiği 3 ay boyunca Lactobacillus GG (Lactobacillus Rhamnosus da denir) veya plasebo verilmiş, plasebo grubunda %47 oranında, probiyotik alanlarda %15 oranında anlamlı olarak azalmış oranda alerjik egzema görülmüş. Benzer bir çalışmada da atopik dermatit şiddetinin azaldığı tespit edilmiştir (26,76).

## 2.9. Besin Alerjisi Risk Faktörleri

Son yıllarda tüm alerjik hastalıklarda olduğu gibi besin alerjisi prevalansındaki artış da etyolojiye yönelik çalışmaların önemini artırmıştır. Alerjik hastalıklardan etkili bir korunma risk faktörlerinin belirlenmesini gerektirir. Besin alerjisi için genetik (örn. *CD14*, *STAT6*, *SPINK5* ve *FOXP3* polimorfizmi) ve süt çocukluğu dönemindeki beslenme, annenin gebelik ve

laktasyon sırasındaki beslenmesi gibi çevresel etmenler birlikte suçlanmaktadır.

Örneğin Çin'de 12-28 yaş arası toplam 472 monozigot ve 354 dizigot ikizi kapsayan bir çalışmada hem besin hem de aeroalerjenler ile duyarlanma oranının monozigot ikizlerde dizigotiklerden daha yüksek olarak bulunması genetik etkenlerin de sorumlu olduğu görüşünü desteklemiştir (77). 58 çift ikizi (14 monozigot ve 44 dizigot) kapsayan başka bir çalışmada da monozigot ikizlerde fıstık alerjisi için anlamlı yüksek uyumluluk oranı fıstık alerjisi için belirgin bir genetik yatkınlık olduğunu ifade etmektedir (78).

Besin alerjisi ile ilgili genetik çalışmalarda SPINK5 polimorfizmi, STAT6 polimorfizmi besin alerjisi için artmış risk faktörleri olarak gösterilmiştir (79,80). Besin alerjisi olan çocuklar sağlıklı grup ile karşılaştırıldıklarında besin alerjili çocuklarda FOXP3 ve IL10 gen ekspresyonu anlamlı olarak düşük bulunmuş ve alerjisi olan besine tolerans geliştiren çocukların besin alerjisi devam etmekte olanlardan anlamlı derecede daha yüksek FOXP3 gen ekspresyonu gösterdiği saptanmıştır (81). Woo ve ark. (82) Amerika'da CD14 geninin 5' bölgesindeki polimorfizmin besin alerjisi ile ilişkili olduğunu yayınlamış ancak Campos ve ark. (83) Japonya'da yaptıkları çalışmada besin alerjisi ile bu polimorfizm arasında bir ilişki olmadığını bildirmiştir

Pek çok çalışmada annenin gebelik ya da laktasyon dönemindeki diyeti ile besin alerjisi arasında ilişki bulunmazken, Kanada'da onsekiz ay ve altındaki 403 süt çocuğunu kapsayan bir çalışmada annenin gebelik veya laktasyon döneminde fıstık alımının çocuğun fıstık alerjisi geliştirmesi riskini arttırdığı bildirilmiştir (84).

Pretermelerde ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde artmış barsak permeabilitesi nedeni ile besin antijenlerinin alımının artmış olabileceğini öngören ve bu olgularda besin alerjilerini inceleyen çalışmada preterm doğum veya düşük doğum tartısının besin alerjisi için bir risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada besin alerjisinin annede astım veya

besin alerjisi öyküsü, yüksek sosyoekonomik düzey ve erkek cinsiyet ile ilişkili olduğu bulunmuştur (85).

Liu ve ark. (11) Amerika'da genel popülasyonda yaptıkları çalışmada besin alerjisi riskinin zenci ırkta, erkeklerde ve çocukluklarda yüksek olduğu görülmüştür. Astımı olan hastalarda besin alerjisi prevalansı daha yüksek olarak saptanmıştır. Besin alerjisi olan astımlı hastalarda ciddi astım ataklarının besin alerjisi bulunmayan astımlı hastalardan 6.9 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Çalışmalarda annenin gebelik ve laktasyon dönemindeki beslenmesinin besin alerjisi gelişimini artırdığına dair bilgi bulunmamaktadır (86,87).

Aile öyküsü besin alerjisi için önemli bir risk faktörü olarak bildirilmektedir. Erişkin ve çocukları kapsayan 622 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada kardeşte fıstık alerjisi bulunmasının diğer kardeş için ebeveynlerde fıstık alerjisi bulunmasından daha önemli bir risk faktörü olduğu görülmüştür (88). Benzer bir çalışmada aynı görüş desteklenmiştir (89).

Özet olarak annenin gebelik ve laktasyon dönemindeki beslenmesinin besin alerjisi gelişimini anlamlı olarak artırmadığı görülürken; en önemli risk faktörü olarak kardeşlerde veya ebeveynlerde besin alerjisi bulunması, hastada astım veya atopik dermatit gibi diğer alerjik hastalıkların varlığı saptanmıştır (90).

## **2.10.Besin Alerjisinde Tolerans Gelişimi**

Mukozal immün sistemin besinlerle alınan ve normal florada bulunan çok sayıdaki antijene karşı immünolojik olarak yanıtız olması oral tolerans olarak tanımlanır (91). Bu yanıtızlık oral yolla alınan antijenin yok edilmesi veya hücrenel baskılanma ile oluşur.

Oral tolerans sağlanmasından sorumlu başlıca hücreler bağırsaklarda bulunan epitelyum hücreleri, dendritik hücreler ve T regülatör hücrelerdir (92). Bu süreç süt alerjenlerinin intestinal mukozaya temasıyla başlar. Burada bulunan mukozal T ve B hücreleri direkt olarak veya antijen sunan hücreler

(APC) (makrofaj, dentritik hücre veya mikrofoid hücresi) aracılığıyla etkilenir. T hücresinin antijeni tanınması APC'lerin MHC sınıf 1 ve 2'lerini tanıyan T hücre reseptörü (TCR) aracılığıyla olur. Lenfoid folliküllerde bulunan aktive T ve B hücreler, folliküllerden lenfatik sisteme doğru göç ederler; daha sonra da GİS, solunum sistemi, cilt ve santral sinir sistemi gibi birçok hedef organa giderler bu durum yuvaya dönüş olarak adlandırılır. Tolerans mevcut değilse T ve B hücreleri gittikleri bölgelerde spesifik besin antijenlerine karşı aktive olur ve sitokinler, vazoaaktif peptitler ve antikolar salgılar. Bu durum etkilenen organlardaki inflamatuvar reaksiyonda artışa ve besin alerjisinin klinik bulgularına neden olur. Tolerans ve sensitizasyon arasındaki denge birçok faktöre bağlıdır. Bu faktörler arasında; genetik yapı, antijen yapısı, alınan doz ve sıklığı, antijene ilk maruziyet yaşı, alıcının immünolojik durumu ve anne sütü ile antijen aktarımı yer almaktadır (93). Yüksek doz antijen efektör T hücrelerin delesyonuna, düşük doz antijen ise süpresör etkiye sahip regülator T hücrelerin aktivasyonuna neden olarak toleransı sağlar.

Kesitsel çalışmalar inek sütü alerjisinin en çok süt çocukluğu döneminde geliştiğini gösterir (94) ve yaşamın ilk yılı içinde seyrine devam ettiğini gösterilmiştir (95). Bir kohort çalışmasında popülasyondaki İSA'ı hastaların ilk yıl içinde %56'nının, ikinci yılda %77'ninin, üçüncü yılda %87'ninin, beşinci ve on yıl arasında %92'ninin ve on beşinci yılda %97'ninin alerjilerinin düzeldiğini yayınlanmıştır (96). İSA'nin evrensel bir öyküsü yazılamaz, çünkü aynı alerjik semptom dizesini sergilemediği, Ig E düzeyi, genetik, değerlendirme yöntemi, hasta seçim kriterleri, tekrar yükleme sıklığı çalışma dizaynı ve bildirim standartları değişkenlik gösterir (97). 1990 yılında Host A. ve Halcken S. Tarafından Danimarkalı çocuklarda yapılan kohort çalışmasında hastanede doğan tüm bebekler çalışmaya alınmış ve toplam 1749 bebek bir yıl süreyle takip edilmiştir. Birinci yılın sonunda bebeklerde Ig E ölçümü, deri testi ve acık besin yükleme testi uygulanmış. Bu testler sonucunda inek sütü alerjisi tanısı doğrulanmıştır. Üç yıl boyunca her yıl bu testler tekrarlanmış. Birinci yılın sonunda %56'sı, ikinci yılın sonunda %77'si, üçüncü yılın sonunda %87'si tamamen düzeldiği yayınlanmıştır (98). Yapılan çalışmalarda hastaların %80'inin 3 ila 4 yaşında inek sütü alerjisine karşı tolerans kazandığını işaret

etmektedir. Retrospektif çalışmalarda İSA karşı tolerans gelişim suresinin farklı olacağı bildirilmiştir. Üç aydan az anne sütü ile beslenen ve İSA'a bağlı alerjik proktilit ile başvuran bebeklerde 6 ile 23 ay arasında tolerans geliştiği bildirilmiştir (99). İnek sütü alerjisi olan hastaların başlangıcında solunum semptomları erken dönemde geliştirse, birden çok besine karşı alerjisi varsa ve inhalen alerjenlere karşı erken duyarlanma mevcutsa bu hastalarda toleransın daha uzun surede gelişeceği bildirilmiştir (100). İSA'ın seyrini etkileyen faktörlerden biride genetik olduğu düşünülse de bununla ilgili çalışma bulunmamaktadır (97). Yapılan bir kohort çalışmasında inek sütü alerjisine sahip olan hastaların ortalama İSA suresi 23 ay iken hastaların %23'ünde tanıdan 13 ay sonra %75'inde 43 ay sonra tolerans geliştiği bildirilmiştir (100). Yapılan başka bir çalışmada ise, yaşamlarının ilk 9 ayı içinde Ig E aracılı İSA tanısı konulan çocukların %50'inden azında tolerans gelişmiştir (101). Saarinen KM ve ark. yaptığı bir çalışmada non-Ig E olanların İSA'si, Ig E aracılı olanlara göre daha erken tolerans geliştiği gösterilmiştir. Bu çalışmada Ig E negatif grubun tamamı beş yaşında tolerans geliştirirken, Ig E pozitif grubun ise sadece %74'u tolerans geliştirmiştir. Aynı çalışmada Ig E pozitif hastaların 8,6 yaşında halen %15'i İSA hastası olarak devam ettiği bildirilmiştir (102).

Ailede atopik astım, rinit, ekzama, cilt ve/veya gastrointestinal semptomlarla birlikte erken respiratuvar semptomlar veya ağır semptomlar persistan İSA için risk faktorleridir. Taze sut ile birlikte SPT'de daha geniş kabarıklık capı İSA süregenliği ile anlamlı korelasyon gösterir.

İnek sutu spesifik Ig E düzeyleri zamanla değişir ve bu da İSA süresiyle ilişkilidir (102-104). Yapılan bir çalışmada persistan İSA'lı hastaların, hayatlarının ilk iki yılında tolerans geliştirenlere göre daha yüksek sut spesifik Ig E seviyelerine sahip olduğu bulunmuş. Aynı çalışmada Ig E pik düzeyi ile prognoz arasında bağlantı saptanmış olup; Ig E düzeyi 5 kU/l nin altında olan çocuklar en iyi prognoza sahipken, 20 kU/l üzerinde olan çocukların prognozu daha kotu olarak takip edildiği bildirilmiştir (104). Özellikle de kazeine karşı spesifik IgE düzeyi, hastanın yaşından bağımsız olarak persistan İSA ile ilişkilidir (105). Yapılan bir çalışmada farklı inek sütü proteinlerine karşı gelişen



serum Ig G ve Ig A antikor düzeyleri ile klinik korelasyon arasında ilişki saptanamamıştır. Ancak serum Ig E yüksekliğinin ve anti-alfa kazein Ig G antikor yüksekliğinin inek sütü alerjisine karşı toleransın daha ileri yaşlarda gelişeceğinin bir göstergesi olarak bildirilmiştir (106).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2013-Ocak 2016 yılı arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Alerji-İmmünoloji Bilim Dalı polikliniğinde Gıda Alerjisi tanısı alan hastaların dosyaları hazırlanan anket formuna göre geriye yönelik olarak incelenmiştir. Çalışma ile ilgili 80558721/G-317 sayılı etik kurul onayı alındı.

#### 3.1. Olguların Seçimi

Besin alerjisi tanısı klinik öykü, alerji testleri, diyetten inek sütünün elimine edilmesi ve besin yükleme testi ile konuldu. Non-IgE aracılı besin alerjisi tanısı, klinik semptomların varlığında, eliminasyon diyeti ile semptomların kaybolması ve tekrar inek sütü verildiğinde semptomların oluşması ile konuldu. Besin alerjisi tanısı ile izlenen olguların poliklinik dosyalarından cinsiyetleri, ilk semptom yaşı, anne sütü alma süresi, ek gıdalara başlama yaşı, ailede atopi öyküsü, çoklu besin alerjisi, ek alerjik hastalık varlığı, inhalen alerjen duyarlılığı, klinik bulguları, süt proteini alımı ile reaksiyon oluşumu arasında geçen zaman aralığı ve süt proteini alım şekli değerlendirildi. Olguların prik test, pastörize süt ile prik to prik test sonuçları, total IgE, süt ve kazein spesifik IgE düzeyleri ve besin yükleme testi sırasında gelişen reaksiyonlar değerlendirildi.

#### 3.2. Laboratuvar Yöntemleri

##### 3.2.1. Deri Prik Testi

Stallerpoint prik lanset kullanılarak ön kol volar yüze prik test ve pastörize süt ile prik to prik test uygulandı. Ayrıca pozitif kontrol (10 mg/ml, histamin) ve negatif kontrol solüsyonu (sodyum/disodyum-fosfat, ALK) kullanıldı. Prik test oluşan endürasyon çapına göre 15. dakikada aynı kişi tarafından değerlendirildi. Negatif kontrolün çapından  $\geq 3$  mm gelişen reaksiyonlar pozitif kabul edildi Olguların besinler (süt, yumurta akı, fıstık), inhalen alerjenler (Dermatophagoides pteronyssinus ve farinea, Alternaria, polen karışımı) ve latexe karşı duyarlılıkları değerlendirildi (ALK). İnek sütü için prik testinin tanısal doğruluğu,  $\geq 5$  mm olarak kabul edildi.

### **3.2.2.Total IgE Ölçümü**

Serum örneklerinde total IgE düzeyi kemiluminesent yöntemi ile Immulite 2000 (Siemens) cihazı kullanılarak Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında ölçüldü ve sonuçlar kU/L birimiyle verildi. Yaş gruplarına göre normal aralığın üzerindeki değerler yüksek olarak kabul edildi (187).

### **3.2.3.Besin Spesifik IgE Ölçümü**

Besin spesifik IgE ve Total IgE Ölçümü Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Alerji Bilim Dalı laboratuvarında ImmunoCAP (PhadiaAB, Uppsala, Sweeden) sistemi ile ölçüldü. Besin spesifik IgE ölçümleri başvuru sırasında ve takiplerinde yapıldı. ImmunoCAP yönteminin ölçüm aralığı 0.35-100 kU/L olup sonuçlar slgE düzeylerine göre (100 kU/L) sırasıyla klas 0, 1, 2, 3, 4, 5 ve 6 olarak belirlendi. 0.35 kU/L'den yüksek değerler pozitif olarak kabul edildi. 100 kU/L üzerindeki değerler dilüe edilerek ölçüldü. Serum total IgE düzeyleri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Biokimya Anabilim Dalı laboratuvarında Pharmacia ImmunoCAP (Phadia, AB Uppsala, Sweden) yöntemi ile ölçüldü.

