

ÇOCUK İMMÜNOLOJİSİ VE ALLERJİ
HASTALIKLARINDA GÜNCEL KONULAR
VE AKADEMİK DEĞERLENDİRMELER

Editör: Doç.Dr. Özge ATAY



yaz
yayınları

Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıklarında Güncel Konular ve Akademik Değerlendirmeler

Editör

Doç.Dr. Özge ATAY

yaz
yayınları

2026

**Çocuk İmmünolojisi ve Allerji
Hastalıklarında Güncel Konular ve
Akademik Değerlendirmeler**

Editör: Doç.Dr. Özge ATAY

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayımlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-5450-08-1

Ekim 2026 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Çocuklarda İnek Sütü Protein Alerjisi.....	1
<i>Gizem KABADAYI</i>	
Çocuklarda Yumurta Alerjisi	26
<i>Elif Bilge KELEBEK</i>	
Çocuklarda Buğday Alerjileri.....	51
<i>Elif UYSAL ÇALIŞKAN</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

ÇOCUKLARDA İNEK SÜTÜ PROTEİN ALERJİSİ

Gizem KABADAYI¹

1. GİRİŞ

İnek sütü protein alerjisi (İSPA), inek sütü içeriğindeki en az bir proteine karşı gelişen ve her karşılaşmada tekrarlayan aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Çocuklarda en sık görülen besin alerjilerinden (BA) olup çoğunlukla ilk 1 yaşta ortaya çıkar.

2. EPİDEMİYOLOJİ

İSPA prevalansı bölgeden bölgeye ve beslenme şekillerine göre değişmekle beraber bir yaş için öngörülen prevalans tahmini olarak %0.5-%3 arasındadır (1,2). EuroPrevall çalışmasına göre oral provakasyon testi (OPT) ile kanıtlanan İSPA prevalansı %0.5'tir. Ancak bu oranlar coğrafi bölgelere göre değişebilmektedir (1,3). Örneğin, ülkemizin güneyinden bir çalışmada İSPA insidansı %1.45 olarak saptanırken (4), Karadeniz Bölgesi'nde 6-9 yaş arası çocuklarda IgE aracılı BA prevalansı %0.8 bulunmuş ve bu olguların %18.1'inde sorumlu besin olarak inek sütü belirlenmiştir (5).

Ayrıca, ülkemizde çocukluk çağında besin ilişkili anafilaksi ve akut ürtikerin başlıca nedenleri arasında inek sütünün önemli bir yer tuttuğu gösterilmiştir (6,7). Bununla birlikte, prevalans çalışmalarının heterojen olabileceği ve çoğunlukla IgE aracılı İSPA'ya odaklandığı göz önünde

¹ Doktor, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları, ORCID:0000-0002-5627-7979.

bulundurulmalıdır. IgE aracılı olmayan formlar da değerlendirildiğinde, gerçek İSPA prevalansı bildirilen oranlardan daha yüksek olabilir (8).

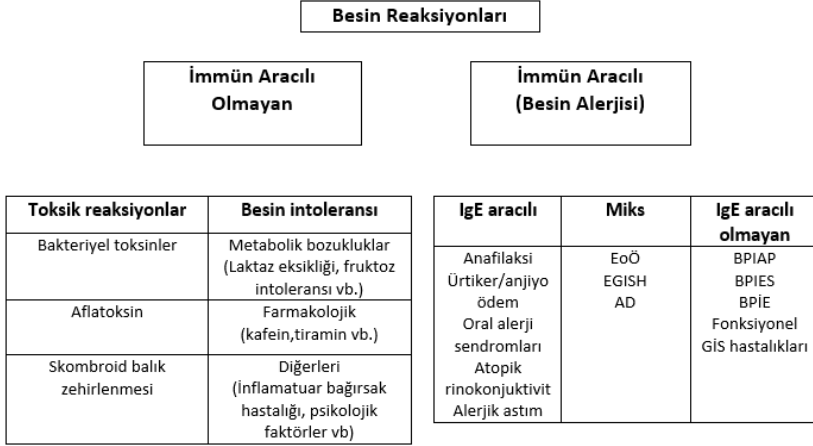
İSPA genelde iyi prognoza sahip olup vakaların yarısında bir yaşına kadar, %80-87'sinde ise üç-beş yaşına kadar tolerans gelişmektedir (1,4,9). IgE aracılı olmayan İSPA'da tolerans gelişimi genellikle daha hızlıdır. Spesifik IgE (spIgE) düzeyi yüksek olan, çoklu BA, astım, alerjik rinit (AR), ürtiker veya anafilaksi gibi ek alerjik hastalıkları bulunan çocuklarda belirtilerin daha ileri yaşlara kadar sürebildiği bilinmektedir (10).

3. İSPA'DA ALERJENLER VE İMMÜNOLOJİK MEKANİZMALAR

İnek sütü, alerjik reaksiyonlara yol açabilen major ve minor alerjen özellikte çok sayıda proteinden oluşmaktadır. Bu proteinlere karşı immün yanıt farklı klinik tablolara yol açabilir. İnek sütündeki başlıca alerjen proteinler, whey (peynir altı suyu) ve kazein olmak üzere iki ana grupta incelenir. Kazeinler, miçel komplekslerden oluşur ve inek sütü proteinlerinin %80'ini meydana getirir. Whey proteinleri daha düşük oranda bulunur; bunların yarısını beta-laktoglobulin (β -LGB) oluştururken, geri kalan kısmı alfa-laktalbumin (α -LA), sığır serum albümini (SSA), immünoglobulinler ve laktoferrinden oluşmaktadır (11). β -LGB anne sütünde bulunmaz. Sindirim enzimlerine dirençlidir. Isıl işlemlerle alerjenitesi azalır. α -LA ise tüm sütlerde bulunur, yüksek ısı ile denatüre olur. SSA, İSPA'da olduğu kadar sığır eti alerjisinde de önemlidir (12).

İSPA IgE aracılı, IgE aracılı olmayan ve miks olmak üzere üç farklı immunolojik mekanizma ile meydana gelir (13-15) (Şekil 1). IgE aracılı reaksiyonlar inek sütüne maruziyet sonrası dakikalar ile 2 saat arasında gelişir. IgE aracılı olmayan

reaksiyonların mekanizması halen net olarak açıklanamasa da T hücre aracılı olduğu bilinmektedir. Semptomlar maruziyet sonrası daha geç dönemde (48 saat ile 1 hafta sonra) ortaya çıkar (12).



Şekil 1. Ters besin reaksiyonlarının sınıflaması

4. KLİNİK BULGULAR

4.1. IgE Aracılı Olmayan İnek Sütü Alerjisinde Klinik Bulgular

4.1.1. Besin Protein İlişkili Alerjik Proktokolit

Besin Protein İlişkili Alerjik Proktokolit (BPIAP), besin proteinine yanıt olarak distal kolonda eozinofil, TH2 ve CD8+ lenfositlerin infiltrasyonu ile seyreder (12). Genellikle ilk 6 ayda (en sık 2-8.hafta) ortaya çıkmaktadır. En belirgin klinik bulgu, gaitada noktasal, çizgisel kanama ve mukuslu dışkılamadır (12). Hastaların genel durumu iyi, persantilleri çoğunlukla normaldir. Kusma, belirgin ishal ve düşkün görünüm olmaması ile BPIE ve BPIES'den ayrılır. Tanı klinik olarak konulur. Ayırıcı tanıda anal fissür, intussusepsiyon, enfeksiyöz kolit, erken başlangıçlı

inflamatuvar bağırsak hastalıkları, nekrotizan enterokolit gibi hastalıklar akılda bulundurulmalıdır (12).

4.1.2. Besin Protein İlişkili Enterokolit Sendromu

BPİES, ilgili besin alımından birkaç saat sonra ortaya çıkan, intravenöz sıvı, elektrolit tedavisi gerektirebilen ciddi bir tablodur. Tetikleyici besinler bölgelere göre değişkenlik gösterse de, inek sütü en sık tetikleyicilerdendir. Semptomların şiddeti, tetikleyici besin proteininin doz ve maruziyet sıklığına göre değişebilir. Atopik dermatit (AD) eşlik edebilir. BPİES için klinik ve laboratuvara dayalı tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo 1) (16,17).