### **3.2.4.Tam Kan Sayımı ve Eozinofil Sayısı Tayini**

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Laboratuvarındaki aletler (Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Tam kan sayımı ve eozinofil sayıları hastaların ilk başvurudaki kayıtlarından retrospektif olarak değerlendirildi.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesi Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda 'SPSS for Windows Version 23,0' istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise medyan (minimum-maksimum) olarak verildi. Kategorik ölçümlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi (Student's T testi), varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Pearson ki-

kare ve Fisher'in ki-kare testleri kullanıldı. Sıklık dağılımları testinde (f) iki oran testi ve çapraz tabloların testinde kıkare analizi kullanıldı. Tüm testlerde  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Alerji polikliniğinde Ocak- 2013/Aralık-2016 tarihleri arasında gıda alerjisi tanısı ile takip edilen 416 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi. İncelenen hastalardan takipte besin alerjisi tanısı dışlanan (n:43), inflamatuvar barsak hastalığı tanısı alan (n: 16), yanlış ICD kodu girişi yapılan (n:17), otomasyon sisteminde telefon numarası olmadığı için telefonla ulaşılamayan (n:17) hasta çalışma dışında bırakılmış olup 319 hasta değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların özellikleri Tablo-4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Besin alerjisi olan hastaların özellikleri

	Sonuçlar-*
<b>Cinsiyet</b>	
<b>Erkek</b>	184 (%57.7)
<b>Kız</b>	135 (%42.3)
<b>İlk semptom yaşı (ay)</b>	3 (2-6)
<b>Anne sütü alma süresi (ay)</b>	12 (9-17.25)
<b>Ek gıda başlama yaşı (ay)</b>	6 (5-6)
<b>Ailede atopi öyküsü varlığı</b>	127 (%39.8)
<b>Çoklu besin alerjisi varlığı</b>	72 (%22.6)
<b>Prematürite</b>	24 (%7.5)
<b>Ek alerjik hastalık varlığı</b>	101 (%31.3)
<b>Astım</b>	9 (%8.9)
<b>Rinit</b>	18 (%17.8)
<b>Atopik dermatit</b>	74 (%73.3)

\*Veriler n (%) ve medyan (25-75 çeyrekler arası aralık) olarak ifade edilmiştir.

Hastalar cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde, 184'ü (%57.7) erkek, 135'i (%42.3) kızdı. Hastaların medyan ilk semptom yaşı 3 (2-6) ay, anne sütü alma süresi 12 (9-17.25) ay ve ek gıda başlama yaşı 6 (5-6) ay olarak bulundu.

Çalışmaya alınan hastaların 127'sinin (%39.8) ailesinde atopi öyküsü olduğu belirlendi. Hastaların 72'sinde (%22.6) çoklu besin alerjisi mevcuttu. Hastalar doktor tanılı ek alerjik hastalık açısından değerlendirildiğinde. 101 (%31.3) hastada ek alerjik hastalık olup. 9'unda (%8.9) astım. 18'inde (%17.8) rinit ve 74'ünde (%73.3) atopik dermatit olduğu belirlendi. Hastaların 295 (%92.5) 'inde prematürite öyküsü yokken; 24 (%7.5) 'ında prematürite öyküsü mevcuttu.

#### 4.1. Hastaların Klinik Bulgularının Değerlendirilmesi

Besin alerjisi tanısıyla takip edilen hastalar immünolojik mekanizmalara göre geliş mekanizmalarına göre non IgE aracılı yolla 220 hasta (%69,9), miks mekanizmalarla 51 hasta (%16), 48 hasta (%15) Ig E aracılı olarak saptanmıştır. Besin alerjisi olan hastalarda görülen klinik bulgular Tablo-4.2'de özetlenmiştir.

Tablo-4.2 Besin alerjisi olan hastaların klinik bulguları

Klinik bulgu	Sonuçlar n (%)
<b>Cilt bulguları</b>	71 (22.3)
Ürtiker	7 (9.9)
Atopik dermatit	60 (84.5)
Angioödem	4 (5.6)
<b>GİS bulguları</b>	223 (69.9)
Kanlı gayta	61 (27.35)
Mukuslu gayta	72 (32.28)
Kanlı mukuslu gayta	41 (18.3)
Kusma	12 (5.38)
Karın ağrısı	10 (4.48)
İshal	11 (4.93)
Kabızlık	14 (6.27)
Kanlı kusma	2 (0.9)
<b>Solunum sistemi bulguları</b>	20 (6.3)
Rinit	3 (15)
Hırıltı	9 (45)
Öksürük	8 (40)
<b>Anafilaksi</b>	5 (1.6)

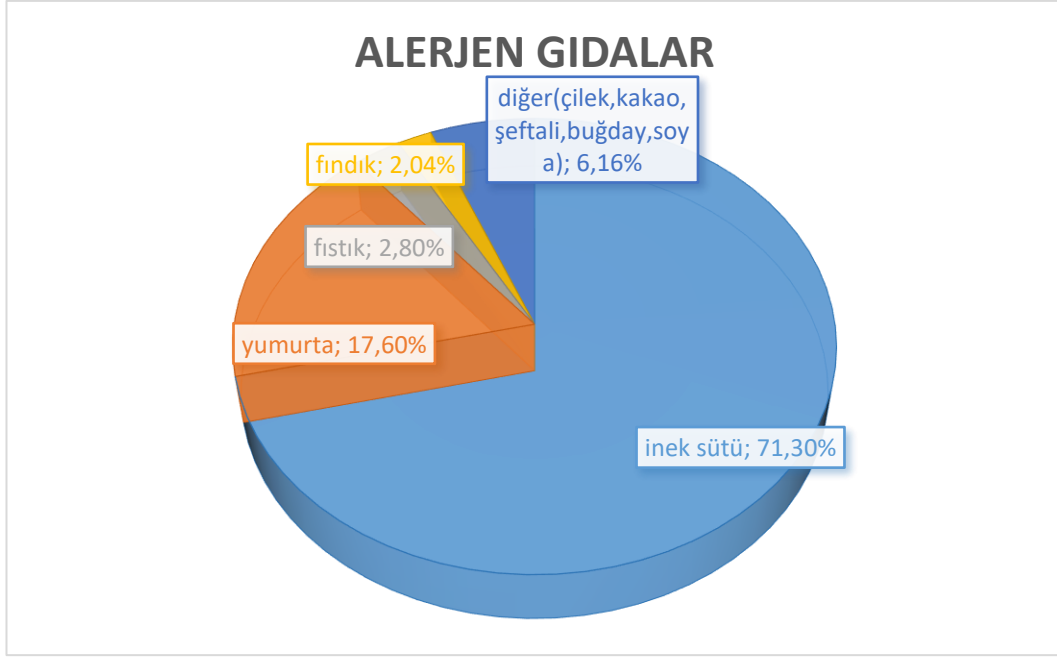
Besin alerjisi olan hastalarda en sık görülen semptom 223 (%69.9) hastada GİS bulguları olup ( $p=0.054$ ), sırasıyla 71 (%22.3) hastada cilt bulguları ve 20 (%6.3) hastada solunum sistemi bulgularıydı. GİS bulguları olan 223 (%69.9) hastanın 72'sinde (%32.28) mukuslu gayta, 61'inde(%27.35) kanlı gayta, 41'inde(%18.3) kanlı mukuslu gayta, 14'ünde(%6.27) kabızlık, 12'sinde (%5.38) kusma, 11'inde (%4.93) ishal, 10'unda(%4.93) karın ağrısı, ikisinde (%0.9) kanlı kusma mevcuttu.

Cilt bulguları olan 71 (%22.3) hasta incelendiğinde; 7(%9.9) hastada ürtiker, 4 (%5.6) hastada anjioödem ve 60 (%84.5) hastada atopik dermatit olduğu belirlendi. Solunum sistemi bulguları olan 20 (%6.3) hastanın. 3'ünde (%15) rinit, dokuzunda (%45) wheezing ve sekizinde (%40) öksürük olduğu saptandı. Hastaların beşinde (%1.6) allerjen olan besin tüketimi sonrası anafilaksi geliştiği belirlendi. Endürasyon çapına göre prik testinin tanısal doğruluğu  $\geq 5$  mm olarak kabul edildi. Hastaların prik test sonuçları incelendiğinde; prik test yapılan 233 (%73.3) hastanın 76'sında (%23.8) pozitif, 157 (%49.2) hastada negatif olarak bulundu.

Hastaların spesifik immunglobulin düzeylerinin prediktif değerleri. hastanemizde üç yıllık dönemlerde farklı kitlerle çalışıldığından hesaplanamadı. Spesifik immunglobulin değerlendirmesi yapılan 140 hastanın (%43.9) 64'ü (%20.1) pozitif, 76'sında (%23.8) negatif saptandı.

Total Ig E düzeyi bakılan 140 (%43.9) hastanın 76'sının (%23.8) i negatif; 64'ü(%24.1) pozitif saptanmıştır( $p=0.318$ ). Hastalar besin alerjenlerine göre ayrıldıklarında en sık allerjen gıda inek sütü (%71.3), yumurta (%17.6). fıstık (%2.8), fındık (%2.04) olmakla beraber diğer gıdalar (%6.16) çilek, kakao, şeftali, buğday, soya, balık olarak saptanmıştır (Şekil 4.1).

Hastaların klinik takibine göre 306'sına (%95.9) besin yükleme testi yapılırken 13'üne (% 4.1) besin yüklemesi yapılmamıştır.



Şekil 4.1. Sıklıklarına göre alerjen gıdalar

#### 4.2.Tolerans Gelişiminin Değerlendirilmesi

Birinci yıl tolerans 279 (%87.5) hastada görülürken; 40 (%12.5) hastada gelişmedi (Tablo :4.4) .

Tablo 4.3. Tolerans gelişiminin yıllara göre dağılımı

Tolerans gelişimi	Birinci yıl	İkinci yıl	Üçüncü yıl
<b>Yok</b>	40 (%12.5)	22 (%6.8 )	13 (%4)
<b>Var</b>	278 (%87.5)	19 (%5.9)	9 (%2.8)
<b>Toplam</b>	319	41 (%12.8)	22 (%6.9)

İkinci yıl kontrolünde değerlendirilen 41 (%12.8) hastanın 22'sinde (%6.8) tolerans gelişimi yokken. 19'unda (%5.9) tolerans gelişimi görüldü.



Üçüncü yıl kontrolünde değerlendirilen 22 (% 6.9) hastanın 13'ünde (%4) tolerans gelişimi yokken. 9'unda (% 2.8) tolerans gelişimi görüldü.

#### 4.2.1.Cinsiyete Göre Tolerans Gelişimi

Birinci yılda tolerans gelişimi olan 319 hastanın 158'i (%56.8) erkek. 120 'si (%43.2) u kız ( $p=0.531$ ); ikinci yılda tolerans gelişimi olan 19 hastanın 14'ü (%74.7) erkek. beşi (%26.3) kız ( $p= 0.345$ ); üçüncü yılda tolerans gelişimi olan 9 hastanın 5'i (%55.6) erkek.4 'ü (%44.4) kız olarak ( $p>0.05$ ) saptanmış olup. istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 4.4: Tolerans gelişimine göre hastaların cinsiyetleri

	Birinci yıl tolerans gelişimi			İkinci yıl tolerans gelişimi			Üçüncü yıl tolerans gelişimi		
	Yok	Var		Yok	Var		Yok	Var	
<b>Erkek</b>	26 %63.4	158 %56.8	$p>0.05$	12 %54.5	14 %74.7	$p>0.05$	7 %53.8	5 %55.6	$p>0.05$
<b>Kız</b>	15 %36.6	120 %43.2		10 %45.5	5 %26.3		6 %46.2	4 %44.4	
<b>Toplam</b>	41	278		22	19		13	9	

#### 4.2.2.Ailede Atopi Varlığına Tolerans Gelişimi

Tablo 4.5: Tolerans gelişimine göre ailede atopi durumu

Ailede atopi	Birinci yıl tolerans gelişimi			İkinci yıl tolerans gelişimi			Üçüncü yıl tolerans gelişimi		
	Yok	Var		Yok	Var		Yok	Var	
<b>Yok</b>	20 %48.8	172 %61.9	$p>0.05$	11 %50	9 %47.4	$p>0.05$	9 %69.2	2 %22.2	$p>0.05$
<b>Var</b>	21 %51.2	106 %38.1		11 %50	10 %52.6		4 %30.8	7 %77.8	
<b>Toplam</b>	41	278		22	19		13	9	

Tedavinin birinci yılında tolerans gelişimi olan 278 (%87.1) hastanın 172'sinin (%89.6) ailesinde atopi öyküsü yokken; 106 (%82.5) hastada atopi vardır( $p=0.153$ ). İkinci yılda ailede atopi öyküsü olmayan 20 hastanın; 9'inde (%45) tolerans gelişimi varken. 11 (%55) hastada tolerans gelişimi yoktur ( $p>0.05$ ). Üçüncü yılda tolerans gelişimi olan dokuz hastanın ikisinde (%22.2) ailede atopi yokken 7'sinde (%77.8) ailede atopi öyküsü vardır ( $P=0.08$ ). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

#### 4.2.3.Sosyal Çevreye Göre Tolerans Gelişimi

Sosyal çevre olarak kırsal bölgede yaşayan 105 hastanın 97'sinde (%34.9) tolerans gelişimi varken. 8'inde (%19.5) da tolerans gelişimi saptanmamıştır ( $p= 0.075$ ). İkinci yıl sonunda tolerans gelişimi olmayan 22 hastanın 17'si (%77.3) kentsel bölgede yaşarken, 5'i (%3.5) kırsal bölgede yaşamaktadır ( $p= 0.703$ ). Üçüncü yılda 9 hastada tolerans gelişimi varken. 13 hastada tolerans gelişmedi. Tolerans gelişimi olmayan hastaların 1'i (%7.7) kırsal bölgede; 12'si (%92.3) kentsel bölgede yaşamaktadır, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ )

Tablo 4.6. Tolerans gelişimine göre sosyal çevre durumu

Sosyal çevre	Birinci yıl tolerans gelişimi			İkinci yıl tolerans gelişimi			Üçüncü yıl tolerans gelişimi		
	Yok	Var		Yok	Var		Yok	Var	
Kırsal	8 %19.5	97 %34.9	$p>0.05$	5 %3.5	1 %47.4	$p>0.05$	1 %7.7	4 %44.4	$p>0.05$
Kentsel	33 %80.5	194 %65.1		17 %77.3	18 %52.6		12 %92.3	5 %55.6	
Toplam	41	278		22	19		13	9	

#### 4.2.4.Eşlik Eden Alerjik Hastalık Durumuna Göre Tolerans Gelişimi

Birinci yılda tolerans gelişimi olan 278 (%87.1) hastanın 189'unda (%68) ek alerjik hastalığı olan olmamakla birlikte 66'sında (% 23.7) eşlik eden alerjik hastalık atopik dermatitken; 16'sında(%5.8) alerjik rinit. 7'sinde (%2.5) astım eşlik etmektedir ( $p>0.05$ ) İkinci yılda tolerans gelişimi olan 19 hastanın 14'ünün ek alerjik hastalığı yokken 3'üne (%15.8) atopik dermatit. 1 'ine (% 5.3) alerjik rinit. 1'ine (%5.3) astım eşlik etmektedir( $p>0.05$ ). Üçüncü yılda tolerans gelişimi olan 9 hastanın 5' inin ek alerjik hastalığı yokken 3'üne (%33.3) atopik dermatit. 1 'ine (% 11.1) alerjik rinit eşlik ederken astım eşlik eden hasta yoktur ( $p>0.05$ ). Her üç yıl için de istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber ek hastalığı olanların daha az tolerans gelişimi olması klinik olarak anlamlıdır.

Tablo 4.7. Tolerans gelişimine eşlik eden alerjik hastalık durumu

Eşlik Eden Alerjik Hastalık	Birinci yıl tolerans gelişimi			İkinci yıl tolerans gelişimi			Üçüncü yıl tolerans gelişimi		
	Yok	Var		Yok	Var		Yok	Var	
<b>Atopik dermatit</b>	8 %19.5	66 %23.7	$p>0.05$	5 %22.7	3 %15.8	$p>0.05$	2 %15.4	3 %33.3	$p>0.05$
<b>Alerjik rinit</b>	2 %4.9	16 %5.8		1 %4.5	1 %5.3		0 %0	1 %11.1	
<b>Astım</b>	2 %4.9	7 %2.5		1 %4.5	1 %5.3		1 %7.7	0 %0	
<b>Ek hastalık yok</b>	29 %70.7	189 %68		15 %68.2	14 %73.7		10 %76.9	5 %55.6	
<b>Toplam</b>	41	278		22	19		13	9	

#### 4.2.5. Prematüriteye Göre Tolerans Gelişimi

Birinci yılda tolerans gelişimi olan 278 (%87.1) hastanın 21 'inde (%7.6) prematüre doğum öyküsü varken. 257'si (%92.4) miadında doğmuştur. İkinci yılda tolerans gelişimi olan 19 hastanın 3'ünde (%15.8) prematüre doğum öyküsü varken. 16'sı (%84.2) miadında doğmuştur. Üçüncü yılda tolerans gelişimi olan ve olmayan hastaların hiçbirinde prematüre doğum öyküsü yoktur. Prematüre doğum öyküsü olan 24 (%7.5). olmayan 295 (%92.5) hastanın her üç yılda tolerans gelişimi üzerinde anlamlı farkı saptanmadı ( $p>0.05$ )

Tablo 4.8. Tolerans gelişimine prematüritenin etkisi

Prematürite	Birinci yıl tolerans gelişimi			İkinci yıl tolerans gelişimi			Üçüncü yıl tolerans gelişimi		
	Yok	Var		Yok	Var		Yok	Var	
Yok	38 %92.7	257 %92.4	$p>0.05$	22 %100	16 %84.2	$p>0.05$	13 %100	9 %100	$p>0.05$
Var	3 %7.3	21 %7.6		0 %0	3 %15.8		0 %0	0 %0	
<b>Toplam</b>	41	278		22	19		13	9	

#### 4.2.6. Anne Sütü Kullanma Süresi İle Tolerans İlişkisi

Birinci yıl tolerans gelişimi olan 278 (%87.1) hastanın 22'si (%7.9) 6 aydan daha kısa süre anne sütü alırken 256'si (%92.1) 6 ay ve daha fazla anne sütü almıştır. İkinci yıl tolerans gelişimi olan 19 hastanın 1'i (%5.3) 6 aydan daha kısa süre anne sütü alırken 18'i (%94.7) 6 ay ve daha fazla anne sütü almıştır. Üçüncü yıl tolerans gelişimi olan 9 hastanın 9'u (%100) 6 ay ve daha fazla anne sütü almıştır. Anne sütü kullanma süresi ve tolerans gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p >0.05$ ).

Tablo 4.9. Tolerans gelişimine anne sütü kullanma süresinin etkisi

Anne sütü Kullanma süresi	Birinci yıl tolerans gelişimi			İkinci yıl tolerans gelişimi			Üçüncü yıl tolerans gelişimi		
	Yok	Var		Yok	Var		Yok	Var	
< 6 ay	2 %4.9	22 %7.9	p>0.05	1 %4.5	1 %5.3	p>0.05	1 %7.7	0 %0	p>0.05
>= 6 ay	39 %95.1	256 %92.1		21 %95.5	18 %94.7		12 %92.3	9 %100	
Toplam	41	278		22	19		13	9	

#### 4.2.7. Ek Gıda Başlama Zamanına Göre Tolerans Gelişimi

Birinci yıl tolerans gelişimi olan 278 (%87.1) hastanın 191'i (%68.7) 4. aydan sonra ek gıda tüketmeye başlamış; 87'si (% 31.3) 4 aydan önce ek gıdaya geçmişlerdir. İkinci yıl tolerans gelişimi olan 19 hastanın tümü ve üçüncü yıl tolerans gelişimi olan 9 hastanın tümü 4. Aydan sonra ek gıdalara geçmişlerdir. Ek gıdaya başlama yaşı ile tolerans gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. (p>0.05).

Tablo 4.10 Tolerans gelişimine ek gıda başlama zamanının etkisi

Ek Gıdaya Başlama Zamanı	Birinci yıl tolerans gelişimi			İkinci yıl tolerans gelişimi			Üçüncü yıl tolerans gelişimi		
	Yok	Var		Yok	Var		Yok	Var	
< 4 ay	0 %0	9 %3.2	p>0.05	0 %0	0 %0	p>0.05	0 %0	0 %0	p>0.05
>= 4 ay	41 %100	269 %96.8		22 %100	19 %100		13 %100	9 %100	
Toplam	41	278		22	19		13	9	

#### 4.2.8. Total Ig E Yüksekliğine Göre Tolerans Gelişimi

Birinci yıl tolerans gelişimi olan (serum total Ig E seviyesi bakılan hastalar içinde 119 (%85) hastanın 62'sinde (%52.1) total Ig E değeri yaşa göre negatif saptandı (p>0.05). ikinci yıl tolerans gelişimi olan (serum total Ig E seviyesi bakılan hastalar içinde ) 9 hastanın 6'sında (%66.7) total Ig E

değeri yaşa göre negatif saptandı ( $p>0.05$ ). Üçüncü yıl tolerans gelişimi olan (serum total Ig E seviyesi bakılan hastalar içinde) 5 hastanın 3'ünde (%60) total Ig E değeri yaşa göre pozitif. 2'sinde (%40) negatif saptandı ( $p>0.05$ ).

Tablo 4.11 Tolerans gelişimine total Ig E yüksekliğinin etkisi

Total Ig E	Birinci yıl tolerans gelişimi			İkinci yıl tolerans gelişimi			Üçüncü yıl tolerans gelişimi		
	Yok	Var		Yok	Var		Yok	Var	
Negatif	14 %66.7	62 %52.1	$p>0.05$	8 %66.7	6 %66.7	$p>0.05$	6 %85.7	2 %40	$p>0.05$
Pozitif	7 %33.3	57 %47.9		4 %33.3	3 %33.3		1 %14.3	3 %60	
Toplam	21	119		12	9		7	5	

#### 4.2.9.Deri Testi Pozitifliğine Göre Tolerans Gelişimi

Birinci yıl tolerans gelişimi olan (deri testi yapılanlar içinde) 206 hastanın (% 88.4) 144 'ü (%69.9) deri testi negatif. 62'sinin (%30.1) deri testi pozitif ( $p=0.043$ ) ikinci yıl tolerans gelişimi olan (deri testi yapılanlar içinde) 14 hastanın 9 'u (%64.3) deri testi negatif. 5'inin (%35.7) deri testi pozitif ( $p>0.05$ ); üçüncü yılda ise 6 hastanın (%89.8) 4'ünün (% 66.7) deri testi pozitif ( $p>0.05$ ).

Tablo 4.12. Tolerans gelişimine deri testi sonuçlarının etkisi

Deri Testi	Birinci yıl tolerans gelişimi			İkinci yıl tolerans gelişimi			Üçüncü yıl tolerans gelişimi		
	Yok	Var		Yok	Var		Yok	Var	
Negatif	13 %48.1	144 %69.9	$p>0.05$	4 %30.8	9 %64.3	$p>0.05$	2 %28.6	2 %33.3	$p>0.05$
Pozitif	14 %51.9	62 %30.1		9 %69.2	5 %35.7		5 %71.4	4 %66.7	
Toplam	27	206		9	14		7	6	

#### 4.2.10.Spesifik Ig E Pozitifliğine Göre Tolerans Gelişimi

Birinci yıl tolerans gelişimi olan (deri testi yapılanlar içinde) 206 hastanın (% 88.4) 144 'ü (%69.9) deri testi negatif. 62'sinin (%30.1) deri testi pozitif ( $p=0.043$ ) ikinci yıl tolerans gelişimi olan (deri testi yapılanlar içinde) 14

hastanın 9 'u (%64.3) deri testi negatif. 5'inin (%35.7) deri testi pozitif (p>0.05); üçüncü yılda ise 6 hastanın (%89.8) 4'ünün (% 66.7) deri testi pozitif (p>0.05).

Tablo 4.13. Tolerans gelişiminde spesifik Ig E pozitifliğinin etkisi

Spesifik Ig E	Birinci yıl tolerans gelişimi		İkinci yıl tolerans gelişimi		Üçüncü yıl tolerans gelişimi	
	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var
Negatif	13 %48.1	144 %69.9	5 %41.7	8 %61.5	3 %60	2 %28.6
Pozitif	14 %51.9	62 %30.1	7 %58.3	5 %38.5	2 %40	5 %71.4
Toplam	27	206	12	13	5	7

Birinci yıl tolerans gelişimi olan (spesifik Ig E bakılan hastalar içinde) 278 hastanın 144 'ünde (%69.9) spesifik Ig E negatif. 62'sinde (%30.1) pozitif saptanmıştır. İkinci yılda 13 hastanın 8'inde (%61.5) spesifik Ig E negatifken 5'inde (%38.5) pozitif saptanmıştır. Üçüncü yılda tolerans gelişen ( spesifik Ig E bakılan hastalar içinde ) 7 hastanın 2'sinde (%28.6) spesifik Ig E pozitif saptanmıştır. Spesifik Ig E pozitifliği ile tolerans gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0.05) .

#### 4.2.11.Eozinofili Varlığına Göre Tolerans Gelişimi

Eozinofil değerlendirmesi yapılan hastalar arasında birinci yıl tolerans gelişimi olan 206 hastanın 144 'ünün eozinofili saptanmamış olup; ikinci yılda 13 hastadan 10 'unda (%76.9) negatif saptanmıştır. Üçüncü yılda tolerans gelişimi olmayan 8 hastanın 4'ünde (%50) eozinofili saptanmamıştır. Eozinofil yüksekliği ile tolerans gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 4.14. Tolerans gelişiminde eozinofili ilişkisi

Eozinofili	Birinci yıl tolerans gelişimi			İkinci yıl tolerans gelişimi			Üçüncü yıl tolerans gelişimi		
	Yok	Var		Yok	Var		Yok	Var	
Negatif	13 %48.1	144 %69.9	p>0.05	8 %57.1	10 %76.9	p>0.05	3 %50	4 %50	p>0.05
Pozitif	14 %51.9	62 %30.1		6 %42.9	3 %23.1		3 %50	4 %50	
Toplam	27	206		14	13		6	8	

#### 4.3.12.Tolerans gelişimine etki eden istatistiksel olarak anlamlı değişkenler: sigara kullanımına, immun mekanizma, alerjen sayısına ve tipine göre tolerans gelişimi

Çalışmamızda birinci yılda tolerans gelişimi olan 278(%87.7) hastanın 267'sinde (%96) annede sigara tüketimi yokken, 11'inde( %4 )sigara kullanımı saptandı (p<0.01) İkinci yılda tolerans gelişimi olan 19 hastanın 11'inde (%57.9) annede sigara tüketimi yokken . 8'inde(%42.1) sigara kullanımı saptandı (p>0.05). Üçüncü yılda tolerans gelişimi olan 9 hastanın 7'sinde(%77.8) annede sigara tüketimi yokken. 2'sinde(%22.2) sigara kullanımı saptandı (p>0.05) Çalışmamızda ilk yılda annenin sigara kullanımı ile besin alerjilerinde tolerans gelişimi arasında anlamlı fark saptanmıştır.

Birinci yılda tolerans gelişimi olan 278(%87.1) hastanın 199'u (%71.6) sını non Ig E,45'i (%16.2) mik. 34'ü(%12.2) Ig E aracili mekanizmalarla besin alerjisi tanısı almıştır (p <0.01). İkinci yılda tolerans gelişimi olan 19 hastanın 12'si (%63.2) sını non Ig E. 2si (%10.5) mik, 36'sı (%16.1) Ig E aracili mekanizmalarla besin alerjisi tanısı almıştır (p >0.05) Üçüncü yılda tolerans gelişimi olan 9 hastanın 3'ü (%33.3) non Ig E, 21'si(%11.1) mik, 5'i (%55.6) Ig E aracili mekanizmalarla besin alerjisi tanısı almıştır (p >0.05).

Birinci yıl sonunda tolerans gelişimi olan 278(%87.7) hastanın 225 'i (%91.1) tek besine karşı alerjik reaksiyon gösterirken; 53 'ünde (%19.1)i çoklu besine karşı alerjendir. Tek besine alerjen olanlar, çoklu besin alerjisi olan hastalara göre daha fazla tolerans geliştirmektedir bu durum istatistiksel olarak



anlamlıdır( $p<0.01$ ). İkinci yılda tolerans gelişimi olan 19 hastanın 19'u (%95.8) tek besin alerjisine sahipken; çoklu besin alerjisine sahip olan hasta yoktur ( $p<0.001$ ). Üçüncü yıl sonunda tolerans gelişimi olmayan 13 hastanın 12'si (%92.3) çoklu besine karşı alerjikken; 1'i (%7.7) çoklu besin alerjisine sahiptir ( $p>0.05$ ).

Tablo 4.15. Tolerans gelişimine etki eden istatistiksel olarak anlamlı değişkenler

		Birinci Yıl Tolerans Gelişimi		İkinci Yıl Tolerans Gelişimi		Üçüncü Yıl Tolerans Gelişimi				
		Yok	Var			Yok	Var	Yok	Var	
sigara kullanımı	Yok	28 %68.3	267 %96	<b>P&lt;0.01</b>	17 %77.3	11 %57.9	$p>0.05$	10 %76.9	7 %77.8	$p>0.05$
	Var	13 %31.7	11 %4		5 %22.7	8 %42.1		3 %23.1	2 %22.2	
immün mekanizma	Ige	14 %34.1	34 %12.5	<b>P&lt;0.01</b>	9 %40.9	5 %26.3	$p>0.05$	4 %30.8	5 %55.6	$p>0.05$
	NonIge	21 %51.2	199 %71.6		9 %40.9	12 %63.2		6 %46.2	3 %33.3	
	Miks	6 %14.6	45 %16.2		4 %18.2	2 %10.5		3 %23.2	1 %11.1	
alerjen sayısı	Çoklu Besin	19 %46.3	53 %19.1	<b>P&lt;0.01</b>	19 %86.4	0	<b>P&lt;0.01</b>	12 %92.3	7 %77.8	$p>0.05$
	Tekli Besin	22 %53.7	225 %80.9		3 %13.6	19 %100		1 %7.7	2 %22.2	
alerjen tipi	İnek Sütü	16 %39	209 %75.2	<b>P&lt;0.01</b>	0	16 %64.2	<b>P&lt;0.01</b>	0	0	$p>0.05$
	Yumurta	2 %4.9	15 %5.4		2 %9.1	1 %5.3		0	2 %22.7	
	Diğer	23 %56.1	54 %19.4		20 %90.9	2 %10.5		13 %100	7 %77.8	

Alerjen çeşitleri inek sütü, yumurta ve diğer olarak sınıflandığında; birinci yılda tolerans gelişimi olan 278 hastanın(%87.1) 209'u (%75.2) inek sütüne; 15'i (%5.4) yumurta. 54'ü(%19.4) diğer gıdalara alerji saptanmıştır ( $p<0.01$ ). İkinci yılda tolerans gelişen 19 hastanın 1'i(%5.3) yumurtaya alerjen saptandı ( $p<0.01$ ). Üçüncü yılda tolerans gelişimi olan 9 hastanın 2'si(%22.2) yumurtaya alerjendi ( $p= 0.544$ ).Besin alerjisi olan hastaların tolerans gelişimi inek sütü alerjisi olanlarda anlamlı olarak fazla saptanmıştır.

Tüm hastalar arasında 48 adet Ig E aracılı mekanizma ile alerji geliştiren hasta; laboratuvar verilerine göre değerlendirildiğinde; tolerans gelişimi

açısından Ig E aracılı alerjisi olan hastaların deri testi.total Ig E düzeyleri. spesifik Ig E ve eozinofili varlığı anlamlı saptanmamıştır( $p>0.05$ ) .

Üçüncü yılda tolerans gelişimi olmayan 13 (%4.07) hastanın özellikleri incelendiğinde 7'sinin (% 53.8) erkek. 6'sı (%46.2) kızdı.12'si (%92.3) kentsel bölgede yaşayan ve annesi sigara kullanımı 10'u (%76.9) sigara kullanmıyordu. 6'sı (%46.1) non Ig E aracılı olup 12 'si (%92.3) çoklu besin alerjisine sahip olarak bulunmuştur.

İmmünolojik mekanizmalara göre geliş mekanizmalarına göre non IgE aracılı yolla 220 hasta (%69.9). miks mekanizmalarla 51 hasta (%16). Ig E aracılı olarak 48 hasta (%15) demografik ve laboratuvar verilerine göre ayrı istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4.16. Ig E aracılı besin alerjilerinde istatistiksel olarak anlamlı olan değişkenler: sigara kullanımı. alerjen sayısı ve alerjen tipi

Ige Aracılı Besin Alerjisi Olan Hastalar		Birinci Yıl Tolerans Gelişimi			İkinci Yıl Tolerans Gelişimi			Üçüncü Yıl Tolerans Gelişimi		
		Yok	Var		Yok	Var		Yok	Var	
sigara kullanımı	Yok	9 %64.3	34 %100	<b>P&lt;0.05</b>	17 %77.3	11 %57.9	<b>P&lt;0.05</b>	10 %76.9	7 %77.8	<b>P&lt;0.05</b>
	Var	5 %35.7	0 %0		5 %22.7	8 %42.1		3 %23.1	2 %22.2	
alerjen sayısı	Çoklu Besin	7 %50	28 %82.4	<b>P&lt;0.05</b>	19 %86.4	0	<b>P&lt;0.05</b>	1 %16.7	23 %76.7	<b>P&lt;0.05</b>
	Tekli Besin	7 %50	6 %17.6		1 %20	28 %80		5 %83.3	7 %23.3	
alerjen tipi	İnek Sütü	3 %21.4	28 %82.4	<b>P&lt;0.05</b>	1 %20	27 %75	<b>P&lt;0.05</b>	1 %16.7	22 %73.3	<b>P&lt;0.05</b>
	Yumurta	3 %21.4	0 %0		0 %0	0 %0		0 %0	0 %0	
	Diğer	8 %57.1	6 %17.6		4 %80	9 %25		5 %83.3	8 %26.7	

Ig E aracılı besin alerjisi olan hastaların birinci. ikinci ve üçüncü yıl tolerans gelişimleri ile cinsiyet. ailede atopi varlığı. sosyal çevre. prematürite varlığı. anne sütü kullanma süresi. ek gıdaya başlama yaşı doktor tanılı ek alerjik hastalık varlığı. deri testi pozitifliği. total Ig E ve spesifik Ig E düzeyi ve eozinofili varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Ig E aracılı besin alerjisi olan hastalarda annenin sigara kullanmaması, tek besine karşı alerjik olması ve inek sütü alerjisine sahip olunması, tolerans gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklı saptanmıştır.