Tablo 1. Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu (BPİES) Tanı Kriterleri

Akut BPİES <u>Majör kriter:</u> • Besin alımından 1–4 saat sonra şiddetli kusma ve IgE aracılı reaksiyonlarda görülen kutanöz/solunum bulgularının olmaması <u>Minör kriterler:</u> 1. Aynı besinle tekrarlayan kusma 2. Letarji 3. Solukluk 4. Acil başvuru gereksinimi 5. IV sıvı ihtiyacı 6. 24 saat içinde ishal (genellikle 5–10 saatte) 7. Hipotansiyon 8. Hipotermi Tanı: 1 majör + ≥3 minör kriter	Kronik BPİES • Açıklanamayan aralıklı kusma ve/veya ishal (kanlı olabilir/olmayabilir) • Eliminasyondan 3–10 gün sonra düzelme • Tekrar maruziyet sonrası akut BPİES bulguları
--	--

Akut formda ataklar arası çocuklar semptomsuz ve büyüme eğrileri normaldir. Şiddetli vakalarda metabolik asidoz, hipotansiyon ve hipotermi görülebilir. Bu nedenle sepsis ve metabolik hastalıklarla karışabilir (2,16,17).

Kronik BPİES akut forma göre daha nadir bildirilse de daha sessiz seyrederek ve genellikle formül mama kullanan bebeklerde görülür (17). Ülkemizde en sık tetikleyici inek sütü

ve yumurtadır (12). Semptomlar alerjen besin alımından birkaç gün-hafta sonra ortaya çıkar. Aralıklı ve kronik kusma, ishal, hipoalbuminemi, büyüme geriliği görülür. Ağır formlarda şok ve dehidratasyona neden olur. En sık enfeksiyöz gastroenteritler, gıda zehirlenmeleri, sepsis, metabolik hastalıklar, cerrahi hastalıklar ile karıştırılmaktadır. Tetikleyicinin kesilmesi ile iki hafta içinde semptomlar düzelir. Potansiyel acil tıbbi durum olmasına rağmen çoğu zaman tanı gecikebilmektedir (2,17).

4.1.3. Besin Protein İlişkili Enteropati

Tipik olarak süt çocukluğu döneminde, 2. ve 9. aylar arasında başlar. Kusma, inatçı ishal, büyüme geriliği (kilo alamama), karın ağrısı, şişkinlik, mukuslu dışkılama ve protein kaybına bağlı hipoalbuminemi ile seyreder. Tabloyu tetikleyen en yaygın alerjen inek sütüdür. Karakteristik histolojik bulguları yama tarzı tutulum, villöz atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfositlerde artıştır. Eşlik eden AD veya IgE aracılı reaksiyon yoksa rutin alerji testleri önerilmemektedir. Tedavinin temelini şüpheli besinin anne veya bebeğin diyetinden çıkarılması oluşturur. Besin eliminasyonuna başlandıktan sonra, gastrointestinal semptomların gerilemesi ve klinik düzelmenin sağlanması genellikle birkaç haftayı bulabilmektedir (2,17).

4.1.4. Fonksiyonel Gastrointestinal Sistem

Bozuklukları (Yeni adıyla Bağırsak-Beyin Etkileşimi Bozuklukları)

Güncel Rome IV kriterlerine göre "Fonksiyonel Gastrointestinal Sistem Bozuklukları", artık "Bağırsak-Beyin Etkileşimi Bozuklukları" olarak adlandırılmaktadır (17). Bebeklerin yaklaşık %25'inde görülen bağırsak-beyin etkileşimi bozuklukları (regürjitasyon, kolik, kabızlık vb.) genellikle sağlıklı bebeklerdeki normal fizyolojik süreçlerdir. Bu bozukluklar ile non-IgE aracılı İSPA'yı ayırt etmek zordur.

Çünkü her iki durumda da semptomlar benzerdir ve spesifik bir ayırıcı tanı testi bulunmamaktadır. İSPA, klinik olarak bu bozuklukları tetikleyebilir. Üstelik her iki tablo da inek sütü eliminasyon diyetinden fayda görebilir; ancak bu düzelme her zaman alerjiye bağlı olmayıp, mideden geçiş süresinin hızlanması, laktozun diyetten çıkarılması gibi faktörlerden de kaynaklanabilir. Sadece eliminasyon diyetine verilen yanıtı güvenmek, İSPA aşırı tanısına (over-diagnosis) yol açma riski taşır. Gastrointestinal yakınmaların özefajit, inflamasyon, dismotilite, visseral hiperaleji ve disbiyozis gibi faktörlerin etkileşimi ile olduğu düşünülmektedir. Geleneksel tedavilere yanıt vermeyen, ailede alerji öyküsü olan veya birden fazla organ sistemini (deri, solunum vb.) ilgilendiren ek bulguların eşlik ettiği infantil vakalarda İSPA mutlaka akla gelmeli ve şüpheli durumlarda 2-4 haftalık eliminasyon diyeti sonrasında OPT ile tanı mutlaka doğrulanmalıdır (17).

4.1.4.1. Gastrointestinal reflü hastalığı (GÖRH)

Bebeklerde regürjitasyon çok sık görülmesine rağmen, komplikasyonlara yol açan GÖRH nadirdir ve basit regürjitasyonların tek başına İSPA'ya bağlı olması düşük bir ihtimaldir. Özellikle sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde, GÖRH'nin tek başına bir BA belirtisi olduğuna dair literatürde kanıt bulunmamaktadır. Ancak, asit baskılayıcı ilaçlar gibi geleneksel tedavilere yanıt vermeyen dirençli GÖRH vakalarında İSPA bir neden olarak düşünülebilir. Kılavuzlar, bu bebeklerde asit baskılayıcı medikal tedavilere başlamadan önce 2-4 haftalık inek sütü eliminasyon diyeti (anne sütü alanlarda annenin diyetinden, formül mama alanlarda eHF mamalar ile) ve ardından OPT yapılmasını önermektedir (17).

4.1.4.2. Kabızlık

Çocukluk çağında kabızlık oldukça yaygındır ve çoğunluğu fonksiyonel kabızlık olarak değerlendirilmektedir

(18,19). İSPA kabızlığın nadir nedenlerinden olup bazı çalışmalarda, inek sütü tüketimi ile konstipasyon arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (17). Avrupa ve Kuzey Amerika ortak fonksiyonel kabızlık kılavuzu, standart tedaviye dirençli, inatçı kabızlığı olan çocuklarda ayırıcı tanıda İSPA'nın düşünülmesini ve 2-4 haftalık inek sütü eliminasyon diyeti denenmesini önermektedir (20).

4.1.4.3.İnfantil Kolik ve İrritabilite

İnfantil kolik, yaşamın ilk 5 ayında, haftada en az 3 gün, en az 3 saat aşırı ağlama ile karakterize yaygın bir tablodur (21). Bebeklerin yaklaşık %20'sinde aşırı ağlama ve iritabilite görülürken, altta yatan nedenin İSPA olması nadirdir. İnfantil koliklin etyopatogenezi multifaktöriyeldir (psikolojik, davranışsal, bağırsak mikrobiyotası, dismotilite vb.). Bu nedenle, sadece kolik semptomları ile başvuran bebeklerde rutin olarak inek sütü eliminasyon diyeti uygulanması önerilmemektedir. Ancak dirençli kolik tablosuna; AD, kusma, anormal dışkılama paterni veya büyüme geriliği gibi diğer alerjik ve gastrointestinal bulgular eşlik ediyorsa, 2-4 haftalık inek sütü eliminasyon diyeti uygulanabilir. Diyet sonrasında mutlaka OPT ile koliklin geri dönüp dönmediği kanıtlanmalıdır (17).

4.2.IgE Aracılı İnek Sütü Alerjisinde Klinik Bulgular

IgE aracılı İSPA'da klinik belirtiler, tipik olarak inek sütü proteininin alımından hemen sonra, dakikalar ile bir-iki saatlik kısa bir süre içerisinde ortaya çıkar (2,10). Semptomlar, oral alım sonrası ortaya çıkabildiği gibi süt ile cilt teması veya inhalasyon yoluyla, inek sütü ile kontamine ilaçların enjeksiyonu sonrası da ortaya çıkabilir (13). Cilt ve Mukoza Bulguların yaygın belirtiler olup vakaların %85-91'ini oluşturur. İkinci sırada etkilenen sistem ise gastrointestinal sistemdir (%46-53). Vakaların nispeten daha küçük bir kısmında

(%20-29) solunum bulguları tabloya eşlik eder Anafilaksi, İSPA' lı hastaların %6-9'unda görülmekte olup acil müdahaleyi gerektiren en ağır genel klinik bulgu olarak kabul edilir (10,17, 22) (Tablo 2).

Tablo 2. IgE Aracılı İSPA'da Klinik Bulgular

Klinik Bulgular	
Cilt-Mukoza	Kaşıntı
	Eritem, flushing
	Akut ürtiker ve/veya anjiyoödem
	Kontakt ürtiker
	Egzema alevlenmesi
Solunum Sistemi	Üst solunum yolu semptomları (burun akıntısı, burun kaşınması, burun tıkanıklığı, hapşırık)
	Rinokonjunktivit
	Larenks ödemi
	Alt solunum yolu semptomları (öksürük, dispne, hışıltı)
	Orofaringeal semptomlar
Gastrointestinal Sistem	Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı
Sistemik Bulgular	Anafilaksi

İSPA'lı çocukların %90'ından fazlası koyun ve keçi sütüne ve %10'unu ise dana etine alerjik reaksiyon gösterir (23). Çapraz reaktivite ihtimali bu nedenle izlem ve eliminasyon sürecinde akılda tutulmalıdır.