Non Ig E ve mik s aracılı besin alerjisi olan hastaların birinci, ikinci ve üçüncü yıl tolerans gelişimleri ile cinsiyet, ailede atopi varlığı, sosyal çevre, prematürite varlığı, anne sütü kullanma süresi, ek gıdaya başlama yaşı, doktor tanılı ek alerjik hastalık varlığı, alerjen sayısı ve tipi, deri testi pozitifliği, total Ig E ve spesifik Ig E düzeyi ve eozinofili varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tablo 4.17. Non Ig E aracılı besin alerjilerinde annede sigara kullanımı ile tolerans gelişimi arasındaki ilişki

Non Ig E aracılı besin alerjisi olan hastalar		Birinci yıl tolerans gelişimi			İkinci yıl tolerans gelişimi			Üçüncü yıl tolerans gelişimi		
		Yok	Var		Yok	Var		Yok	Var	
Sigara kullanımı	yok	14 %66.7	189 %95	$p<0.05$	5 %83.3	146 %96.7	P=0.2	3 %75	78 %94	P=0.2
	var	7 %33.3	10 %5		1 %16.7	5 %3.3		1 %25	5 %6	

Annede sigara kullanımı tolerans ile arasında anlamlı fark mik s aracılı besin alerjisi olan hastalarda sadece birinci yılda tolerans gelişimi arasındadır.

## 5.TARTIŞMA

Birçok Batı ülkesinde astım ve atopik dermatit, alerjik rinit gibi diğer atopik hastalıklar son 50-60 yılda artış göstermekte; topluma ve sağlık sistemlerine önemli bir yük oluşturmaktadır (107-111). Atopik hastalıkların artışı esnasında besin alerjisi sıklığının geçtiğimiz 10-20 yılda artış gösterdiği, bu durumun farklı pek çok risk faktörüne bağlı olduğu düşünülmektedir (112-116). Besin alerjisi prevalansı çalışmalarında cinsiyet dağılımı Rance ve ark. (117)'nin Fransa'da ilkökul çocuklarında yaptıkları çalışmada; erkeklerde %49.3 ve kızlarda %50.7; Rona ve ark. (118)'nin İngiltere ve İskoçya'da ilkökul çocuklarında yaptıkları çalışmada; erkeklerde %51.8 ve kızlarda %48.2; Dubakiene ve ark.'nin Litvanya'da 5–9 yaş ilkökul çocuklarındaki çalışmasında; erkeklerde %49.4 ve kızlarda % 50.6 olarak bildirildi. Erişkinlerde yapılan nüfus çalışmalarında cinsiyet dağılımı; Venter ve ark. (120)'nda erkek ve kadın %50, Bjornsson ve ark. (121)' nda erkek %48 ve kadın %52, Zuberbier ve ark. (122)'nda erkek %47.7 kadın %52.3 olarak bulundu. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak erkek olguların sayısı (%57.7) fazla bulundu.

Çalışmamızda hastaların medyan ilk semptom yaşı 3 (2-6) ay, anne sütü alma süresi 12 (9-17.25) ay ve ek gıda başlama yaşı 6 (5-6) ay olarak bulundu. Çalışmamızda hastaların çoğunda ilk semptom yaşı, ek besinin verilme yaşı ile uyumluydu.

Alerjik hastalıklarda genetik faktörler etiyolojide ilk sıralarda sorumlu tutulmaktadır. Anne-baba veya kardeş hikâyesi bildiren olgularda alerji riskini arttırmaktadır. Besin alerjisi saptanan olguların aile hikâyelerinde atopik dermatit., astım, rinokonjunktivit birliktelikleri sık görülmektedir (47,51,57,58,124). Çalışmaya alınan hastaların 127'sinin (%39.8) ailesinde atopi öyküsü literatürle uyumlu bulunmuştur.

Hastaların 72'sinde (%22.6) çoklu besin alerjisi mevcuttu. Yapılan bir kohort çalışmasında inek sütü alerjisi (İSA) tanısı konulan 39 hastanın %54'ünde diğer besinlere karşı alerji saptandığı bildirilmiştir (127). Skripak ve ark. (128) çalışmalarında İSA olan hastaların %91'inde birden fazla besine

karşı alerji olduğunu ve en sık %79 yumurta akı, %73 fıstık, %51 kabuklu kuruyemişler, %41 soya ve %36 buğday alerjisinin eşlik ettiğini bildirmiştir. Saarinen ve ark. (129) çalışmalarında İSA olan 118 çocuğu okul yaşına kadar izlemiş ve %52.6'sında çoklu besin alerjisi olduğunu bildirilmiştir. Aynı çalışmada çocukların %32'sinde yumurta akı, %51'inde fıstık alerjisi bildirilmiştir. Besin alerjisini sıklığı yaşa ve yaşanılan coğrafi bölgeye göre farklılık gösterebilmektedir. Bizim çalışmamızda literatür bilgileri ile uyumlu olarak çoklu besin alerjisi olan hastalarda en sık eşlik eden ikinci alerjen 23 (%28) hastada yumurta akı olup sırasıyla; 3 (%3.7) hastada fındık ve 1 (%1.2) hastada balık alerjisi olarak bulundu. Çalışmamızda çoklu besin alerjisi literatürde bildirilenden az oranda bulundu. Bu durum çalışmaya aldığımız hastaların yaşlarının küçük olmasına bağlı olabilir. Diğer besin alerjenleri ile karşılama sonrası bu oranın artabileceğini düşünmekteyiz.

Hastalar ek alerjik hastalık açısından değerlendirildiğinde; 101 (%31.3) hastada ek alerjik hastalık olup. 9'unda (%8.9) astım, 18'inde (%17.8) rinit ve 74'ünde (%73.3) atopik dermatit olduğu belirlendi. Skripak ve ark. (128). İSA olan hastaların %49'unda astım, %40'ında rinit ve %71'inde atopik dermatit olduğunu bildirmiştir. Santos ve ark. (130) İSA olan 139 çocuk ile yaptıkları çalışmada hastaların %32'sinde astım, %20'sinde rinokonjuktivit, %20'sinde atopik dermatit bildirmiştir. Prospektif olarak popülasyon tabanlı 6209 term yenidoğan ile yapılan bir çalışmada 118 çocuğa İSA tanısı konulmuş ve hastalar 8.6 yaşına kadar izlenmiş. Hastaların %25.8'inde astım, %52.6'sında rinokonjuktivit, %76.7'sinde atopik dermatit (129). Alerjik hastalıklar; genellikle alerjik yürüyüş olarak da tanımlanan kronolojik bir süreç içerisinde ortaya çıkmaktadırlar. Besin alerjisi olan çocuklar, erken dönemde atopik dermatit ve ilerleyen yıllarda astım. alerjik rinit gelişimi açısından risk taşımaktadır. Çalışmamızın sonuçları besin alerjisine en sık eşlik eden alerjik hastalığın erken dönemde atopik dermatit olduğunu desteklemektedir. Atopik dermatit olan çocuklarda %20-40 oranında besin alerjisi olduğunu bildirilmektedir (131).

Çalışmamızda besin alerjisi olan hastalarda en sık görülen semptom 223 (%69.9) hastada gastrointestinal (GİS) bulguları olup; sırasıyla 71 (%22.3) hastada cilt bulguları ve 20 (%6.3) hastada solunum sistemi bulgularıydı. GİS

bulguları olan 223 (%69.9) hastanın 72'sinde (22.6) mukuslu gayta, 61'inde (%19.1) kanlı gayta, 41'inde (%12.9) kanlı mukuslu gayta, 14'ünde (%4.6) kabızlık, 12'sinde (%3.6) kusma, 11'inde (%3.4) ishal, 10'unda (%3.1) karın ağrısı, 2'sinde (%0.6) kanlı kusma mevcuttu. Besin alerjileriyle ilgili çalışmalar incelendiğinde besin alerjisi bulgusu içinde en sık gözlenen bulgu deri reaksiyonları; ikinci sırada gastrointestinal şikayetler olarak gözlemlenmiş (143,18,21,133,134) olup literatürle uyumlu bulunmamıştır. Çalışmalarda diğer ülkelerde gastrointestinal semptomlar; Fransa'da Rance ve ark. %30.3 (13), İngiltere'de Rona ve ark. (132) İngiltere'de %49.3, Dubakine ve ark. (133) Litvaya'da %20.9, Steinke ve ark. (134) on Avrupa ülkesini kapsayan çalışmada %27.6 olarak bildirmişlerdir. Kristijansson ark. (135) da İzlanda ve İsveç'te deri reaksiyonlarından sonra ikinci sırada gastrointestinal sistem bulguları gözlemlendiğini saptamıştır.

Cilt bulguları olan 71 (%22.3) hasta incelendiğinde; 7 (%2.2) hastada ürtiker. 4 (%1.3) hastada anjioödem ve 60 (%18.8) hastada atopik dermatit olduğu belirlendi. Çocuklarda yapılan çalışmalarda; Rance ve ark. (117) cilt bulgularını %62.7. Rona ve ark. (118) kaşıntı ve kızarıklık semptomlarını %18.6. Dubakine ve ark. (119) kızarıklık semptomlarını %32.3 kaşıntı semptomlarını %18.8, Aardoom ve ark. (136) kaşıntı ve egzema semptomlarını %22.2 olarak bildirdiler.

Steinke ve ark. (137)'nin on Avrupa ülkesindeki çocuklarda yaptıkları çalışmalarda deri reaksiyonları; Avusturya'da %71.4, Belçika'da %68.9, Danimarka'da %63.6. Finlandiya'da %56.3. Almanya'da %77.3. Yunanistan'da %81.3, İtalya'da %65.6, Polonya'da %86.4, Slovenya'da %79.5 ve İsviçre'de %62.5 olarak bulundu.

Çalışmamızda bildirilen deri bulgularının sıklığı literatürle uyumlu bulunmamış olup GİS semptomlarıyla başvuran hastaların daha fazla olması; üçüncü basamak sağlık kuruluşu olarak hastanemize yönlendirilen hasta popülasyonu farklılığı ve gastroenteroloji polikliniğinden yönlendirilen vaka sayısına bağlanmıştır. Solunum sistemi bulguları olan 20 (%6.3) hastanın; 12'sinde (%3.8) rinit, 9'unda (%2.8) wheezing ve 8'inde (%2.5) öksürük olduğu

saptandı. Hastaların 5'inde (%1.6) alerjen olan besin tüketimi sonrası anafilaksi geliştiği belirlendi.

Hastalar besin alerjenlerine göre ayrıldıklarında en sık alerjen gıda inek sütü (%71.3), yumurta (%17.6), fıstık (%2.8), fındık (%2.04) olmakla beraber diğer gıdalar çilek, kakao, şeftali, buğday, soya, balık olarak saptanmıştır. Özdağlı ve ark. (21) ilköğretim okulu öğrencilerinde yaptığı çalışmasında en sık alerjenik gıdalar olarak sırasıyla çikolata (%31.8) ve cips (%26.9) saptanırken; bunu yumurta (%19.5) ve inek sütü (%3.1) takip etmiştir. Orhan ve ark (18) 6-9 yaş arasındaki çocuklarda yaptığı çalışmada en sık alerjenik gıda olarak sırasıyla kırmızı et (%31.8), inek sütü (%18.1), kakao (%18.1), tavuk yumurtası (%13.1) ve kivi (%13.6) rapor edilmiştir. Ancak yaşla birlikte alerjiye neden olan besinler değişiklik gösterir. Çalışmamızda besin alerjilerine en sık sorumlu olan besinlerin ülkemizde yapılmış olan diğer çalışmalardan farklı olmasını değerlendirilen yaş grubuyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Tüm ülkelerde en sık besin alerjisi etkeni olarak yumurta ve süt saptanmaktadır (1,11,133,134). Çocuk yaş grubunda besin alerjilerini değerlendiren diğer ülkelerde yapılmış olan çalışmalarda besin alerjilerinden en sık sorumlu besinler olarak Fransa'da sırasıyla deniz ürünleri (%15.5), inek sütü (%11.9) ve yumurta (%9.4) saptamıştır (13). Dubakiene ve ark. (133) Litvanya'da en sık sorumlu besinler olarak meyve (%24.6), inek sütü (%19.4) ve yumurtayı (%7.4) rapor etmiştir. Norveç'te en sık besin alerjisi nedeni besinler olarak sebzeler (%20.4) ve inek sütü (%11.6) saptamıştır (138). Kristijansson ve ark. (135) İzlanda ve İsveç'de besin alerjisinden en sık sorumlu besinler olarak inek sütü (sırasıyla %10.9 ve %5.2) ve yumurta (sırasıyla %3.1 ve %4) bildirmiştir. On Avrupa ülkesinde yürütülen çalışmada en sık sorumlu besinler olarak inek sütü (%38.5), meyveler (%29.5) ve yumurta (%19) rapor edilmiştir (134). Liu ve ark. (11) ABD'de 1-5 yaş arası çocuklarda sorumlu besinleri inek sütü (%22), yumurta (%13.9) olarak saptamıştır. Brugman ve ark. (139) Hollanda'da 4-15 yaş arası çocukları değerlendirdiğinde en sık sorumlu besinler olarak çikolata (%39), inek sütü (%22) ve domuz etini (%22) bulmuştur.

Diğer ülkelerle karşılaştırma yapıldığında sonuçlarımız İzlanda, İsveç, Norveç, diğer Avrupa ülkelerine ve ABD'ye benzerdi. Çalışmamızın sonuçları Fransa ve Hollanda'dan farklıdır. Bu farkın coğrafi, kültürel faktörler ve besleme alışkanlıkları ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürlerde reaksiyon gözlenen besinlere hastaların büyük çoğunluğunda ileriki yaşlarda tolerans geliştiği bildirilmektedir (140,141). Çalışmamızda birinci yıl tolerans 279 (%87.5) hastada görülürken, 40 (%12.5) hastada gelişmedi. İkinci yıl kontrolünde değerlendirilen 41 (%12.8) hastanın 22'sinde (%6.8) tolerans gelişimi varken, 19'unda (% 5.9) tolerans gelişimi görülmedi. Üçüncü yıl kontrolünde değerlendirilen 22 (% 6.9) hastanın 13'ünde (%4) tolerans gelişimi yokken; 9'unda(% 2.8) tolerans gelişimi görüldü. Shek ve ark (140) çalışmalarında yumurta alerjisi olan 66 çocuktan 28'inde ve inek sütü alerjisi olan 33 çocuktan 16'sında zamanla tolerans geliştiğini göstermiştir. Benzer olarak Dannaeus ve ark. (142) çalışmasında inek sütü alerjisi olan 12 çocuktan 4'ünde, yumurta alerjisi olan 55 çocuktan 20'sinde, balık alerjisi olan 32 çocuktan 5'inde tolerans geliştiğini ancak fıstık ve ağaç yemişi olan olguların hiçbirinde zamanla tolerans gelişmediğini bildirmiştir. Dias ve ark. (143) inek sütü tanısı almış olan 79 çocuğun retrospektif değerlendirmesinde hastaların takibinde 10 yaşına gelindiğinde %44'ünde inek sütü alerjisinin halen devam ettiği görülmüştür. İsveç'ten yapılan bir çalışmada yumurta alerjisi olan çocukların %50'sinin 3 yaşına kadar alerjilerinin geçtiği saptanmıştır.(144) İspanya'dan önemli bir çalışmada da benzer şekilde yumurta alerjisi olan çocukların %52'sinin 3 yaşında; %66'sının 5 yaşına kadar yumurtaya karşı tolerans geliştirdiği gösterilmiştir(145) Ancak daha sonra 2007 yılında Savage ve ark.(146) tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada 881 yumurta alerjili hastanın kayıtları incelenmiş ve yumurta alerjisine tolerans gelişiminin tahmin edilen ve bilinenden daha yavaş olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmanın verilerine göre 4 yaşında iken hastaların %4'ünün; 6 yaşında %12'sinin; 10 yaşında %37'sinin; 16 yaşında ise %68'inin yumurtaya tolerans geliştirdiğini saptamışlardır. Bu çalışmanın sonuçları yumurta alerjisinin önceden bilinenin aksine çoğunlukla okul çağında geçen bir besin alerjisi değil de ileriki yaşlarda da devam etme olasılığı yüksek olabilen



bir besin alerji şeklinde deđiřtiđi dűřűnűlműřtűr. Daha sonra Sicherer ve ark.(147) yumurta alerjili hastalarda prognozu deđerlendirmek üzere çok merkezli gűzlemsel bir çalıřma yapmıř ve tolerans yařının Savage ve arkadaşlarının űne sűrdűđű kadar yűksek olmayabileceđini gűstermiřlerdir. Tolerans geliřimi yařlarının ortaya konulduđu çalıřmaların sonuçlarındaki bu farklılıklar; çalıřılan popűlasyonun genetik ve fenotipik űzellikleri, çalıřmaya dahil edilme kriterleri gibi çok deđerlik faktűrlerden etkileniyor gibi gűrűnmektedir.