İSPA'lı çocuklarda reaksiyon şiddeti hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir. Eşlik eden atopik hastalıkların varlığı (özellikle AD ve astım), enfeksiyonlar, çoklu BA, geçirilmiş anafilaksi öyküsü, yüksek süt spIgE ve komponent spIgE düzeyleri (özellikle kazein spIgE), prematürite, tüketilen süt miktarı ve sütün işlenme şekli reaksiyon şiddetini etkileyebilen başlıca faktörlerdir. Fırınlanmış süt ürünlerini tolere edebilen bazı hastalarda çiğ veya az işlem görmüş süt ile ciddi sistemik reaksiyonlar gelişebilmektedir. Bu durum, süt proteinlerinin ısı işlem sonrası yapısal değişikliğe uğraması ve allerjenitenin azalması ile ilişkilidir (10,17).

4.3. Miks Tip İnek Sütü Alerjisinde Klinik Bulgular

4.3.1.Eozinofilik Özefajit ve Eozinofilik Diğer Gastrointestinal Hastalıklar

Eozinofilik özofajit (EoE), en sık görülen eozinofilik gastrointestinal hastalıktır; disfaji, reflü, beslenme intoleransı ve besin impaksiyonu gibi özofageal semptomlarla birlikte, diğer nedenler (GÖRH, Candida özefajiti, inflamatuvar bağırsak hastalıkları vb...) dışlandıktan sonra özofagus biyopsisinde büyük büyütme alanında ≥ 15 eozinofil görülmesiyle tanımlanır. (24). Çocuklarda ABD verilerine göre EoE prevalansı yıllar içinde belirgin artış göstermiş olup, 100.000'de 50.5'e yükseldiği bildirilmiştir (25).

Klinik bulgular yaşla birlikte değişkenlik göstermektedir. İnfantlarda kusma, beslenmeyi reddetme, karın ağrısı/huzursuzluk, regürjitasyon ve kilo alamama/büyüme geriliği; adölesanlarda ise disfaji, gıda takılması ve dirençli GÖRH semptomları, gıdadan kaçınma ön plandadır (2,17,25,26).

EoE vakalarının %43-%90'ında İSPA tablodan sorumludur (17).

Tedavide proton pompa inhibitörleri, eliminasyon diyeti veya yutulan topikal kortikosteroidler ilk basamak seçeneklerdir. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi için indüksiyon tedavisinin genellikle 8–12 hafta sürdürülmesi önerilir. Çoklu BA olan olgularda elementer formüller tercih edilebilir. Özofageal darlık gibi komplikasyonların gelişmesi durumunda endoskopik dilatasyon ve cerrahi uygulanabilir. Takipte EREFS (Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score) skoru kullanılmaktadır (27).

Eozinofilik gastrit, gastroenterit, enterit, kolit, enterokolit ve gastroenterokolit diğer eozinofilik gastrointestinal

hastalıklardır. Literatürde farklı eşik değerler bildirilmekle birlikte, midede ≥ 30 , duodenumda ≥ 50 , terminal ileumda ≥ 60 , çekum ve çıkan kolonda ≥ 100 ve transvers ve inen kolonda ≥ 80 , rektum ve sigmoid kolonda ≥ 60 eozinofil/büyük büyütme alanı patolojik kabul edilmektedir (28). Klein sınıflamasına göre eozinofilik infiltrasyonun etkilediği doku katmanına göre klinik değişmektedir (29).

4.3.2. Atopik Dermatit

AD, kaşıntı, ciltte kuruluk, inflamasyon ve alevlenmelerle seyreden kronik multifaktöriyel bir hastalıktır. Hafif vakalarda BA nadir iken, orta-ağır şiddetli hastalarda BA görülme oranı %33-93 arasındadır. Ülkemizde AD'e eşlik eden BA varlığında, en sık tetikleyici besin inek sütü ve yumurtadır. Deri prick testleri (DPT) ve serum spIgE ölçümleri inek sütü duyarlılığını göstermede kullanılsa da, AD miks tip BA olduğundan bu testler negatif olabilir. Ayrıca şiddetli egzaması olan bebeklerde total IgE seviyeleri çok yüksek olabileceğinden, pozitif spIgE sonuçları klinik olarak anlamsız bir duyarlılığı yansıtır olabilir ve dikkatle yorumlanmalıdır. Deri bakımına yönelik topikal ve sistemik tedaviler düzenlenmeli, eliminasyon seçili olgularda uygulanmalıdır (12,13).

5. TANI

İSPA tanısı; ayrıntılı anamnez, fizik muayene, uygun alerji testleri, eliminasyon diyeti ve gerektiğinde OPT'nin birlikte değerlendirilmesi ile konulur (10).

5.1. Anamnez ve Fizik Muayene

Tanısal değerlendirmenin temelini ayrıntılı klinik öykü oluşturur. Semptomların ne olduğu, ortaya çıkış zamanı, süresi, tekrarlayıcı olup olmadığı, reaksiyona neden olan süt miktarı, süt formu (çiğ, pastörize, fermente veya fırınlanmış ürünler),

maruziyet şekli, bebeğin beslenme tipi, diyet yapıldıysa diyet yanıtı, kazara alım olduğunda gelişen bulgular, eşlik eden atopik hastalıklar, kolaylaştırıcı faktörler (enfeksiyon, egzersiz), özgeçmiş ve soygeçmiş sorgulanmalıdır (10,17).

Fizik muayenede andropometrik ölçümler, sistemik bulgular değerlendirilmelidir (Tablo 1 ve 2).

5.2. IgE Aracılı İSPA'da Alerji Testleri

IgE aracılı İSPA şüphesinde DPT ve serum spIgE ölçümleri tanıya yardımcı başlıca testlerdir. DPT'de ödem çapının ≥ 3 mm ve/veya süt spIgE'nin $\geq 0,35$ kU/L ölçülmesi duyarlanmayı göstermekle birlikte tek başına klinik alerji tanısı koydurmaz. Pozitif test sonucu her zaman klinik reaksiyon varlığını göstermediği gibi, negatif test sonucu da İSPA tanısını tamamen dışlamaz. Bu nedenle test sonuçları mutlaka klinik öykü ile birlikte değerlendirilmeli, gerekli olgularda OPT ile doğrulanmalıdır (13).

5.2.1. Deri Prick Testi

DPT, IgE aracılı alerjilerin değerlendirilmesinde kullanılan, hızlı bir yöntemdir. İSPA'da DPT duyarlılığı %88, özgüllüğü ise %68'dir (30). DPT'de %95 pozitif prediktif değere karşılık gelen kabarıklık çapı, 2 yaşın altındaki çocuklarda >6 mm, daha büyüklerde ise ≥ 8 mm bulunmuştur (17).

5.2.2. Spesifik IgE Ölçümü

Şiddetli klinik bulgularla başvuran, antihistaminik ilaçları kesemeyen, dermografizmi olan ya da test yapılacak bölgede egzaması olan hastalarda alternatif olarak önerilmektedir (17). İSPA'da duyarlılığı %87 iken, özgüllüğü %48 olarak bildirilmiştir (30). Süt spIgE düzeyleri klinik reaksiyon olasılığını artırmakla birlikte, düşük düzeylerde de klinik alerji görülebileceği unutulmamalıdır. Süt spIgE'de %95 pozitif prediktif değere karşılık gelen düzey, 2 yaşın altındaki

çocuklarda 5 kUA/L, daha büyüklerde ise 15 kUA/L saptanmıştır. Özellikle seri ölçümler hastalığın doğal seyrinin ve tolerans gelişiminin değerlendirilmesinde yararlı olabilir (12).

5.2.3. Bileşene Dayalı Tanı Testleri

Moleküler alerji tanısındaki gelişmeler sayesinde süt proteinlerine karşı gelişen duyarlılığın bileşen düzeyinde değerlendirilmesi mümkün hale gelmiştir. İnek sütünde klinik açıdan en önemli komponentler α -LA (Bos d 4), β -LGB (Bos d 5), sığır serum albümin (Bos d 6) ve kazeindir (Bos d 8). Kazein duyarlılığı, daha persistan seyir, fırınlanmış süt ürünlerini tolere edememe, diğer memeli sütleri ile çapraz reaksiyon ile ilişkilidir. SSA duyarlılığı da sığır eti ile çapraz reaksiyondan sorumludur. Bileşene dayalı testler seçilmiş olgularda faydalı olabilir (10,13).

5.2.4. Bazofil Aktivasyon Testi

IgE aracılı alerjilerin değerlendirilmesinde uygulanabilen bir in vitro tanı yöntemidir. Maliyet ve sınırlı erişilebilirlik nedeniyle rutin olarak uygulanmamaktadır (17).

5.3. IgE Aracılı olmayan İSPA'da Alerji Testleri

IgE aracılı olmayan İSPA'da DPT ve serum spIgE, atopi yama testlerinin tanısal değerleri sınırlıdır. Bu hasta grubunda tanı büyük ölçüde klinik öykü, eliminasyon diyetine yanıt ve gerektiğinde OPT'ye dayanmaktadır (2).

5.4. İSPA'da Tanısal Eliminasyon Diyeti

Tanısal diyet 2 basamaklı olup ilk basamak şüpheli besinin diyetten çıkarıldığı eliminasyon; ikinci basamak ise şüpheli besinin tekrar tüketildiği provakasyondur. İSPA tanısı koyabilmek için eliminasyon ile semptomların gerilemesi ve provakasyon ile semptomların yeniden ortaya çıkması gerekir (15).

IgE aracılı İSPA şüphesinde tanısal eliminasyon genellikle 1–2 hafta, IgE aracılı olmayan formlarda ise 2–4 hafta süreyle uygulanır. AD, EoE, kronik ishal ve büyümede duraklama tablolarında bu süre 4-6 haftaya uzatılmalıdır (17).

Sadece anne sütü alan bebeklerde inek sütü ve süt ürünleri annenin diyetinden çıkarılır. Anneye, 1000mg/gün kalsiyum desteği verilmelidir (17). Klinik fenotiplere göre önerilen formül mama seçenekleri Tedavi ve Beslenme Önerileri bölümünde ayrıntılı olarak verilmiştir (Tablo 3).

Bebğin beslenme tipine göre, eliminasyon diyeti düzenlenmelidir. Sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde anneye eliminasyon önerilirken, ek gıda ve/veya formül mama ile beslenen bebeklerde anne sütüyle semptom yoksa, annenin diyet yapmasına gerek yoktur (2,13,15).

5.5. Tanısal İnek Sütü Oral Provokasyon Testi

OPT, İSPA tanısında altın standarttır (13,17). Özellikle öykü ile alerji testlerinin uyumsuz olduğu durumlarda, deneyimli merkezlerde planlanmalıdır. OPT’de hastaya yaşına uygun doz artışları ile belirli aralıklarla inek sütü veya inek sütü içeren besinler verilerek reaksiyon gelişip gelişmediği değerlendirilir (1,10,15).

Yalnızca anne sütü alan bebekte tanısal OPT için anne süt ve süt ürünlerini yeniden tüketmeye başlar. Formül mama ve/veya ek gıda alan bebekte OPT, standart inek sütü bazlı mama veya yaşına uygun süt proteini içeren besin (yoğurt, pastörize süt vb.) ile yapılır (10,13,17).

Yakın dönemde geçirilmiş anafilaksi varlığında ve BPİES’da tanı klinik olarak net ise, ağır reaksiyon riski nedeniyle tanısal OPT yapılmaz (16,17). Kontrolsüz astımı olan hastalarda OPT ertelenebilir (10). Test sırasında objektif klinik bulguların ortaya çıkması pozitif sonuç olarak

değerlendirilirken, herhangi bir reaksiyon gelişmemesi durumunda hasta ilgili besini tüketebiliyor kabul edilir ve eliminasyon diyeti sonlandırılır.

6. TEDAVİ VE BESLENME ÖNERİLERİ

İSPA tedavisinin temelini eliminasyon diyeti oluşturur. Tedavi planı hastanın yaşı, beslenme şekli, İSPA klinik fenotipi ve reaksiyon şiddetine göre bireyselleştirilmelidir. Amaç semptomların kontrol altına alınması, normal büyüme ve gelişmenin sürdürülmesi, beslenme yetersizliklerinin önlenmesi ve yaşam kalitesinin korunmasıdır (10,13,17).

Anne sütü alan bebeklerde emzirmenin sürdürülmesi önerilmektedir. İSPA bulgularının anne sütü aracılığıyla geçen süt proteinlerine bağlı olduğu düşünülen olgularda, annenin diyetinden süt ve süt ürünleri çıkarılır. Maternal eliminasyon diyeti sırasında anneye 1000 mg/gün kalsiyum ve 25 mcg/1000 IU D vitamini desteği önerilir. Eliminasyon süresince semptomların gerilemesi beklenir; ancak gereksiz ve uzun süreli diyetlerden kaçınılmalıdır (2,12,17).

Anne sütü almayan veya yetersiz olgularda İSPA'da kullanılabilecek formül mama seçenekleri klinik fenotiplere göre Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. İnek sütü protein alerjisinde klinik fenotiplere göre önerilen formül mama seçenekleri

Klinik bulgular	1. Seçenek	2. Seçenek (1. Seçenek tolere edilemezse)
Anafilaksi	AAF	eHF veya HRF
Ürtiker ve/veya anjiyoödem*	eHF	AAF veya HRF veya SF (>6 ay)
BPIES – Hafif	eHF	AAF veya HRF†
BPIES – Ağır	AAF	eHF veya HRF†
BPIE – Hafif	eHF veya HRF	AAF veya SF (>6 ay)
BPIE – Ağır (hipoalbuminemi, ağır anemi, büyüme geriliği varlığında)	AAF	eHF veya HRF
BPIAP‡	eHF veya HRF	AAF veya SF (>6 ay)
Eozinofilik özofajit	AAF	-
Atopik dermatit§	eHF veya HRF	HRF veya SF (>6 ay)
Ağır atopik dermatit	AAF	
Fonksiyonel GİS hastalıkları – Kabızlık – Reflü – İnfantil kolik	eHF veya HRF	AAF veya SF (>6 ay)

Kısaltmalar: **AAF:** Aminoasit bazlı formül süt, **eHF:** İleri derecede hidrolize formül süt, **HRF:** Pirinç proteini bazlı formül süt, **SF:** Soya proteini bazlı formül süt

* Ürtiker ve hafif anjiyoödem ile sınırlı olup anafilaksi semptomları olmayan hastalara önerilir.

† Pirinçle tetiklenen olgularda önerilmez.

‡ Ciddi seyreden BPIAP'lı olgularda veya eHF alan hastalarda ciddi kanamayla seyreden olgularda ilk seçenek olarak AAF önerilir.

§ Atopik dermatit semptomlarının inek sütü proteini ile tetiklendiği kesin olarak saptanan ağır olgularda önerilir. Çok ağır şiddette atopik dermatitte AAF önerilir.

Pirinç bazlı hidrolize formüller (HRF), uygun merkezlerde alternatif olarak kullanılabilir. Soya formülleri (SF) ise genellikle altı aydan büyük ve seçilmiş hastalarda değerlendirilmektedir (15).

Koyun, keçi ve diğer memeli sütleri yüksek çapraz reaksiyon riski nedeniyle inek sütüne alternatif olarak önerilmemektedir (16,23). Bitkisel içecekler (badem, yulaf,

pirinç içeceği vb.) süt çocuklarında formül mama yerine kullanılmamalıdır (10).

6.1. Beslenme İzlemi

İnek sütü, normal büyüme ve gelişmenin sağlanması için birçok makro ve mikrobeyin öğeleri içerir. Eliminasyon diyeti uygulanan çocuklarda büyüme parametreleri düzenli olarak değerlendirilmelidir. Pediatrik diyetisyen desteği alınmalı ve tamamlayıcı beslenme süreci yaşa uygun şekilde planlanmalıdır (10,17).

6-12 ay arasında <500ml/gün formül alımında ve 1 yaş sonrasında İSPA devam ediyorsa kalsiyum desteği sağlanmalıdır (10,17). Süt çocuğu döneminde 500 mg/gün, oyun çocuğu döneminde 1000 mg/gün, ergenlikte ise yaşına göre alması gereken tolere edebildiği en yüksek dozda kalsiyum önerilmektedir (12). Bitkisel sütler besin değerlerinin yetersizliği nedeniyle 2 yaş altında önerilmemektedir (10,13). D vitamini açısından balık ve yumurta tüketilmelidir. D vitamini eksikliği açısından riskli olgularda ilk 1 yaşta 400-1000 IU, 1-18 yaş arasında 600-1000 IU D vitamini önerilir (12).

İSPA'lı çocuklarda diğer gıdalardan da kaçınma, adolesan dönemde ise beden algı bozuklukları ve yeme bozuklukları bildirilmiştir (13,17,27).

Ayrıca alerjik hastalarda yetersiz alım haricinde steroid kullanımı, kronik inflamasyon gibi faktörler de büyümeyi olumsuz yönde etkileyebilir (12).