Birinci yılda tolerans geliřimi olan 319 hastanın 158'i (%85.9) erkek. 120 'si (%88.9) u kız( $p=0.531$ ); ikinci yılda tolerans geliřimi olan 19 hastanın 14'ű (%74.7) erkek. 5 'i (%26.3) kız( $p= 0.345$ ); űűncű yılda tolerans geliřimi olan 9 hastanın 5'i (%55.6) erkek.4 'ű (%44.4) kız olarak ( $p>0.05$ ) saptanmıř olup..iki grup arasında cinsiyet dađılımı açısından farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). Santos ve ark. (134) 2 yařından űnce tolerans geliřen hastaların %57.9'unun. 2 yařından sonra tolerans geliřen hastaların %48.8'inin erkek olduđunu bildirmiřtir. IgE aracılı İSA olan hastalar ile yapılan bir çalıřmada tolerans geliřen hastaların %48'i, persistan İSA olan hastaların ise %52'sinin erkek olduđu bildirilmiřtir (148). Çalıřmamızda literatűr ile uyumlu olarak cinsiyet dađılımının tolerans geliřen ve persistan İSA olan hastalarda farklılık gűstermediđi bulundu. Cinsiyetin dađılımının tolerans geliřimi űzerine etkisinin olmadıđını dűřűnmekteyiz.

Tedavinin birinci yılında tolerans geliřimi olan 278 (%87.1) hastanın 172 'sinin (%89.6) ailesinde atopi űykűsű yokken; 106 (%82.5) hastada atopi vardır( $p=0.153$ ). İkinici yılda ailede atopi űykűsű olmayan 20 hastanın; 9'inde (%45) tolerans geliřimi varken. 11 (%55) hastada tolerans geliřimi yoktur( $p>0.05$ ). űűncű yılda tolerans geliřimi olan dokuz hastanın 2'sinde (%22.2) ailede atopi yokken 7'sinde(%77.8) ailede atopi űykűsű vardır( $P=0.08$ ). İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Suh ve ark. (150) atopik dermatit ve İSA olan hastalarda ailde atopi űykűsűnűn persistan İSA için űnemli bir risk faktűrű olduđunu bildirmiřtir. Yapılan bařka bir çalıřmada 2 yař altında tolerans geliřen çocukların %15.8' inin. İSA devam eden çocukların ise %48.8'inin ailesinde atopi űykűsű olduđu bildirilmiřtir (130). Dias ve ark. (151)

2 yaş üstü persistan İSA olan 79 çocuk ile yaptıkları çalışmada; hastaların %53'ünün ailesinde atopi öyküsü olduğunu ve ailede atopi öyküsünün persistan İSA için risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Karşıt olarak Goldberg ve ark. (149) ailede atopi öyküsünün İSA olan çocuklar ile kontrol grubu arasında farklılık göstermediğini bildirmiştir. Aynı çalışmada ailelerin bildirdiği atopi öyküsünün yanıtıcı olabileceği ve çocuklarda persistan İSA'yı tahmin etmede yetersiz olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ailede atopi öyküsü açısından tolerans gelişen ve persistan İSA olan hastalar arasında farklılık bulunmadı. Literatürde farklı sonuçlar bildirilmekte birlikte, doktor tarafından tanı konulan gerçek atopinin araştırılmasının daha doğru olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ek gıdaya başlama yaşı 4 aydan önce; 4 ay ve sonra başlamak olarak gruplandırılmış olup tolerans gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Pasif sigara içiciliğinin astım semptomları için iyi bilinen risk faktörü olduğu bilinmesine karşın besin alerjisi riskini artırıp artırmadığına dair bilgi yoktur (135.152.153). Gebelikte sigara içiminin alerjik hastalık prevalansını artırdığını bildiren yayınlar vardır (155.156). Alerjik hastalıklardan primer korunmada gebelikte sigara maruziyetinden kaçınma esas olarak önerilmektedir (154). Çalışmamızda birinci yılda tolerans gelişimi olan 278 (%87.7) hastanın 267'sinde (%96) annede sigara tüketimi yokken, 11'inde (%4) sigara kullanımı saptandı ( $p<0.01$ ) İkinci yılda tolerans gelişimi olan 19 hastanın 11'inde (%57.9) annede sigara tüketimi yokken, 8'inde (%42.1) sigara kullanımı saptandı ( $p>0.05$ ). Üçüncü yılda tolerans gelişimi olan 9 hastanın 7'sinde (%77.8) annede sigara tüketimi yokken, 2'sinde (%22.2) sigara kullanımı saptandı ( $p>0.05$ ) Çalışmamızda ilk yılda annenin sigara kullanımı ile besin alerjilerinde tolerans gelişimi arasında anlamlı fark saptanmıştır.

Birinci yılda tolerans gelişimi olan 278 (%87.1) hastanın 189'unda (%68) ek alerjik hastalığı olan olmamakla birlikte 66'sında (% 23.7) eşlik eden alerjik hastalık atopik dermatitken; 16'sında (%5.8) alerjik rinit, 7'sinde (%2.5) astım eşlik etmektedir ( $p>0.05$ ). İkinci yılda tolerans gelişimi olan 223 (%92.9) hastanın 152 sinin ek alerjik hastalığı yokken 51'inin (%22.9) atopik dermatit,

12 'sine (% 5.4) alerjik rinit, 8'ine (% 3.6) astım eşlik etmektedir( $p>0.05$ ) . Üçüncü yılda tolerans gelişimi olan 134 (%89.9) hastanın 87' sinin ek alerjik hastalığı yokken 32'sinin (%23.9) atopik dermatit, 9 'unun (% 6.7) alerjik rinit. 6'sının (% 4.5) astım eşlik etmektedir ( $p>0.05$ ) . Her üç yıl için de istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber ek hastalığı olanların daha az tolerans gelişimi olması klinik olarak anlamlıdır. Eigenmann ve ark. (159) atopik dermatit değerlendirilmesi için sevk edilen 63 çocuk besin alerjisi yönünden değerlendirdiğinde çocukların %37' sinde Ig E aracılı besin alerjisi saptamışlardır. Atopik dermatit görülen vakaların uzun süreli izlemlerinde başta besin reaksiyonları olmak üzere diğer alerjik hastalıkların görülme sıklığında artış bildirilmektedir (2,143,157,158,160-162). Dias ve ark (143)'nın inek sütü alerjisi tanısı ile takip ettikleri çocukların %30'unda egzema. %52'sinde astım ve %35'inde rinokonjüktivit geliştirdiği görülmüştür.

Birinci yılda tolerans gelişimi olan 278 (%87.1) hastanın 199'u (%71.6) sını non Ig E. 45'i (%16.2) miks, 34'ü (%12.2) Ig E aracılı mekanizmalarla besin alerjisi tanısı almıştır ( $p = 0.003$ ). İkinci yılda tolerans gelişimi olan 19 hastanın 12'si (%63.2 ) sını non Ig E, 2'si (%10.5) miks, 36'sı (%16.1) Ig E aracılı mekanizmalarla besin alerjisi tanısı almıştır ( $p = 0.392$ ) Üçüncü yılda tolerans gelişimi olan 9 hastanın 3'ü (%33.3 ) non Ig E, 21'si (%11.1) miks, 5'i (%55.6) Ig E aracılı mekanizmalarla besin alerjisi tanısı almıştır ( $p = 0.615$ ) . Saarinen KM ve ark. yaptığı bir çalışmada non-Ig E olanların İSA'ı. Ig E aracılı olanlara göre daha erken tolerans geliştiği gösterilmiştir. Bu çalışmada Ig E negatif grubun tamamı beş yaşında tolerans geliştirirken. Ig E pozitif grubun ise sadece %74'u tolerans geliştirmiştir. Aynı çalışmada Ig E pozitif hastaların 8.6 yaşında halen %15'i İSA hastası olarak devam ettiği bildirilmiştir (102). Çalışmamızda benzer olarak tolerans gelişimin non Ig E mekanizma aracılı besin alerjilerinde daha sık olduğunu saptadık.

Birinci yıl sonunda tolerans gelişimi olan 278 (%87.7) hastanın 225 'i (%91.1) tek besine karşı alerjik reaksiyon gösterirken; 53 'ünde (%19.1)i çoklu besine karşı alerjendir. Tek besine alerjen olanlar. çoklu besin alerjisi olan hastalara göre daha fazla tolerans geliştirmektedir bu durum istatistiksel olarak

anlamlıdır( $p=0.000437$ ) .ikinci yılda tolerans gelişimi olan 223 (%92.9) hastanın 181 'i (% 95.8) tek besin alerjisine sahipken; 42'si (%18.8) çoklu besin alerjisine sahiptir ( $p=0.03$ ). Üçüncü yıl sonunda tolerans gelişimi olmayan 15(%10.1) hastanın 6 'si (%40) tek besine karşı alerjikken ; 9'u (%60) çoklu besin alerjisine sahiptir ( $p= 0.01$ ). Çoklu besin alerjisi. tolerans gelişen hastaların %35'inde. İSA devam eden hastaların %15.4'inde mevcuttu ( $p=0.299$ ). Yapılan bir çalışmada 4 yaşa gelindiğinde. tolerans gelişen hastaların %18'inde diğer besinlere karşı alerji olduğu ve çoklu besin alerjisinin tolerans gelişimi üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir (128). Santos ve ark. (130) 2 yaş altında tolerans gelişen hastaların %3.5'inde. 2 yaş üstünde persistan İSA olan hastaların %30.5'inde çoklu besin alerjisi olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada başka besinlere karşı alerji varlığı persistan İSA için risk faktörü olarak bildirilmiştir. Literatürde farklı sonuçlar bildirilmekle birlikte bizim çalışmamızda çoklu besin alerjisinin tolerans gelişimi üzerine etkisinin olmadığı bulundu. Çalışmamızda çoklu besin alerjisinin tolerans gelişimi üzerine etkisinin ilerleyen takip sürelerinde hastaların diğer besin alerjenleri ile karşılaşma sonrası değişebileceğini düşünmekteyiz.

Birinci yıl tolerans gelişimi olan 278 (%87.1) hastanın 22'si (%7.9) 6 aydan daha kısa süre anne sütü alırken 256'si (%92.1) 6 ay ve daha fazla anne sütü almıştır. İkinci yıl tolerans gelişimi olan 19 hastanın 1'i (%5.3) 6 aydan daha kısa süre anne sütü alırken 18'i (%94.7) 6 ay ve daha fazla anne sütü almıştır. Üçüncü yıl tolerans gelişimi olan 9 hastanın 9'u (%100) 6 ay ve daha fazla anne sütü almıştır. Anne sütü kullanma süresi ve tolerans gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Vanto ve ark. (163) persistan İSA olan hastaların anne sütü alma süresinin, tolerans gelişen hastalardan daha uzun olduğunu bildirilmiş ve bu durum anne sütündeki hücrel sitokin ve diğer bileşiklerin persistan İSA ile ilişkili olabileceği şeklinde açıklanmıştır. Suh ve ark. (150) anne sütü alma süresinin tolerans gelişen hastalarda  $9.7\pm 5.3$  ay, persistan İSA olan hastalarda  $9.5\pm 4.2$  ay olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada anne sütü alma süresinin tolerans gelişimi üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir. Literatürde benzer olarak

bizim çalışmamızda anne sütü alma süresüyle tolerans gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır.

Birinci yıl tolerans gelişimi olan 278 (% 87.1) hastanın 191'i (%68.7) 4.aydan sonra ek gıda tüketmeye başlamış; 87'si (% 31.3) 4 aydan önce ek gıdaya geçmişlerdir. İkinci yıl tolerans gelişimi olan 19 hastanın tümü ve üçüncü yıl tolerans gelişimi olan 9 hastanın tümü 4. Aydan sonra ek gıdalara geçmişlerdir. Ek gıdaya başlama yaşı ile tolerans gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. ( $p>0.05$ ).

2008 yılı öncesine kadar ailesinde atopi olan alerjik hastalık riski yüksek çocuklar için ek gıdalar ilk altı ay verilmemeli. Süt ve süt ürünleri 12. aya. yumurta 24. aya. Fıstık, fındık, balık ve deniz ürünleri 36.aya kadar ertelenmesi önerilmekteydi. Ancak 2008'den bu yana ESPGHAN ve American Academy of Pediatrics (AAP) tamamlayıcı gıdalara 4-6 ay arası başlanması gerektiğini önerdiler (164,165)

Daha önceki veriler Fergusson ve arkadaşlarının 1990'da yayınlanan. 1650 bebeğin 10 yıl boyunca yıllık anketlerle takip edilerek yapıldığı bir çalışmanın erken sonuçlarına dayanmaktaydı. 4 aylıkken başlanan 4 farklı katı gıdanın özellikle de alerjik hastalık açısından riskli bebeklerde artmış egzema riskini göstermiştir.

Yapılan gözlemsel çalışmalar; alerjik hastalık riskli bebeklere ve erken alerjik hastalık bulgusu olan bebekler daha uzun süre anne sütüyle beslenip, tamamlayıcı gıdaların geciktirilmesi alerjik hastalık riskinde artış ile ilişkilendirildi. Yaklaşık 10 yıl kadar önce Almanya'da yapılan bir kohort çalışmada Zutavern ve arkadaşları 'ters nedensellik' fenomeninin tanımlamışlardır.

Hayatının ilk 4 ayında egzema semptomları olan bebeklerin süt. süt ürünleri ve yumurta ile tanışmaları geciktirilmiş, bu durumun katı gıda ile erken tanıştırılan bebeklerde doktor tanılı egzema riskini belirgin azalttığı gösterilmiştir (166). Deri bulguları olan çocuklar dışlandığında; katı beslenmeye

5-6 ay arası geçenler için egzema ve sonraki alerjik hastalıklar için artık risk faktörü olmadığı belirlendi. Bu verilere dayanarak ve ter nedensellik düşünülerek pek çok yayın ve hem ESPGHAN hem de APA; tamamlayıcı beslenmeye 17 ile 26 haftalar arasında başlanması önerilmiştir. Potansiyel alerjik gıdalardan kaçınmanın ya da başlamayı geciktirmenin, alerjik riskleri ne olursa olsun bebeklerin alerjik hastalık riskini azaltmadığı sonucuna varılmıştır.

2008 'de yayınlanan bu iki çalışmaya rağmen ek gıdaya başlamanın geciktirilmesi önerileri devam etmekteydi. Bu tartışmayı PASTURE / EFRAIM ve DIPP çalışmalarının sonuçları yayınlandı. Sonuçlar, tamamlayıcı beslenmeye 4. Ayda başlamanın alerjiden koruyucu olduğunu kanıtlar nitelikte bulunmuştur. DIPP kohortunda; Finlandiya 'da birbirinden farklı üç bölgede 1994 de beri doğan HLA duyarlı tip 1 Diabetes Mellitus'lu çocuklara yaşlarına uygun olarak 3.. 4.. 6 ve 12. Aylarda diyetleriyle ilgili anket yapılarak çocukluk çağında astım ve alerjik hastalık gelişimi araştırmışlardır (168.169). Nwaru ve arkadaşları, katı gıdalarla (buğday, Çavdar, yulaf ve diğer tahıllar) tanışmanın geciktirilmesinin hayatın ilk 6 ayındaki e3gzemayla ilişkili olduğunu ve bunun ters nedensellikte ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Tahıllarla tanışmanın 5-5.5 ay arasında, yumurta ve balıkla tanışmanın 8-9 aydan önce olmasının daha geç başlamaya kıyasla astım ve alerjik rinit riskini azalttığını saptamışlardır (168). Belirli gıdaları geciktirmek ya da potansiyel alerjen olan balık, yumurta gibi gıdaları diyetten çıkarmanın alerji riski olan ya da olmayan bebeklerde alerji riskini azalttığını belirtmişlerdir (167). Çocuklarda yapılan çalışmalar; temel besin maddelerinde (süt, yumurta, balık, sebze ve meyveler) reaksiyon olduğunu göstermekle birlikte bazı çalışmalar çikolata ve katkı maddeli yiyeceklere karşı oluşan besin reaksiyonlarının yükselişte olduğunu bildirmektedir (118.119.137.173.177). Genel nüfus çalışmalarında benzer sonuçlara görülmektedir (170.174.175.176.178).