Özellikle 0-5 yaş arasında; boya göre ağırlık veya yaşa göre boy < -2SDS ise, son dönemde büyümede duraklama (ağırlık/büyüme ≥ 2 persantil veya 1 z skoru düşme), beslenme sorunları var ise, BA'ne eşlik eden AD varlığında, çoklu besin eliminasyonu durumunda, ailenin vegan olması, dini ve kültürel

olarak bazı besinlerin yasaklanması durumunda malnütrisyon açısından daha dikkatli olunmalıdır (12).

6.2. Hasta ve Aile Eğitimi

Günlük tüketilen birçok gıda ürününün içeriğinde süt ve süt ürünleri bulunmaktadır. Hasta ve ailelere süt ve süt proteini içeren besinler, gizli süt kaynakları ve gıda etiketlerinin okunması konusunda eğitim verilmelidir. Çapraz bulaş riskinin azaltılması ve kazara maruziyetlerin önlenmesi önemlidir (10,15).

Anafilaksi öyküsü bulunan veya ciddi reaksiyon açısından risk taşıyan hastalara adrenalin otoenjektörü reçete edilmeli ve kullanım eğitimi verilmelidir. Okul ve bakım veren kişiler de alerjik reaksiyonların tanınması ve acil durum yönetimi konusunda bilgilendirilmelidir. Uzun süreli eliminasyon diyetlerinin çocuk ve aile üzerinde psikososyal etkileri olabileceğinden, gerekli durumlarda multidisipliner destek sağlanmalıdır (2,13,16,17).

7. TOLERANS GELİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE SÜT MERDİVENİ

İSPA genellikle iyi prognozlu bir olup çocukların büyük çoğunluğunda zamanla tolerans gelişir. IgE aracılı olmayan İSPA'da tolerans çoğunlukla yaşamın ilk yıllarında gelişirken, IgE aracılı İSPA'da bu süreç daha uzun sürebilmektedir. Yüksek süt spIgE düzeyleri, kazein duyarlılığı, çoklu BA, astım ve geçirilmiş anafilaksi öyküsü tolerans gelişiminin gecikmesi ile ilişkilidir (1,10,13,15).

Tolerans gelişiminin değerlendirilmesinde klinik öykü temel olmakla birlikte, IgE aracılı İSPA'da DPT ve serum spIgE düzeyleri yardımcı olabilir. Toleransın kesin olarak değerlendirilmesinde OPT altın standart yöntemdir (12).

Son yıllarda seçilmiş hastalarda sütün diyetle kontrollü ve kademeli olarak yeniden eklenmesi için süt merdiveni kullanılmaktadır. Fırınlanmış süt içeren kek ve bisküvi gibi ürünlerle başlanıp, daha sonra muffin, pizza, peynir, yoğurt ve son aşamada pastörize inek sütüne geçilmesi yaygın kullanılan yöntemlerden biridir (2,10,17) (Şekil 2).



Şekil 2. Süt merdiveni

8. KORUNMA

İSPA'nın primer korunmasına yönelik güncel öneriler, mümkün oldukça anne sütü ile beslenmeyi desteklemeye ve tamamlayıcı besinleri yaşa uygun dönemde başlamaya odaklanır. Gebelik veya emzirme döneminde annenin koruyucu amaçla inek sütü içeren besinleri diyetinden çıkarması önerilmemektedir. Benzer şekilde, alerji gelişimini önlemek amacıyla tamamlayıcı besinlerin geciktirilmesinin de koruyucu etkisi gösterilememiştir (17).

Yüksek alerji riski taşıyan bebeklerde dahi inek sütü ve diğer tamamlayıcı besinlerin yaşamın ilk yılı içerisinde yaşa uygun zamanda başlanması önerilmektedir (12).

Sekonder korunmada temel amaç, tanı alan hastalarda gereksiz eliminasyonlardan kaçınmak, uygun izlem yapmak ve tolerans geliştiğinde besini güvenli şekilde diyeteye yeniden kazandırmaktır (13,17).

9. ORAL İMMUNOTERAPİ

Persistan IgE aracılı İSPA'lı seçilmiş hastalarda tolerans eşiğini artırmak amacıyla uygulanan bir tedavi yöntemidir. Oral immunoterapi (OİT) sırasında hastaya giderek artan miktarlarda süt proteini verilerek desensitizasyon sağlanması hedeflenir. Ancak EoE gelişimi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle OİT günümüzde yalnızca uygun hastalara, deneyimli merkezlerde ve yakın izlem altında uygulanmalıdır (17).

KAYNAKÇA

1. Schoemaker, A. A., Sprickelman, A. B., Grimshaw, K. E., Roberts, G., Grabenhenrich, L., Rosenfeld, L., ... Beyer, K. (2015). Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children--EuroPrevall birth cohort. *Allergy*, 70(8), 963–972. <https://doi.org/10.1111/all.12630>
2. Meyer, R., Chebar Lozinsky, A., Fleischer, D. M., Vieira, M. C., Du Toit, G., Vandenplas, Y., ... Venter, C. (2020). Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants-An EAACI Position Paper. *Allergy*, 75(1), 14–32. <https://doi.org/10.1111/all.13947>
3. Bingol, A., Uygun, D. F. K., Akdemir, M., Erengin, H., Buyuktiryaki, B., Sackesen, C., ... Altintas, D. U. (2021). Clinical phenotypes of childhood food allergies based on immune mechanisms: A multicenter study. *Allergy and Asthma Proceedings*, 42(3), e86–e95. <https://doi.org/10.2500/aap.2021.42.210005>
4. Doğruel, D., Bingöl, G., Altıntaş, D. U., Yılmaz, M., & Güneşer Kendirli, S. (2016). Clinical Features of Food Allergy during the 1st Year of Life: The ADAPAR Birth Cohort Study. *International Archives of Allergy and Immunology*, 169(3), 171–180. <https://doi.org/10.1159/000444639>
5. Orhan, F., Karakas, T., Cakir, M., Aksoy, A., Baki, A., & Gedik, Y. (2009). 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*, 39(7), 1027–1035. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03263.x>

6. Aydoğan, M., Topal, E., Yakıcı, N., Acar, H. C., Demirkale, Z. H., Ağa, M., ... Orhan, F. (2021). Food-induced anaphylaxis in early childhood and factors associated with its severity. *Allergy and Asthma Proceedings*, 42(5), e135–e144. <https://doi.org/10.2500/aap.2021.42.210051>
7. Aydoğan, M., Topal, E., Uysal, P., Acar, H. C., Cavkaytar, O., Hızlı Demirkale, Z., ... Özdemir, C. (2021). Proven Food-Induced Acute Urticaria and Predictive Factors for Definitive Diagnosis in Childhood. *International Archives of Allergy and Immunology*, 182(7), 607–614. <https://doi.org/10.1159/000513267>
8. Katz, Y., Nowak-Węgrzyn, A., Grimshaw, K. E., Beyer, K., Grabenhenrich, L., Keil, T., ... Roberts, G. (2015). Is it the true incidence of IgE-cow's milk allergy (CMA) or CMA or IgE-CMA in some countries and CMA in others. *Allergy*, 70(11), 1509–1510. <https://doi.org/10.1111/all.12669>
9. Host, A., & Halken, S. (2014). Cow's milk allergy: where have we come from and where are we going? *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 14(1), 2–8. <https://doi.org/10.2174/1871530314666140121142900>
10. Luyt, D., Ball, H., Makwana, N., Green, M. R., Bravin, K., Nasser, S. M., ... Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). (2014). BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clinical & Experimental Allergy*, 44(5), 642–672. <https://doi.org/10.1111/cea.12302>
11. Geiselhart, S., Podzhilkova, A., & Hoffmann-Sommergruber, K. (2021). Cow's Milk Processing-

- Friend or Foe in Food Allergy? *Foods*, 10(3), 572.
<https://doi.org/10.3390/foods10030572>
12. Saçkesen, C., Yücel, E., & Güven, B. (Eds.). (2023). *İnek sütü proteini alerjisi tanı, tedavi ve izlem rehberi*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
 13. World Allergy Organization (WAO). (2010). Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatric Allergy and Immunology*, 21(Suppl. 21), 1–125.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x>
 14. Vitaliti, G., Cimino, C., Coco, A., Praticò, A. D., & Lionetti, E. (2012). The immunopathogenesis of cow's milk protein allergy (CMPA). *Italian Journal of Pediatrics*, 38, 35. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-38-35>
 15. Mousan, G., & Kamat, D. (2016). Cow's Milk Protein Allergy. *Clinical Pediatrics*, 55(11), 1054–1063.
<https://doi.org/10.1177/0009922816664512>
 16. Nowak-Węgrzyn, A., Chehade, M., Groetch, M. E., Spergel, J. M., Wood, R. A., Allen, K., ... Greenhawt, M. (2017). International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(4), 1111–1126.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.966>
 17. Vandenplas, Y., Broekaert, I., Domellöf, M., Indrio, F., Lapillonne, A., Pienar, C., ... West, C. (2024). An ESPGHAN Position Paper on the Diagnosis, Management, and Prevention of Cow's Milk Allergy.

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition,
78(2), 386–413.
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003897>

18. Koppen, I. J. N., Vriesman, M. H., Saps, M., Rajindrajith, S., Shi, X., Benninga, M. A., ... Tabbers, M. M. (2018). Prevalence of functional defecation disorders in children: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Pediatrics*, 198, 121–130.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.02.029>
19. Borrelli, O., Barbara, G., Di Nardo, G., Cremon, C., Lucarelli, S., Frediani, T., ... Cucchiara, S. (2009). Neuroimmune interaction and anorectal motility in children with food allergy-related chronic constipation. *The American Journal of Gastroenterology*, 104(2), 454–463. <https://doi.org/10.1038/ajg.2008.109>
20. Tabbers, M. M., DiLorenzo, C., Berger, M. Y., Faure, C., Langendam, M. W., Nurko, S., ... Benninga, M. A. (2014). Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: Evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 58(2), 258–274. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000266>
21. Sarasu, J. M., Narang, M., & Shah, D. (2018). Infantile Colic: An Update. *Indian Pediatrics*, 55(11), 979–987.
22. Fiocchi, A., Schünemann, H. J., Brozek, J., Restani, P., Beyer, K., Troncone, R., ... Lockey, R. F. (2010). Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): A summary report. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(6), 1119–28.e12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.011>

23. Francis, O. L., Wang, K. Y., Kim, E. H., & Moran, T. P. (2020). Common food allergens and cross-reactivity. *Journal of food allergy*, 2(1), 17–21. <https://doi.org/10.2500/jfa.2020.2.200020>
24. Dellon, E. S., Liacouras, CA., Molina-Infante, J., Bredenoord, A. J., Furuta, G. T., Alexander, J. A., ... Straumann, A. (2018). Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: Proceedings of the AGREE conference. *Gastroenterology*, 155(4), 1022–1033.e10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.009>
25. Shaheen, N. J., Mukkada, V., Eichinger, C. S., Schofield, H., Todorova, L., & Falk, G. W. (2018). Natural history of eosinophilic esophagitis: A systematic review of epidemiology and disease course. *Diseases of the Esophagus*, 31(8), doy015. <https://doi.org/10.1093/dote/doy015>
26. Lucendo, A. J., Molina-Infante, J., Arias, Á., von Arnim, U., Bredenoord, A. J., Bussmann, C., ... Attwood, S. E. (2017). Guidelines on eosinophilic esophagitis: Evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology Journal*, 5(3), 335–358. <https://doi.org/10.1177/2050640616689525>
27. Amil-Dias, J., Oliva, S., Papadopoulou, A., Thomson, M., Gutiérrez-Junquera, C., Kalach, N., ... Zevit, N. (2024). Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children: An update from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 79(2), 394–437. <https://doi.org/10.1002/jpn3.12188>

28. Papadopoulou, A., Amil-Dias, J., Auth, M. K., Chehade, M., Collins, M. H., Gupta, S. K., ... Furuta, G. T. (2024). Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines on Childhood Eosinophilic Gastrointestinal Disorders Beyond Eosinophilic Esophagitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 78(1), 122–152. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003877>
29. Klein, N. C., Hargrove, R. L., Sleisenger, M. H., & Jeffries, G. H. (1970). Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine*, 49(4), 299–319. <https://doi.org/10.1097/00005792-197007000-00003>
30. Soares-Weiser, K., Takwoingi, Y., Panesar, S. S., Muraro, A., Werfel, T., Hoffmann-Sommergruber, K., ... EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. (2014). The diagnosis of food allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 69(1), 76–86. <https://doi.org/10.1111/all.12333>

ÇOCUKLARDA YUMURTA ALERJİSİ

Elif Bilge KELEBEK¹

1. GİRİŞ

Yumurta alerjisi, çocukluk çağında en sık karşılaşılan besin alerjilerinden biri olup özellikle süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde ortaya çıkar. Yumurta proteinlerine karşı gelişen immün yanıtın klinik olarak anlamlı reaksiyona yol açması ile karakterizedir. Klinik spektrum, dakikalar içinde gelişen ürtiker, anjiyoödem, kusma, hışiltı ve anafilaksi gibi IgE aracılı reaksiyonlardan, daha geç ortaya çıkan gastrointestinal yakınmalara kadar uzanır. Bu nedenle yumurta alerjisi tek bir klinik fenotipten ziyade farklı immünolojik ve klinik özellikleri olan bir hastalıklar spektrumu olarak değerlendirilmelidir [1–4].

Yumurta alerjisinin yönetimindeki temel güçlüklerden biri, duyarlanma ile klinik alerjinin birbirinden ayrılmasıdır. Deri prick testi (DPT) ve/veya serumda yumurta-spesifik immünoglobulin E (sIgE) ölçümü IgE duyarlanmasını ortaya koyabilir; ancak pozitif bir test sonucu tek başına klinik reaksiyonun varlığını kanıtlamaz. 2023 EAACI tanı kılavuzu, tanısal sürecin ayrıntılı alerji odaklı klinik öykü ile başlamasını, uygun hastalarda sIgE ve DPT gibi testlerle duyarlanmanın değerlendirilmesini ve belirsizlik devam ediyorsa besin yükleme testi (BYT) referans standart olarak kullanılmasını önermektedir [1].

Yumurta alerjisinin bir diğer önemli özelliği, doğal seyri boyunca tolerans gelişiminin sık görülmesidir. Bununla birlikte

¹ Uzman Doktor (Araştırma Görevlisi Yandal Asistanı), Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünolojisi, ORCID: 0000-0003-4445-2669.

toleransın gelişme zamanı bireyler arasında değişkendir. Başlangıç yumurta-spesifik IgE düzeyi, ilk reaksiyonun özellikleri, eşlik eden atopik hastalıklar ve farklı yumurta hazırlama biçimlerine tolerans, hastalığın persistan seyri açısından yol gösterici olabilir [5–8]. Bu nedenle tanı konulan çocuklarda yaklaşım yalnızca eliminasyon üzerine kurulmamalı; büyüme ve beslenme durumunun izlenmesi, güvenli gıda çeşitliliğinin korunması ve uygun zamanda yeniden değerlendirme de yönetimin ayrılmaz parçaları olarak ele alınmalıdır [2].

Son yıllarda yumurta alerjisinin doğal seyri ve tedavisi açısından 'fırınlanmış yumurta toleransı' ve kontrollü yeniden maruziyet yaklaşımları önem kazanmıştır. Bazı çocuklar uzun süre yüksek sıcaklıkta pişirilmiş yumurtayı tolere ederken daha az pişmiş veya çiğ yumurtaya reaksiyon gösterebilmektedir. Bu fenotip, yalnızca günlük beslenmenin çeşitlendirilmesi açısından değil, tolerans gelişiminin izlenmesi açısından da klinik önem taşır [7,9].

Bu bölümde; çocukluk çağı yumurta alerjisinin epidemiyolojisi, başlıca yumurta alerjenleri, immünopatogenezi, klinik fenotiplerine ek olarak tanı ve tedavi yaklaşımlarının bütünen ele alınması amaçlanmıştır.

2. EPİDEMİYOLOJİ

Yumurta alerjisinin prevalansı, çalışmalarda kullanılan tanı yöntemine, yaş grubuna, coğrafi bölgeye ve hastalık tanımına göre değişmektedir. Ebeveyn bildirimine, hekim tanısına, duyarlanma testlerine veya BYT ile doğrulanmış alerjiye dayanan prevalansların aynı kavramı ölçmediği unutulmamalıdır. Bu nedenle farklı çalışmalar arasında doğrudan karşılaştırma yapılırken tanısal yöntemin mutlaka dikkate alınması gerekir [1,3,10].

Yumurta alerjisi çoğunlukla yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkar ve erken çocukluk döneminin önemli besin alerjenlerinden biridir. Özellikle atopik dermatiti bulunan bebeklerde yumurta duyarlanması ve klinik yumurta alerjisi riski artmaktadır. Bu ilişki, deri bariyerindeki bozulmanın alerjen duyarlanmasında rol oynayabileceğini destekleyen daha geniş 'çevresel maruziyet–epitel bariyeri–immün yanıt' modelinin bir parçasıdır [11,12].