Alerjen çeşitleri inek sütü, yumurta ve diğer olarak sınıflandığında; birinci yılda tolerans gelişimi olan 278 hastanın (%87.1) 209'u (%75.2) inek sütüne; 15 'i (%5.4) yumurta. 54'ü (%19.4) diğer gıdalara alerji saptanmıştır (p<0.01). İkinci yılda tolerans gelişen 19 hastanın 1'i (%5.3) yumurtaya alerjen

saptandı ( $p < 0.01$ ). Üçüncü yılda tolerans gelişimi olan 9 hastanın 2'si (%22.2) yumurtaya alerjendi ( $p = 0.544$ ). Besin alerjisi olan hastaların tolerans gelişimi inek sütü alerjisi olanlarda anlamlı olarak fazla saptanmıştır. Besin alerjisi olan hastaların tolerans gelişimi inek sütü alerjisi olanlarda anlamlı olarak fazla saptanmıştır.

Skripak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada persistan İSA'ne sahip olanlar hayatlarının ilk iki yılında inek sütüne karşı duyarlılık geliştirenlere göre daha yüksek süt spesifik Ig E düzeyleri olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada 0-23 ay da İSA'yi düzelen hastaların süt spesifik Ig E oranları 1.8 kU/L. İSA'ine karşı duyarlılıkları devam eden grupta bu oran 19.0 kU/L olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada Ig E pik düzeyi ile prognoz arasında bağlantı saptanmış olup; Ig E düzeyi 5 kU/l nin altında olan çocuklar en iyi prognoza sahipken. 20 kU/l üzerinde olan çocukların prognoz daha kötü olduğu bildirilmiştir (104). Hidvegi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İSA tanılı 50 hastanın total Ig E. süt spesifik Ig E yine aynı çalışmada alfa-casein. BSA. Blactoglobulin gibi farklı inek sütü proteinlerine karşı oluşan Ig A ve Ig G turu antikorların tespiti yapılmış. İSA'si olan grupta ortalama süt spesifik Ig E oranı 0.51kU/L (0.13-1.99) kontrol grubuna göre önemli ölçüde 0.35 kU/L (0.2-0.6) yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada bakılan total Ig E düzeyi 11 kU/L (0.8-21.2) kontrol grubuna göre 4.3 kU/L (0.7-26.1) oldukça yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda total Ig E ve serum süt spesifik Ig E arasında yakın korelasyon olduğu, total Ig E yüksekliğinin hastalığın uzun süreli seyrini gösterebileceğini ve İSA'ne karşı tolerans gelişiminin spesifik Ig E antikorlarında düşüş ile birlikte olduğu belirtilmiştir (106). Farklı bir çalışmada Santos ve ark tarafından Portekiz'de İSA'li bir grup üzerinde yapılan retrospektif çalışmada 1997-2006 yılları arasında İSA tanısı konan hastalar Çocuk Alerji Polikliniğinde takip edilmiştir. Bu çalışmada 2 yaşına kadar tolerans gelişen hasta grubu ile 2 yaşından sonra tolerans gelişen veya çalışma sonuna kadar tolerans kazanamayan grup karşılaştırılmış. (Çalışmaya ilk 2 yaş içerisinde tolerans kazanmayan hastalar alınmamış). Çalışma sonucunda deri testi şiddeti ve süt spesifik Ig E yüksekliği tolerans gelişimini olumsuz etkileyen faktörler olduğu bildirilmiştir (179). Çalışmamızda

birinci yıl tolerans gelişimi olan (spesifik Ig E bakılan hastalar içinde) 278 hastanın 144 'ünde (%69.9) spesifik Ig E negatif, 62'sinde (%30.1) pozitif saptanmıştır. İkinci yılda 13 hastanın 8'inde (%61.5) spesifik Ig E negatifken 5'inde (%38.5) pozitif saptanmıştır. Üçüncü yılda tolerans gelişen (spesifik Ig E bakılan hastalar içinde) 7 hastanın 2'sinde (%28.6) spesifik Ig E pozitif saptanmıştır. Spesifik Ig E pozitifliği ile tolerans gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Pesonen ve arkadaşlarının yaptığı doğum kohort çalışmasında kord kanında Ig E yüksekliği olanlarda besin alerjisi varlığı anlamlı derecede yüksek saptanmış (180). Suh J. ve ark. yaptığı çalışmada doğumdan sonraki ilk 24 ay içerisinde peak total Ig E seviyesi tolerans gelişimi üzerine olumsuz etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (181). Bizim çalışmamızda, birinci yıl tolerans gelişimi olan (serum total Ig E seviyesi bakılan hastalar içinde) 119 (%85) hastanın 62'sinde (%52.1) total IgE değeri yaşa göre negatif saptandı ( $p>0.05$ ). İkinci yıl tolerans gelişimi olan (serum total Ig E seviyesi bakılan hastalar içinde) 9 hastanın 6'sında (%66.7) total Ig E değeri yaşa göre negatif saptandı ( $p>0.05$ ). Üçüncü yıl tolerans gelişimi olan (serum total Ig E seviyesi bakılan hastalar içinde) 5 hastanın 3'ünde (%60) total Ig E değeri yaşa göre pozitif. 2'sinde (%40) negatif saptandı ( $p>0.05$ ). Bizim çalışmamızda, total Ig E yüksekliğinin İSA klinik seyri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Prik testinde oluşan endürasyon çapı genişliği ( $\geq 5$  mm) değerlendirildiğinde; birinci yıl tolerans gelişimi olan (deri testi yapılanlar içinde) 206 hastanın (%88.4) 144 'ü (%69.9) deri testi negatif. 62'sinin (%30.1) deri testi pozitif ( $p=0.043$ ) ikinci yıl tolerans gelişimi olan (deri testi yapılanlar içinde) 14 hastanın 9 'u (%64.3) deri testi negatif, 5'inin (%35.7) deri testi pozitif ( $p>0.05$ ); üçüncü yılda ise 6 hastanın (%89.8) 4'ünün (% 66.7) deri testi pozitif ( $p>0.05$ ) Saarinen ve ark. (129) prik testinde oluşan endürasyon çapı genişliğinin tolerans gelişimini olumsuz etkilediğini bildirmiştir. Santos ve ark. (130) prik testinde oluşan endürasyon çapının  $>10$  mm olmasının azalmış tolerans ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Yapılan bir çalışmada prik testinde oluşan endürasyon çapı  $<5$  mm olmasının tolerans gelişimi ile ilişkili olduğu



bildirilmiştir. Elizur A. ve ark. (148) kohort çalışmasında prik testinde oluşan endürasyon çapının >6 mm olmasının persistan İSA için risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Taze süt ile yapılan prik testinde oluşan endürasyon çapının büyük olmasının persistan İSA ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (182). Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda prik testinde oluşan endürasyon çapının, persistan İSA olan hastalarda daha büyük olduğu bulundu. Çalışmamızda deri prik testinin tolerans gelişimine etkili olarak saptanmamasında hasta grubunda non IgE aracılı klinik bulguların daha sık görülmüş olmasının etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Eozinofil değerlendirmesi yapılan hastalar arasında birinci yıl tolerans gelişimi olan 206 hastanın 144 'ünün eozinofili saptanmamış olup; ikinci yılda 13 hastadan 10 'unda (%76.9) negatif saptanmıştır. Üçüncü yılda tolerans gelişimi olmayan 8 hastanın 4'ünde (%50) eozinofili saptanmamıştır. Eozinofil yüksekliği ile tolerans gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Component resolved diagnostics (CRD) (komponente dayalı teşhis) ile gıda alerjisi tanılarının iyileştirdiği gösterilmiştir. Gıda alerjilerinin alt fraksiyonlarına karşı spesifik Ig E değerlendirilmesi; örneğin yer fıstığı alerjisinde ARA H2 'ye bakılmasının duyarlılığı ve özgüllüğü sadece spesifik Ig E 'ye bakılmasından daha yüksektir. Aynı şekilde alerjinin persiste etmesi ya da tolerans gelişimin öngörmede de önemli rol oynayabilir. İzole inek sütü protein alerjisinde kazein ve laktalbumin; iyi prognostik belirteçler olduğu gösterilmiş olup etkinlikleri süt spesifik Ig E ile karşılaştırılabilir ancak sağlayacağı ek miktarda fayda karşılığında artan laboratuvar masrafları nedeniyle günlük rutinde önerilmemektedir (183,184). Persistan yumurta alerjisi olan çocuklar içinde majör alerjen olan ovomukoid, yararlı olabilir. Kalıcı yumurta alerjisi olan çocukların ovomukoid spesifik Ig E düzeylerinin geçici yumurta alerjisi olanlara göre daha yüksek konsantrasyonlara sahiptir (185,186). Biz hastanemizde bu parametreye bakılmadığından laboratuvar değerlerinde anlamlı fark bulamadığımız düşünmekteyiz.

## 6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Hastalar cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde. 184'ü (%57.7) erkek. 135'i (%42.3) kızdı. Hastaların medyan ilk semptom yaşı 3 (2-6) ay. anne sütü alma süresi 12 (9-17.25) ay ve ek gıda başlama yaşı 6 (5-6) ay olarak bulundu.
2. Çalışmaya alınan hastaların 127'sinin (%39.8) ailesinde atopi öyküsü olduğu belirlendi. Hastaların 72'sinde (%22.6) çoklu besin alerjisi mevcuttu.
3. Hastalar doktor tanıli ek alerjik hastalık açısından değerlendirildiğinde. 101 (%31.3) hastada ek alerjik hastalık olup. 9'unda (%8.9) astım. 18'inde (%17.8) rinit ve 74'ünde (%73.3) atopik dermatit olduğu belirlendi.
4. Hastaların 295 (%92.5) 'inde prematürite öyküsü yokken; 24 (%7.5) 'ında prematürite öyküsü mevcuttu.
5. Besin alerjisi tanısıyla takip edilen hastalar immünolojik mekanizmalara göre geliş mekanizmalarına göre non IgE aracılı yolla 220 hasta (%69.9). miks mekanizmalarla 51 hasta (%16). 48 hasta (%15) olarak saptanmıştır
6. Besin alerjisi olan hastalarda en sık görülen semptom 223 (%69.9) hastada GİS bulguları olup (p=0.054). sırasıyla 71 (%22.3) hastada cilt bulguları ve 20 (%6.3 ) hastada solunum sistemi bulgularıydı.
7. GİS bulguları olan 223 (%69.9) hastanın 72'sinde (%32.28) mukuslu gayta. 61'inde (%27.35) kanlı gayta. 41'inde (%18.3) kanlı mukuslu gayta. 14'ünde (%6.27) kabızlık. 12'sinde (%5.38) kusma. 11'inde (%4.93) ishal. 10'unda (%4.93) karın ağrısı. 2'sinde (%0.9) kanlı kusma mevcuttu.
8. Cilt bulguları olan 71 (%22.3) hasta incelendiğinde. 7 (%9.9) hastada ürtiker. 4 (%5.6) hastada anjioödem ve 60 (%84.5) hastada atopik dermatit olduğu belirlendi. Solunum sistemi bulguları olan 20 (%6.3) hastanın. 3'ünde (%15) rinit. 9'unda (%45) wheezing ve 8'inde (%40) öksürük olduğu saptandı. Hastaların 5'inde (%1.6) allerjen olan besin tüketimi sonrası anafilaksi geliştiği belirlendi.
9. Endürasyon çapına göre prik testinin tanısal doğruluğu  $\geq 5$  mm olarak kabul edildi. Hastaların prik test sonuçları incelendiğinde; prik test yapılan 233 (%73.3) hastanın 76'sında (%23.8) pozitif. 157 (%49.2) hastada negatif olarak bulundu.

10. Hastaların spesifik immunglobulin düzeylerinin prediktif değerleri. Hastanemizde üç yıllık dönemlerde farklı kitlerle çalışıldığından hesaplanamadı. Spesifik immunglobulin değerlendirmesi yapılan 140 hastanın (%43.9) 64'ü (%20.1) pozitif. 76'sında (%23.8) negatif saptandı.

11. Total Ig E düzeyi bakılan 140 (%43.9) hastanın 76'sının (%23.8) i negatif; 64'ü (%24.1) i pozitif saptanmıştır(p=0.318).

12. Hastalar besin alerjenlerine göre ayrıldıklarında en sık alerjen gıda inek sütü (%71.3), yumurta (%17.6), fıstık (2.8), fındık (%2.04) olmakla beraber diğer gıdalar çilek, kakao, şeftali, buğday, soya, balık olarak saptanmıştır.

13. Birinci yıl tolerans 279 (%87.5) hastada görülürken; 40(%12.5) hastada gelişmedi. İkinci yıl kontrolünde değerlendirilen 41 (%12.8) hastanın 22'sinde (%6.8) tolerans gelişimi yokken; 19'unda (% 5.9) tolerans gelişimi görüldü. Üçüncü yıl kontrolünde değerlendirilen 22 (%6.9) hastanın 13'ünde (%4) tolerans gelişimi yokken; 9'unda (% 2.8) tolerans gelişimi görüldü.

14. Birinci yılda tolerans gelişimi olan 319 hastanın 158'i (%85.9) erkek, 120'si (%88.9) kız (p>0.05); ikinci yılda tolerans gelişimi olan 19 hastanın 14'ü (%74.7) erkek. 5 'i (%26.3) kız (p>0.05); üçüncü yılda tolerans gelişimi olan 9 hastanın 5'i (%55.6) erkek,4 'ü (%44.4) kız olarak (p>0.05) saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

15. Tedavinin birinci yılında tolerans gelişimi olan 278 (%87.1) hastanın 172 'sinin (%89.6) ailesinde atopi öyküsü yokken; 106 (%82.5) hastada atopi vardır(p=0.153). İkinci yılda ailede atopi öyküsü olmayan 20 hastanın; 9'inde (%45) tolerans gelişimi varken. 11 (%55) hastada tolerans gelişimi yoktur (p=1). Üçüncü yılda tolerans gelişimi olan 9 hastanın 2'sinde (%22.2) ailede atopi yokken 7'sinde (%77.8) ailede atopi öyküsü vardır(p>0.05). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

16. Sosyal çevre olarak kırsal bölgede yaşayan 105 hastanın 97'sinde (%34.9) tolerans gelişimi varken 8'inde (%19.5) da tolerans gelişimi saptanmamıştır(p>0.05). İkinci yıl sonunda tolerans gelişimi olamayan 22 hastanın 17'si (%77.3) kentsel bölgede yaşarken, 5'i (%3.5) kırsal bölgede yaşamaktadır(p>0.05). Üçüncü yılda 9 hastada tolerans gelişimi varken, 13 hastada tolerans gelişmedi. Tolerans gelişimi olmayan hastaların 1 'i (%7.7)

kırsal bölgede; 12'si (%92.3) kentsel bölgede yaşamaktadır; bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır( $p= 0.116$ ).

17. Çalışmamızda birinci yılda tolerans gelişimi olan 278(%87.7) hastanın 267'sinde (%96) annede sigara tüketimi yokken; 11'inde( %4 )sigara kullanımı saptandı ( $p<0.01$ ) İkinci yılda tolerans gelişimi olan 19 hastanın 11'inde (%57.9) annede sigara tüketimi yokken . 8'inde (%42.1) sigara kullanımı saptandı ( $p>0.05$ ). Üçüncü yılda tolerans gelişimi olan 9 hastanın 7'sinde (%77.8) annede sigara tüketimi yokken, 2'sinde (%22.2) sigara kullanımı saptandı ( $p>0.05$ ) Çalışmamızda ilk yılda annenin sigara kullanımı ile besin alerjilerinde tolerans gelişimi arasında anlamlı fark saptanmıştır.

Birinci yılda tolerans gelişimi olan 278 (%87.1) hastanın 189'unda (%68) ek alerjik hastalığı olan olmamakla birlikte 66'sında (% 23.7) eşlik eden alerjik hastalık atopik dermatitken; 16'sında(%5.8) alerjik rinit, 7'sinde (%2.5) astım eşlik etmektedir ( $p>0.05$ ) İkinci yılda tolerans gelişimi olan 19 hastanın 14'ünün ek alerjik hastalığı yokken 3'üne (%15.8) atopik dermatit, 1 'ine (% 5.3) alerjik rinit, 1'ine (%5.3) astım eşlik etmektedir( $p>0.05$ ). Üçüncü yılda tolerans gelişimi olan 9 hastanın 5' inin ek alerjik hastalığı yokken 3'üne (%33.3) atopik dermatit, 1 'ine (% 11.1) alerjik rinit eşlik ederken; astım eşlik eden hasta yoktur ( $p>0.05$ ). Her üç yıl için de istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber ek hastalığı olanların daha az tolerans gelişimi olması klinik olarak anlamlıdır.