Doğal seyir çalışmalarının önemli bir bölümü, yumurta alerjisinin çocukluk döneminde giderek azalan bir prevalansa sahip olduğunu göstermektedir. CoFAR kohortunda yumurta alerjisi tanısı alan 213 çocuk yaklaşık 74 ay izlendiğinde çocukların yaklaşık yarısında alerjinin düzeldiği bildirilmiştir. Başlangıç yumurta-spesifik IgE düzeyi ve ilk reaksiyonun özellikleri, tolerans gelişimini öngörmeye en güçlü değişkenler arasında bulunmuştur [5]. Bu bulgu, yumurta alerjisinde başlangıçtaki immünolojik yükün doğal seyir açısından önemli olduğunu göstermektedir.

Yumurta alerjisinin persistan seyri ile daha yüksek yumurta-spesifik IgE düzeyleri, daha belirgin duyarlanma, atopik dermatit ve diğer besin alerjilerinin birlikteliği arasında ilişki bildirilmiştir. Bununla birlikte tek bir laboratuvar parametresi bireysel prognozu kesin biçimde belirleyemez. Klinik fenotip, zaman içindeki test sonuçları ve kontrollü yeniden değerlendirmelerle birlikte ele alınmalıdır [1,5,6].

Yumurta alerjisinin epidemiyolojisi açısından erken besin maruziyeti de önemlidir. EAT(Enquiring About Tolerance) çalışmasında 3. aydan itibaren alerjen gıdaların diyetle eklenmesi uygulanabilir bulunmuş, ancak tüm çalışma popülasyonunda istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmemiştir. Buna karşılık başlangıçta yumurtaya duyarlanmış alt grupta erken girişim ile yumurta alerjisi daha düşük bulunmuştur [13,14]. PETIT (Prevention of Egg Allergy with Tiny Amount InTake) çalışması

ise egzaması olan yüksek riskli bebeklerde egzamanın etkin kontrolü ile birlikte ısıtılmış yumurtanın kademeli verilmesinin 12. ayda yumurta alerjisi gelişimini azaltabildiğini göstermiştir [15].

Bu sonuçlar, erken yumurta verilmesinin tüm bebeklerde aynı büyüklükte koruyucu etki yaratacağını göstermemektedir. Çalışmaların uyguladığı yumurta formu, başlangıç yaşı, tüketim sıklığı, atopik risk ve çalışma popülasyonları birbirinden farklıdır. Güncel yaklaşım, tamamlayıcı beslenme döneminde alerjen gıdaların gereksiz biçimde geciktirilmemesini desteklemekte; ancak tek bir 'koruyucu doz' veya evrensel yumurta başlama protokolü tanımlanamamaktadır [2,13–16].

3. YUMURTA ALERJENLERİ VE İMMÜNOPATOGENEZ

3.1. Yumurta proteinlerinin alerjenik özellikleri

Tavuk yumurtası, yumurta akı ve sarısında bulunan çok sayıda protein nedeniyle immünolojik açıdan kompleks bir besindir. Klinik olarak önemli alerjenlerin çoğu yumurta akında bulunur. Uluslararası alerjen terminolojisinde başlıca yumurta akı alerjenleri Gal d 1 (ovomucoid), Gal d 2 (ovalbumin), Gal d 3 (ovotransferrin/conalbumin) ve Gal d 4 (lizozim) olarak tanımlanmıştır. Yumurta sarısında ise Gal d 5 (serum albumin) başta olmak üzere farklı proteinler klinik duyarlanma ile ilişkilidir [17,18]. Başlıca alerjenler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Tavuk yumurtasının başlıca alerjenleri ve klinik özellikleri

Alerjen	Protein	Yerleşim	Isıl işlem özellikleri	Klinik önem
Gal d 1	Ovomucoid	Yumurta akı	Isıya ve proteolize görece dirençli	Persistan fenotip ve daha az işlenmiş yumurtaya reaktivite ile ilişkilendirilebilir.
Gal d 2	Ovalbumin	Yumurta akı	Isıya Gal d 1'den daha duyarlı	Başlıca yumurta akı alerjenlerinden biridir; pişirme alerjenik özellikleri azaltabilir.
Gal d 3	Ovotransferrin / conalbumin	Yumurta akı	Isıya duyarlı	Yumurta akı alerjenitesine katkıda bulunur.
Gal d 4	Lizozim	Yumurta akı	Isıl işlemle değişebilir	Duyarlanma ve bazı ürün/farmasötik maruziyetlerinde klinik önem taşıyabilir.
Gal d 5	Serum albumin	Yumurta sarısı	Isıl işlemle değişebilir	Yumurta sarısı duyarlanması ve kuş-yumurta sendromu ile ilişkili olabilir.

Not: Komponent duyarlanması klinik alerji ile eş anlamlı değildir; sonuçlar klinik öykü ve gerektiğinde BYT ile birlikte yorumlanmalıdır.

Ovomucoid (Gal d 1), üç disülfid bağı içeren ve proteazlara yüksek direnç gösteren bir glikoproteindir. Isıl işleme karşı görece dayanıklı olması, bazı çocuklarda fırınlanmış yumurtaya rağmen reaksiyon gelişmesini açıklayan faktörlerden biridir. Bu nedenle Gal d 1 duyarlanması, özellikle persistan yumurta alerjisi ve daha az işlenmiş yumurtaya reaktivite ile ilişkilendirilen bir belirteç olarak incelenmiştir [7,9,17]. Ancak Gal d 1-spesifik IgE'nin klinik karar vermede tek başına yeterli olmadığı vurgulanmalıdır.

Ovalbumin (Gal d 2), yumurta akının miktar bakımından en önemli proteindir ve ovomucoidden daha ısıya duyarlıdır. Isıl işlem sırasında yapısal değişikliklere uğraması, bazı hastalarda pişmiş ürünlerin daha iyi tolere edilmesine katkıda bulunabilir. Bununla birlikte 'ovalbumin duyarlılığı = fırınlanmış yumurta toleransı' şeklinde basit bir eşleştirme yapılmamalıdır; klinik reaktivite birden fazla alerjen komponentin özelliklerinden ve hastanın immün fenotipinden etkilenir [7–9].

Yumurta proteinlerinin ısıl işlemle değişen alerjenik özellikleri, klinik fenotiplerin neden heterojen olduğunu anlamada önemlidir. Fırınlanmış yumurta içeren ürünlerde yumurta proteinlerinin uzun süreli yüksek sıcaklık maruziyeti proteinlerin üç boyutlu yapısını değiştirir. Bu durum bazı IgE epitoplarının erişilebilirliğini azaltabilir. Ancak bu işlem tüm alerjen epitoplarını ortadan kaldırmadığından, fırınlanmış yumurtaya tolerans gösteren çocukların daha az pişmiş yumurtayı da tolere edeceği varsayılmaz [8,9].

3.2. IgE aracılı immün yanıt

IgE aracılı yumurta alerjisinde ilk aşama, yumurta proteinlerine karşı immün toleransın bozulması ve alerjen-spesifik IgE yanıtının gelişmesidir. Alerjenin antijen sunan hücreler tarafından alınması ve uygun bağlamda sunulması, tip 2 immün yanıtın gelişmesine katkıda bulunur. IL-4 ve IL-13 aracılığıyla B hücrelerinde IgE sınıf değişimi desteklenir; oluşan spesifik IgE antikorları mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli FcεRI reseptörlerine bağlanır [19–21].

Aynı alerjenle yeniden karşılaşma sırasında IgE moleküllerinin çapraz bağlanması mast hücresi ve bazofil aktivasyonuna neden olur. Histamin, triptaz, lökotrienler, prostaglandinler ve diğer mediyatörlerin salınımı sonucunda ürtiker, anjiyoödem, kusma, karın ağrısı, hışıltı, bronkospazm ve ağır olgularda hipotansiyon ile anafilaksi gelişebilir [2,19]. Klinik belirtilerin çoğunlukla yumurta alımından sonraki dakikalar ile iki saat içinde başlaması bu mekanizmanın karakteristik özelliğidir.

Atopik dermatit, yumurta alerjisi ile yakından ilişkili bir klinik fenotiptir. Özellikle erken yaşamda başlayan ve şiddetli seyreden atopik dermatitte epidermal bariyer bütünlüğünün bozulması, çevresel gıda proteinlerine maruziyeti ve duyarlanma olasılığını artırabilir. Bu nedenle atopik dermatiti olan bebeklerde

yumurta gibi yaygın alerjenlere ilişkin öykü ve klinik bulguların dikkatle değerlendirilmesi önemlidir [11,12].

3.3. IgE aracılı olmayan ve miks mekanizmalar

IgE aracılı olmayan reaksiyonlarda T hücreleri, doğuştan bağışıklık hücreleri ve gastrointestinal mukozal inflamasyonun farklı bileşenleri rol oynayabilir. Semptomlar genellikle daha geç ortaya çıkar ve tanıda sIgE veya DPT negatif olabilir. Bu nedenle laboratuvar testlerinin negatif olması, klinik öykü güçlü olduğunda yumurta ile ilişkili non-IgE aracılı hastalık olasılığını tek başına dışlamaz [2,22].