18. Birinci yılda tolerans gelişimi olan 278 (%87.1) hastanın 199'u (%71.6) sını non Ig E. 45'i (%16.2) miks. 34'ü (%12.2) Ig E aracılı mekanizmalarla besin alerjisi tanısı almıştır ( $p>0.05$ ). İkinci yılda tolerans gelişimi olan 19 hastanın 12'si (%63.2) sını non Ig E, 2si (%10.5) miks, 36'sı (%16.1) Ig E aracılı mekanizmalarla besin alerjisi tanısı almıştır ( $p>0.05$ ) Üçüncü yılda tolerans gelişimi olan 9 hastanın 3'ü (%33.3 ) non Ig E, 21'si (%11.1) miks, 5'i (%55.6) Ig E aracılı mekanizmalarla besin alerjisi tanısı almıştır ( $p>0.05$ ).

19. Birinci yıl sonunda tolerans gelişimi olan 278 (%87.7) hastanın 225 'i (%91.1) tek besine karşı alerjik reaksiyon gösterirken; 53 'ünde (%19.1)i çoklu besine karşı alerjendir. Tek besine alerjen olanlar. çoklu besin alerjisi olan hastalara göre daha fazla tolerans geliştirmektedir bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır( $p<0.05$ ) . İkinci yılda tolerans gelişimi olan 19 hastanın 19 'u (%95.8)

tek besin alerjisine sahipken; çoklu besin alerjisine sahip olan hasta yoktur ( $p < 0.001$ ). Üçüncü yıl sonunda tolerans gelişimi olmayan 13 hastanın 12 'si (%92.3) çoklu besine karşı alerjikken; 1'i (%7.7) çoklu besin alerjisine sahiptir ( $p = 0.544$ ).

20. Birinci yılda tolerans gelişimi olan 278 (%87.1) hastanın 21 'inde (%7.6) prematüre doğum öyküsü varken. 257'si (%92.4) miadında doğmuştur. İkinci yılda tolerans gelişimi olan 19 hastanın 3'ünde (%15.8) prematüre doğum öyküsü varken, 16'sı (%84.2) miadında doğmuştur. Üçüncü yılda tolerans gelişimi olan ve olmayan hastaların hiçbirinde prematüre doğum öyküsü yoktur. Prematüre doğum öyküsü olan 24 (%7.5), olmayan 295 (%92.5) hastanın her üç yılda tolerans gelişimi üzerinde anlamlı farkı saptanmadı ( $p > 0.05$ )

21. Birinci yıl tolerans gelişimi olan 278 (%87.1) hastanın 22'si (%7.9) 6 aydan daha kısa süre anne sütü alırken 256'si (%92.1) 6 ay ve daha fazla anne sütü almıştır. İkinci yıl tolerans gelişimi olan 19 hastanın 1'i (%5.3) 6 aydan daha kısa süre anne sütü alırken 18'i (%94.7) 6 ay ve daha fazla anne sütü almıştır. Üçüncü yıl tolerans gelişimi olan dokuz hastanın 9'u (%100) 6 ay ve daha fazla anne sütü almıştır. Anne sütü kullanma süresi ve tolerans gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

22. Birinci yıl tolerans gelişimi olan 278 (%87.1) hastanın 191'i (%68.7) 4.aydan sonra ek gıda tüketmeye başlamış; 87'si (% 31.3) 4 aydan önce ek gıdaya geçmişlerdir. İkinci yıl tolerans gelişimi olan 19 hastanın tümü ve üçüncü yıl tolerans gelişimi olan dokuz hastanın tümü 4. Aydan sonra ek gıdalara geçmişlerdir. Ek gıdaya başlama yaşı ile tolerans gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. ( $p > 0.05$ ).

23. Alerjen çeşitleri inek sütü, yumurta ve diğer olarak sınıflandığında; birinci yılda tolerans gelişimi olan 278 hastanın (%87.1) 209'u (% 75.2) inek sütüne; 15 'i (%5.4) yumurta, 54'ü (%19.4) diğer gıdalara alerji saptanmıştır ( $p < 0.01$ ). İkinci yılda tolerans gelişen 19 hastanın 1'i (%5.3) yumurtaya alerjen saptandı ( $p < 0.01$ ). Üçüncü yılda tolerans gelişimi olan 9 hastanın 2'si (%22.2) yumurtaya alerjendi ( $p = 0.544$ ). Besin alerjisi olan hastaların tolerans gelişimi inek sütü alerjisi olanlarda anlamlı olarak fazla saptanmıştır.

24. Birinci yıl tolerans gelişimi olan (serum total Ig E seviyesi bakılan hastalar içinde 119 (%85) hastanın 62'sinde (%52.1) total Ig E değeri yaşa göre negatif saptandı ( $p>0.05$ ). İkinci yıl tolerans gelişimi olan (serum total Ig E seviyesi bakılan hastalar içinde) 9 hastanın 6'sında (%66.7) total Ig E değeri yaşa göre negatif saptandı ( $p>0.05$ ). Üçüncü yıl tolerans gelişimi olan (serum total Ig E seviyesi bakılan hastalar içinde) 5 hastanın 3'ünde (%60) total Ig E değeri yaşa göre pozitif, 2'sinde (%40) negatif saptandı ( $p>0.05$ ).

25. Birinci yıl tolerans gelişimi olan (deri testi yapılanlar içinde) 206 hastanın (%88.4) 144 'ü (%69.9) deri testi negatif, 62'sinin (%30.1) deri testi pozitif ( $p<0.05$ ) ikinci yıl tolerans gelişimi olan (deri testi yapılanlar içinde) 14 hastanın 9 'u (%64.3) deri testi negatif. 5'inin (%35.7) deri testi pozitif ( $p>0.05$ ); üçüncü yılda ise 6 hastanın (%89.8) 4'ünün (% 66.7) deri testi pozitif ( $p>0.05$ ) . Birinci yıl tolerans gelişimi olan (spesifik Ig E bakılan hastalar içinde) 278 hastanın 144 'ünde (%69.9) spesifik Ig E negatif, 62'sinde (%30.1) pozitif saptanmıştır. İkinci yılda 13 hastanın 8'ind (%61.5) spesifik Ig E negatifken 5'inde (%38.5) pozitif saptanmıştır. Üçüncü yılda tolerans gelişen (spesifik Ig E bakılan hastalar içinde) 7 hastanın 2'sinde (%28.6) spesifik Ig E pozitif saptanmıştır. Spesifik Ig E pozitifliği ile tolerans gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

26. Eozinofil değerlendirmesi yapılan hastalar arasında birinci yıl tolerans gelişimi olan 206 hastanın 144 'ünün eozinofili saptanmamış olup. ikinci yılda 13 hastadan 10 'unda (% 76.9 ) negatif saptanmıştır. Üçüncü yılda tolerans gelişimi olmayan 8 hastanın 4'ünde (%50) eozinofili saptanmamıştır. Eozinofil yüksekliği ile tolerans gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

## KAYNAKLAR

1. Woods RK. Abramson M. Bailey M. Walters EH. International prevalences of reported food allergies and intolerances. Comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) 1991-1994. *European Journal of Clinical Nutrition* 2001;55(4):298-304.
2. Zheng T. Yu J. Oh MH. Zhu Z. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011 April;3(2):67-73
3. Bock SA. Sampson HA. Atkins DM. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an official procedure; a manual. *J Allergy Clin Immunology* 1988;82:986– 97.
4. Sampson H. Maloney J. Food Allergies. *Nutritional Aspects of Specific Disease States*:V(51);569-76.
5. Spergel JM. Pawlowski NA. Food allergy mechanisms. diagnosis and management in children. *Pediatr Clin N Am* 2002; 49: 73-96.
6. American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 1026-40.
7. Prausnitz C. Küstner H. Studies on supersensitivity. *Centralbm Baktriol* 86: 160-169. 1921
8. May CD: Objektive clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to foods in asthmatic children. *J allergy and Clin Immunol* 58; 500-515. 197612
9. Rona RJ. Keil T. Summers C. Giaslason D. Zuidmeer L. Sodergren E. at al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007 sep; 638-646.

10. Boyce JA. Assa'ad A. Burks W. Jones SM. Sampson HA. Wood RA et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *nutrition research* 31 2011;61–75
11. Liu AH. Jaramillo R. Stat M. Sicherer SH. Wood RA. Bock SA. Burks AV et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 October;126(4):798–806.
12. Bock SA; Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first years of life. *pediatrics* 79:683-688. 1987
13. Rance F. Grandmottet X. Grandjeanw H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy* 2005;35:167–72.
14. Rance F. Mustard allergy as a new food allergy. *Allergy* 2003;58(4);287-8
15. Rance F. Dutau G. Abbal M. Mustard allergy in children. *Allergy* 2000;55(5):496-500.
16. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(6);1331-6.
17. Dalal I. Binson I. Reifen R. Amitai Z. Shohat T. Rahmani S. 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);362-5.
18. Orhan F. Karakaş T. Çakir M. Aksoy A. Baki A. Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. *Clinical & Experimental Allergy* 2009;39(7):1027-35.



19. Mustafayev R. 10-11 yaş Türk Çocuklarında Besin Alerjisi (tez) Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2011.
20. Yolsal GE. Edirne İl Merkezindeki Kreş ve İlkokullarda Astım ve Alerjik Hastalıkların Prevalansının ve Alerjik Duyarlılığın Araştırılması (tez) Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2005.
21. Özdağlı U. Edirne il Merkezindeki Okullarda Eğitim Gören 1.-5. Sınıflardaki Çocuklarda Besin Alerjisi Prevalansı (tez) Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.
22. Soyer Ö. Adaloğlu G. Besin Alerjileri. Tuncer MA. Öneş Ü. Güncel Çocuk Sağlığı. Ankara: Pulat Basımevi. 2007
23. Chase MW. Inhibition of experimental drug allergy by prior feeding of the sensitizing agent. Proc Soc Exp Biol Med 1946;61: 257-9.
24. Chehade M. Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. J Allergy Clin Immunol 2005;115:3-12.
25. Bischoff S. Crowe SE. Food allergy and the gastrointestinal tract. Curr Opin Gastroenterol 2004; 20: 156-61
26. Bischoff S. Crowe SE. Gastrointestinal food allergy newinsights into pathophysiology and clinical perspectives. Gastroenterol 2005; 128: 1089-113.
27. Beyer K. Teuber S. The mechanism of food allergy what do we know today? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004; 4: 197-99.
28. Heyman M. Gut barrier dysfunction in food allergy. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17: 1279-85.
29. Ko J. Mayer L. Oral tolerance lessons on the treatment of food allergy. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17: 1299- 303.
30. Teitelbaum J. Walker WA. The development of mucosal immunity. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17: 1273-8.

31. Heine RG. Pathophysiology, diagnosis and treatment of food protein induced gastrointestinal disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 221-9.
32. Brandtzaeg P. Current Understanding of gastrointestinal immunoregulation and its relation to food allergy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002; 964: 13–45.
33. Chin JJC. Revisiting the hygiene hypothesis in gastrointestinal allergy. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 18: 705-10
34. Spergel JM. Pawlowski NA. Food allergy mechanisms, diagnosis and management in children. *Pediatr Clin N Am* 2002; 49: 73-96
35. Björkstén B. Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005. 5. 249-253.
36. Crespo JF. Rodriguez J. Food allergy in adulthood. *Allergy* 2003; 58: 98-113.
37. Breiteneder H. Ebner C. Atopic allergens of plant foods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:261-7.
38. Ree R. Clinical importance of cross reactivity in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 235-40.
39. Heine RG. Elsayed S. Hosking CS. Hill D. Cow's milk allergy in infancy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 217-25.
40. Magazzu G. Scoglio R. Gastrointestinal manifestations of cow' milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89: 65-8.
41. Martins P. Borrego LM. Pires G. et al. Sheep and goat's milk allergy- a case study. *Allergy* 2005; 60: 129-30.
42. Burks W. Helm R. Stanley S. et al. Food allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 243-8.
43. Etselle F. Simons R. Peanut allergy recent advances. *Pediatr Research* 2003; 54: 291-2.

44. Ree-Kim L. Lehrer SB. Seafood allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 231-4.
45. Welt K. Ott S. Thalmann M. et al. Anaphylaxis after the ingestion of lamb meat. *Allergy* 2005; 60; 545.
46. Fuentes MM. Palacios R. Garces MM. et al. Isolation and characterisation of heat resistant beef allergen myoglobin. *Allergy* 2004; 59: 327-331.
47. Hoffman KM. Sampson HA. Evaluation and management of patients with adverse food reactions In: Bierman CW. Pearlman DS. Shapiro GG. Busse WW(eds) *allergy. asthma and immunology from infancy to adulthood*. 3. ed. Philadelphia. WB Saunders 1996; 665-86.
48. Yazıcıoğlu M. Besin alerjilerinde klinik bulgular ve tanı. *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası* 1998;61:4–14.
49. Anderson LB. Dreyfuss EM. Logan J. Melon and banana sensitivity coincident with ragweed pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1970;45:310–4.
50. Dreborg S. Roucard T. Allergy to apple. carrot. and potato in children with birch pollen allergy. *Allergy* 1983;38:167–75.
51. Sampson HA. Adverse reactions to foods. In: Middleton E. Reed CE. Ellis EF. Adkinson F. Yunginger JW. Busse WW. (eds) *Allergy principles and practice*:5. ed. Vol.2. Mosby. St.Louis 1998;347-68.
52. Mari A. Ballmer-Weber BK. Vieths S. The oral allergy syndrome improved diagnostic and treatment methods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 267-73.
53. Murch SH. Clinical manifestations of food allergy the old and the new. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1287-91.
54. Liacouras CA. Ruchelli E. Eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Paediatr* 2004; 16: 560-6.

55. Sampson HA. Food Allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:717–28
56. Spergel JM. Pawlowski NA. Food allergy mechanism. diagnosis. and management in children. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:73–96.
57. Book LS. Diagnose celiac disease in 2002: who. why and how. *Pediatrics* 2002;109:952–4.
58. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805–19.
59. Moissidis I. Chaidaroon D. Vichyanond P. Bahna SL. Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner Syndrome). *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16(6):545-52.
60. Novembre E. de Martino M. Vierucci A. Foods and respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1059–60
61. Barg W. Medrala W. Wolanczyk-Medrala A. Exercise induced anaphylaxis: an update on diagnosis and treatment. *Curr allergy asthma* 2011;11;45-51.
62. U-97: Bernstein IL. Li JT. Bernstein DI. et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 1-148
63. Fiocchi A. Brozek J. Schunemann H. et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 1-125.
64. Niggemann B. When is a food challenge positive? *Allergy* 2010; 65: 2-6.
65. Niggemann B. Beyer K. Pitfalls in double blind placebo controlled food challenge. *Allergy* 2007; 62: 729–32.

66. Niggemann B. Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 399–404.
67. Nowak-Wegrzyn A. Assa'ad AH. Bahna SL. et al. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 365-83.
68. Hefle SL. Hidden food allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 269-71.
69. Sampson HA. Food Allergy. Part 2: Diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:981–9.
70. Eigenmann PA. Diagnosis of allergy syndromes: do symptoms always mean allergy? *Allergy* 2005;60:6–9.
71. Scott D. Krugman. Delia R. Elizabeth C. Diagnosis and management of food-induced anaphylaxis. *Pediatrics* 2006;118:554–60.
72. Wang J. Sampson HA. Food anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2007;37:651–60.
73. Kim JS. Sinacore JM. Pongracic JA. Parenteral use of EpiPen for children with food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 164-8.
74. Li X. Sampson HA. Novel approaches for the treatment of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 273-8.
75. Sicherer SH. The impact of maternal diets during breastfeeding on the prevention of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 207-10.
76. Vanderhoof JA. Young RJ. Allergic disorders of the gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4: 553-6.
77. Liu X. Zhang S. Tsai H. Hong X. Wang B. Fang Y. Liu X et al. Genetic and environmental contributions to allergen sensitization in a Chinese twin study. *Clin Exp Allergy* 2009 July; 39(7): 991–8.

78. Sicherer SH. Furlong TJ. Maes H. Desnick RJ. Sampson HA. Gelb BD. Genetics of peanut allergy: A twin study. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(1):53-6.
79. Amoli M. Hand S. Hajeer AH. Jones KP. Rolf S. StingC et al. Polymorphism in the STAT6 gene encodes risk for nut allergy. *Genes and Immunity* 2002;3:220-4.
80. Kusunoki T. Okafuji I. Yoshioka T. Saito M. Nishikomori R. Heike T et al. SPINK5 polymorphism is associated with disease severity and food allergy in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(3):636-8.
81. Krogulska A. Borowiec M. Polakowska E. Dynowski J. Młynarski W. Wasowska-Królikowska K. FOXP3, IL-10, and TGF- $\beta$  genes expression in children with IgE-dependent food allergy. *J Clin Immunol* 2011;31:205–15.
82. Woo JG. Assa'ad A. Heizer AB. Bernstein JA. Hershey K. The -159 C→T polymorphism of CD14 is associated with nonatopic asthma and food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(2):438-44.
83. Campos E. Shimojo N. Inoue Y. Arima T. Suzuki S. Tomiita M et al. No association of polymorphisms in the 5' Region of the CD14 gene and food allergy in a Japanese population. *Allergology International* 2007;56:23-7.
84. Kawano Y. Morikawa M. Watanabe M. Ohshiba A. Noma T. Odajima H. A Study of the factors responsible for the development of allergic diseases in early life. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* 2005;23:1-6.
85. Liem J. Kozyrskyj AL. Huq SI. Becker AB. The risk of developing food allergy in premature or low-birth-weight children. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(5):1203-9.

86. Thygarajan A. Burks W. American Academy of Pediatrics recommendations on the effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20(6):698–702.
87. Greer FR. Sicherer S. Burks W. Effects of Early Nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: The role of maternal dietary restriction. breastfeeding. timing of introduction of complementary foods. and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121:183-91.
88. Hourihane JO. Dean TP. Warner JO. Peanut allergy in relation to heredity. maternal diet. and other atopic diseases: Results of a questionnaire survey. skin prick testing. and food challenges. *BMJ* 1996;313:518–21.
89. Tsai HJ. Kumar R. Pongracic J. Liu X. Story R. Yu Y et al. Familial aggregation of food allergy and sensitization to food allergens: A family-based study. *Clin Exp Allergy* 2009;39:101–9.
90. Al-Hammadi S. Zoubeidi TT. Al-Maskari F. Predictors of childhood food allergy: significance and implications. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011;29:313-7.
91. Strobel S. Mowat AM. Oral tolerance and allergic responses to food proteins. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 207-13.
92. Vickery BP. Chin S. Burks AW. Pathophysiology of Food Allergy. *Pediatr clin North Am* 2011; 58: 363-76.
93. Strobel S. Mowat AM. Immune responses to dietary antigens: oral tolerance. *Immunol Today* 1998; 19: 173–81.
94. Steinke M. Fiocchi A. Kirchlechner V. Ballmer-weber B. Brockow K. et al. Food allergy children and potential allergy medicine users in Europe. A randomised telephone Survey of children in 10 European nations. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007; S(290-295)

95. Host A. Cows milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* 1994; S(1-136)
96. Host A. Halken S. Jacobsen HP. Christensen AE. Herskind Am. Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002 ; S(23-28)
97. Fiocchi A. Schünemann HJ. Brozek J. Restani P. Beyer K. Troncone R. Martelli A. Terracciano L. Bahna SL. Rancé F. Ebisawa M. Heine RG. Assa'ad A. Sampson H. Verduci E. Bouygue GR. Baena-Cagnani C. Canonica W. Lockey. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. 2010 Dec;126(6):1119-28
98. Host A. Halken S. A prospective study of cow's milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. *Allergy* 1990;587-596
99. Sorea S. Dabadie A. Bridoux-Henno L. Balancon-Morival M. Jouan H. Le Gall E. Hemorrhagic Colitid in exclusively breast-fed infants. *Arch Pediatr* 2003; S(772-775)
100. Fiocchi A. Terracciano L. Bouygue GR. Veglia F. Sarratud T. Martelli A. Restani P. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort Study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008 S(166-173)
101. Levy Y. Segal N. Garty B. Danon YL. Lessons from the clinical course of Ig E-mediated cow milk allergy in Israel. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007 S(589-593).
102. Saarinen KM. Pelkonen AS. Makela MJ. Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific Ig E status. *J Allergy Clin Immunol* 2005;S (869-875)
103. Fiocchi A. Schünemann HJ. Brozek J. Restani P. Beyer K. Troncone R. Martelli A. Terracciano L. Bahna SL. Rancé F. Ebisawa M. Heine RG. Assa'ad A. Sampson H. Verduci E. Bouygue GR. Baena-Cagnani C.



- Canonica W. Lockey. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. 2010 Dec;126(6):1119-28
104. Skripark JM. Matsui EC. Mudd K. Wood RA. The natural history of Ig E mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*.2007;S(1172-1177)
  105. Chatchatee P. Jarvinen KM. Bardina L. et al. Identification of IgE-and Ig G binding epitopes on alpha (s1)-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 379-383
  106. Hidvegi E. Cserhati E. Kereki E. Savilahti E. Arato A. Serun immunoglobulin E.IgA. and IgG antibodies to different cow's milk proteins in children with cow's milk allergy. Association with prognosis and clinical manifestations. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; S(255-266)
  107. Deckers IA. McLean S. Linssen S. Mommers M. van Schayck CP. Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One* 2012;7:e39803.
  108. Anandan C. Gupta R. Simpson R. Fischbacher C. Sheikh A. Epidemiology and disease burden from allergic disease in Scotland: analyses of national databases. *J R Soc Med* 2009;102:431-442.
  109. Anandan C. Nurmatov U. van Schayck OC. Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy* 2010;65:152-167.
  110. Gupta R. Sheikh A. Strachan DP. Anderson HR. Burden of allergic disease in the UK: secondary analyses of national databases. *Clin Exp Allergy* 2004;34:520-526.
  111. Schoenwetter WF. Dupclay L Jr. Appajosyula S. Botteman MF. Pashos CL. Economic impact and quality of life burden of allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004;20:305-317.

112. Allen JK. Koplin JJ. The epidemiology of IgE-mediated FA and anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2012;32: 35-50.
113. Sampson HA. FA: accurately identifying clinical reactivity. *Allergy* 2005; 60 Suppl 79:19-24.
114. Prescott S. Allen KJ. FA: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:155- 160.
115. Lack G. Update on risk factors for FA. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1187-1197.
116. Sicherer SH. Epidemiology of FA. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:594-602.
117. Rance F. Grandmottet X. Grandjean H. Prevalance and main characteristic of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Esp Allergy* 2005;35:167– 72.
118. Rona R.J. Chinn S. Parent's perception of food intolerance in primary school children. *Br Med J* 1987;294:863–6.
119. Dubakiene R. Surkiene G. Stukas R. Vilesko JP. Kavaliunas A. Food allergies among 5th-9th grade schoolchildren in Vilnius (Lithuania). *Ekologia* 2008;5:1–4.
120. Venter C. Pereira B. Grundy J. Clayton CB. Arshad SH. Dean T. Prevalance of sensitization objectively assessed food hypersensitivity among six-year old children: A population based study of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:356–63.
121. Bjornssen E. Janson C. Plaschke P. Norrman E. Sjobeerg O. Prevalance of sensitization to food allergens in adult Sweden. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:327–32.
122. Zuberbier T. Edenharter G. Worm M. Ehlers I. Reimann S. Hantke T. et al. Prevalance of adverse reactions to food in Germany- A population study. *Allergy* 2004;59:338–45.

123. Sicherer SH. Munoz-Furlong A. Sampson HA. Prevalance of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. *J Allergy Clin Immunology* 2004;114:159–65.
124. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to food in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987;79:683–8
125. Vita D. Passalacqua G. Pasquale CD. Caminiti L. Crisafulli G. Rulli I. et al. Ass's milk in children with atopic dermatitis and cow's milk allergy: Crossover comparison with goat's milk. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:594–8.
126. Asher MI. Keil U. Anderson HR. Beasley R. Crane J. Martinez FD. et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Resp J* 1995;8:483–91.
127. Fiocchi A. Terracciano L. Bouygue GR. et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort Study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 166-73.
128. Skripak JM. Matsui EC. Mudd K. Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1172-7.
129. Saarinen KM. Pelkonen AS. Makela MJ. et al. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116: 869-75.
130. Santos A. Dias A. Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk Allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 1127-34.
131. Akdis CA. Akdis M. Bieber T. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology. American Academy of Allergy. Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 152-69.

132. Rona RJ. Chinn S. Parent's perception of food intolerance in primary school children. *BrMed J* 1987;294:863–6.
133. Dubakiene R. Kavaliūnas A. Surkiene G. Zagminas K. Stukas R. Food allergies among Vilnius city primary school children. *Biologija* 2011;57(2):103–9.
134. Steinke M. Fiocchi A. Kierchlechner V. Balmer-Weber B. Brockow K. Hischenhuber C. et al. Perceived food allergy in children in 10 European nations. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143:290–5.
135. Kristjansson I. Ardal B. Johnson JS. Sigurdsson JA. Foldevi M. Bjorksten B. Adversereactions to food and food allergy in young children in Iceland and Sweden. *Scand J PrimHealth Care* 1999;17:30–4.
136. Aardoom HA. Hirasing RA. Rona RJ. Sanavro FL. van den Heuvel EW. Leeuwenburg J. Food intolerance and chronic complaints in children: the parents perception. *Eur J Pediatr* 1997;156:110–2.
137. Steinke M. Fiocchi A. Kierchlechner V. Balmer-Weber B. Brockow K. Hischenhuber C. et al. Perceived food allergy in children in 10 European nations. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143:290–5.
138. Eggesbo M. Halvorsen R. Tambs K. Botten G. Prevalance of parentally percived adversereactions to food in young children. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:122–32.
139. Brugman E. Meulmeester JF. Spe-van der Wekke A. Beuker RJ. Radder JJ. Vanhorick V. Prevalance of self-reported food hypersensitivity among school children in The Netherlands. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:577–82.
140. Shek LPC. Soderstrom L. Ahlstedt S. Beyer K. Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(2):387-91.

141. Sicherer S. Epidemiology of food allerg. *J Allergy Clin Immunol* 2011;114(2):594-602.
142. Danneaus A. Inganas M. A follow-up study of children with food allergy. Clinical course in relation to serum IgE- and IgG-antibody levels to milk, egg and fish. *Clin Allergy* 1981;11(6):533-9.
143. Dias A. Santos A. Pinheiro JA. Persistence of cow's milk allergy beyond two years of age. *Allergol et Immunopathol* 2010;38(1):8–12.
144. Hattevig G. Kjellman B. Björkstén B. Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins and inhalants in the first 7 years of life. *Clinical & Experimental Allergy* 1987; 17:571-8.
145. Boyano-Martínez T. García-Ara C. Díaz-Pena JM. Martín-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Journal of allergy and clinical immunology* 2002; 110:304-9.
146. Savage JH. Matsui EC. Skripak JM. Wood RA. The natural history of egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007;120:1413-7.
147. EAY-91: Sicherer SH. Wood RA. Vickery BP. Jones SM. Liu AH. Fleischer DM. et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014; 133:492-9. e8.
148. Elizur A. Rjuan N. Micheal R. et al. Natural Course and Risk Factors for Persistence Ig E Mediated Cow's Milk Allergy. *The Journal Of Pediatrics* 2012; 161: 482-7.
149. Goldber M. Eisenberg E. Elizur A. Role of parental atopy in cow's milk allergy: a population-based study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110: 279-83.
150. Suh J. Lee J. Lee JH. et al. Natural Course Cow's milk Allergy in Children Atopik Dermatitis. *The Korean Academy of Medical Sciences* 2011; 26: 1152-8.

151. Dias A. Santos A. Pinheiro JA. Persistence of cow's milk allergy beyond two years of age. *Allergol Immunopathol* 2010; 38: 8–12
152. Cook D. Strachan D. Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 1999;54:357–66.
153. Cook D. Strachan D. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998;53:204–12.
154. Arshad SH. Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(1):1-12.
155. Tariq SM. Matthews SM. Hakim EA. Stevens M. Arshad SH. Hide DW. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: A whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(5):587-93.
156. Ponsonby A. Couper D. Dwyer T. Carmichael A. Cross sectional study of the relation between sibling number and asthma, hay fever, and eczema. *Arch Dis Child* 1998;79:328–33.
157. Schroeder A. Kumar R. Pongracic JA. Sullivan CL. Caruso DM. Costello J et al. Food allergy is associated with an increased risk of asthma. *Clin Exp Allergy* 2009;39(2):261-70.
158. Oh JW. Pyun BY. Kim CH. Song SW. Son JA. Lee SY. et al. Epidemiological change of atopic dermatitis and food allergy in school-aged children in Korea between 1995 and 2000. *J Korean Med Sci* 2004;19:716–23
159. Eigenmann PA. Sicherer SH. Borkowski TA. Cohen BA. Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics*. 1998;101(3):1-6.
160. Yazıcıoğlu M. Özdağlı U. Kırçuval D. Görgülü A. Pala Ö. Diagnosing egg and milk hypersensitivity in children with atopic dermatitis using atopy patch and skin prick test. *Allergy Clin Immunol* 2006;117;300–1.

161. Nickel R. Kulig M. Forster J. Bergmann R. Bauer CP. Lau S. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol*;1997:613-7.
162. Illi S. Mutius E. Lau S. Nickel R. Niggemann B. Sommerfeldt C. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5): 709-14.
163. Vanto T. Helppila S. Juntunen-Backman K. et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr* 2004; 144: 218–22.
164. ESPGHAN Committee on Nutrition. Agostoni C. Decsi T. Fewtrell M. et al. Complementary. feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:99-110
165. Fiocchi A. Assa'ad A. Bahna S. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. Adverse Reactions to Foods Committee. American College of Allergy. Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:10-20
166. Zutavern A. Brockow I. Schaaf B. et al. Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study. *Pediatrics.* 2006;117(2): 401-11
167. Nwaru BI. Takkinen HM. Kaila M. et al. Food diversity in infancy and the risk of childhood asthma and allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1084-91
168. Nwaru BI. Takkinen HM. Niemela O. et al. Introduction of complementary foods in infancy and atopic sensitization at the age of 5 years: timing and food diversity in a Finnish birth cohort. *Allergy* 2013;68(4): 507-16

169. Koplin JJ. Osborne NJ. Wake M. et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(4): 807-13
170. Woods RK. Abramson M. Bailey M. Walters EH. International prevalence of reported food allergies and intolerances. Comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS 1991–1994) *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 55: 398–404.
171. Rona RJ. Chinn S. Parent's perception of food intolerance in primary school children. *Br Med J* 1987; 294: 863–6.
172. Dubakiene R. Surkiene G. Stukas R. Vilesko JP. Kavaliunas A. Food allergies among 5th-9th grade schoolchildren in Vilnius (Lithuania). *Ekologia* 2008; 5: 1–4.
173. Eggesbo M. Halvorsen R. Tambs K. Botten G. Prevalance of parentally perceived adverse reactions to food in young children. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 122–32.
174. Jansen JJN, Kardinaal AFM, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ. Martenes PBM. Ockhuizen T. Prevalance of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93:446–56.
175. Bjornssen E, Janson C, Plaschke P, Norrman E, Sjobeerg O. Prevalance of sensitization to food allergens in adult Sweden. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;77:327–32.
176. Zuberbier T. Edenharter G. Worm M. Ehlers I. Reimann S. Hantke T. Roehr CC, Bergmann KE, Niggemann B.. Prevalance of adverse reactions to food in Germany- A population study. *Allergy* 2004;59:338–45.
177. Brugman E. Meulmeester JF. Spe-van der Wekke A. Beuker RJ. Radder JJ. Vanhorick V. Prevalance of self-reported food hypersensitivity among school children in The Netherlands. *Eur J Clin Nutr*. 1998;52:577–82.



178. Altman DR. Chiaramonte LT. Public perception of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97:1247–51.
179. Santos et al. Predictive factors for the persistence of cow's milk Allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;;21:1127-1134
180. Pesonen M. Kallio MJT. Siimes MA. Elg P. Björgsten F. Ranki A. Cord serum immunoglobulin E as a risk factor for allergic symptoms and sensitization in children and young adults. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20:12-18
181. Suh J, Lee H, Lee JH, Cho J, Yu JS, Kim J, Han Y, Ahn K, Lee SI. Natural course of cow's milk allergy in children with atopic dermatitis. *J Korean Med Sci.* 2011;26(9):1152-8.
182. Fiocchi A. Schünemann HJ. Brozek J. et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report 2010; 126:1119-28.
183. Garcia-Ara. M.C.; Boyano-Martinez. M.T.; Diaz-Pena. J.M.; Martin-Munoz. M.F.; Martin-Esteban. M. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin. Exp. Allergy.* 2004;34:866–870.
184. Ahrens. B.; Lopes de Oliveira. L.C.; Grabenhenrich. L.; Schulz. G.; Niggemann. B.; Wahn. U.; Beyer. K. Individual cow's milk allergens as prognostic markers for tolerance development? *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42:1630–1637.
185. Marriage. D.E.; Erlewyn-Lajeunesse. M.; Unsworth. D.J.; Henderson. A.J. Unscrambling egg allergy: The daignostic value of specific IgE concentrations and skin prick tests for ovomucoid and egg white in the management of chidren with hen's egg allergy. *Int. Sch. Res. Netw.* 2012. doi:10.5402/2012/627545.
186. Jarvinen. K.M.; Beyer. K.; Vila. L.; Bardina. L.; Mishoe. M.; Sampson. H.A. Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg

ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. *Allergy*. 2007;62: 758–765.

187. Smith HP. Ownby RD. Clinical significance of immunoglobulin E. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*: 7th edition; 2009.