Yumurta, besin proteini ilişkili enterokolit sendromu (FPIES) gibi non-IgE aracılı hastalıklarda da tetikleyici olabilir. FPIES'de tipik olarak tetikleyici gıdanın alınmasından 1–4 saat sonra tekrarlayan, belirgin kusma; bunu izleyen letarji, solukluk, ishal ve ağır olgularda dehidratasyon veya hipotansiyon görülebilir. Yumurta FPIES için inek sütü ve pirinç kadar sık bir tetikleyici olmamakla birlikte klinik olarak tanınmış bir tetikleyicidir [22].

Miks mekanizmalı tablolar ise IgE aracılı ve hücre sel yanıtların birlikte bulunduğu durumları kapsar. Atopik dermatit ve bazı eozinofilik gastrointestinal hastalıklar bu geniş fenotipik alan içinde değerlendirilebilir. Bu grupta klinik bulguların zamanlaması ve organ dağılımı değişken olduğundan, tanısal yaklaşım tek bir test yerine klinik örüntüye dayandırılmalıdır [2,19,22].

3.4. Isıl işlem ve 'fırınlanmış yumurta' fenotipi

Yumurta alerjisinde klinik açıdan en dikkat çekici fenotiplerden biri, fırınlanmış yumurtanın tolere edilmesine karşın çiğ veya az pişmiş yumurtaya reaksiyon gelişmesidir. Isıl işlem ve gıda matriksi, yumurta proteinlerinin yapısını ve

gastrointestinal sindirim sırasında alerjenlerin erişilebilirliğini değiştirerek klinik reaktiviteyi etkileyebilir [8,9].

Fırınlanmış yumurta toleransı olan çocukların zaman içinde daha az işlenmiş yumurta formlarına ilerleme olasılığı daha yüksek olabilir. Bu gözlem, doğal tolerans gelişimi ile ilişkili bir fenotip olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte fırınlanmış yumurtanın diyetle eklenmesi veya yumurta merdiveninin uygulanması, özellikle daha önce sistemik reaksiyon geçirmiş çocuklarda, bireysel risk değerlendirmesi yapılmadan ve gerekli durumlarda kontrollü OGY gerçekleştirilmeden evde başlanacak standart bir uygulama olarak görülmemelidir [2,7–9].

4. KLİNİK FENOTİPLERİN KISA ÇERÇEVESİ

Yumurta alerjisinin klinik sunumu; immün mekanizma, tüketilen yumurtanın fiziksel/ısıl özellikleri, alınan miktar ve hastanın eşlik eden atopik hastalıklarına göre değişebilir. IgE aracılı reaksiyonlarda hızlı başlangıçlı deri, gastrointestinal ve solunum bulguları ön plandadır.

Non-IgE aracılı tablolar daha çok gecikmiş gastrointestinal belirtilerle seyredebilir. Miks mekanizmalar ise daha geniş ve değişken bir klinik görünüm oluşturur [2,19,22]. İmmünolojik fenotipler arasındaki temel ayrımlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Yumurta alerjisinin immünolojik fenotiplerine göre klinik özellikleri

Özellik	IgE aracılı	IgE aracılı olmayan	Miks mekanizmalı
Başlangıç zamanı	Genellikle dakikalar-2 saat	Saatler-günler; FPIES'de çoğunlukla 1-4 saat	Değişken
Baskın mekanizma	Alerjen-spesifik IgE, mast hücresi ve bazofil aktivasyonu	Hücrel ve mukozal immün yanıt	IgE ile hücrel yanıtların birlikteliği
DPT / serum sIgE	Çoğunlukla pozitif	Çoğunlukla negatif	Değişken; nedenselliği tek başına göstermez
Tipik klinik örnekler	Ürtiker, anjiyoödem, kusma, hışıltı, anafilaksi	FPIES ve diğer gecikmiş gastrointestinal fenotipler	Atopik dermatit ve eozinofilik özofajit gibi tablolar
Tanısal yaklaşım	Öykü + DPT/sIgE; belirsizlikte OGY	Eliminasyon ve kontrollü yeniden karşılaşma/OGY	Fenotipe göre bütüncül değerlendirme

Not: DPT ve serum sIgE duyarlanmayı gösterir; klinik alerji veya nedensellik klinik öyküden bağımsız yorumlanmamalıdır [1,2,19,22].

5. TANISAL YAKLAŞIM

Yumurta alerjisinde tanısal yaklaşımın temel amacı, yumurta proteinlerine karşı yalnızca immünolojik duyarlanması bulunan çocuklarla, klinik olarak anlamlı reaksiyon gösteren çocukları birbirinden ayırmaktır. Tanı; alerji odaklı ayrıntılı öykü, deri prick testi (DPT) ve/veya serum yumurta-spesifik IgE (sIgE) ölçümü ile başlar. Bu basamakların sonucunda tanısal belirsizlik sürüyorsa besin yükleme testi referans standarttır. Hiçbir laboratuvar testi klinik öyküden bağımsız yorumlanmamalı; geniş besin panellerinin öykü olmaksızın kullanılması, klinik olarak önemsiz duyarlanmaların saptanmasına ve gereksiz eliminasyon diyetlerine yol açabileceğinden kaçınılmalıdır [1,23]. Başlıca tanı araçlarının kullanım alanları Tablo 3'te karşılaştırılmıştır.

Tablo 3. Yumurta alerjisinde tanısal yöntemler

Tanı yöntemi	Kullanım alanı	Başlıca katkısı	Temel kısıtlılığı	Rutindeki yeri
Alerji odaklı öykü	Tüm hastalar	Tanısal olasılığı ve test seçimini yönlendirir	Tek başına her olguda doğrulayıcı değildir	Temel basamak
Deri prick testi	IgE aracılı alerji şüphesi	Hızlı ve erişilebilir duyarlanma değerlendirmesi	Pozitiflik klinik alerjiyi kanıtlamaz	Sık
Serum spesifik IgE	IgE aracılı alerji; DPT'nin uygun olmadığı durumlar	Kantitatif ve seri değerlendirme	Eşikler yaşa ve popülasyona göre değişir	Sık
Komponent analizi	Seçilmiş olgular	Gal d 1/Gal d 2 profiliyle ek fenotipik bilgi	OGY'nin yerini alamaz; maliyet ve erişim	Seçilmiş olgu
Bazofil aktivasyon testi	Tanısal belirsizliği süren seçilmiş olgular	Klinik reaktivite ayırımına katkı sağlayabilir	Standardizasyon ve erişim sınırlıdır	İleri Merkez
Oral gıda yükleme testi	Tanının veya belirli yumurta formuna toleransın doğrulanması	Referans standart	Reaksiyon riski; eğitimli ekip ve donanım gerekir	Endikasyona göre

Not: Test seçimi klinik öyküye göre yapılmalı; geniş tarama panellerinden kaçınılmalı ve OGY uygun güvenlik koşullarında uygulanmalıdır [1,23,26,27].

5.1. Alerji odaklı klinik öykü

Tanısal değerlendirmenin ilk ve en önemli basamağı, şüpheli reaksiyonun ayrıntılı biçimde tanımlanmasıdır. Tüketilen yumurtanın formu (çiğ, az pişmiş, iyi pişmiş veya fırınlanmış), yaklaşık miktarı, semptomların başlama süresi, etkilenen organ sistemleri, reaksiyonun süresi ve şiddeti, uygulanan tedavi ve aynı maruziyetle reaksiyonun tekrarlanıp tekrarlanmadığı sorgulanmalıdır. Daha önce tolere edilen yumurta formları, son reaksiyondan sonra gerçekleşen kazara tüketimler ve egzersiz, enfeksiyon ya da nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı gibi olası kofaktörler de kaydedilmelidir [1,2].

Yumurta alımından sonra çoğunlukla dakikalar içinde ve genellikle ilk iki saat içinde gelişen ürtiker, anjiyoödem, kusma, hışıltı, solunum sıkıntısı veya dolaşım bulguları IgE aracılı

reaksiyonu destekler. Buna karşılık saatler veya günler sonra ortaya çıkan, özellikle gastrointestinal sistemle sınırlı belirtiler non-IgE aracılı mekanizmaları düşündürebilir. Ancak yalnızca zamanlama ile kesin mekanizma tayini yapılamaz. Atopik dermatit, astım, alerjik rinit ve diğer besin alerjilerinin varlığı; büyüme durumu ve ailede atopik hastalık öyküsü değerlendirmeyi tamamlar [1,22].

5.2. Deri prick testi

DPT, yumurta akı ekstrasına karşı IgE aracılı duyarlanmayı hızlı ve görece düşük maliyetli bir yöntemle göstermeye olanak sağlar. Testin, uyum pozitif ve negative controller eşliğinde, standardize ekstras ve/veya taze besin kullanılara prick-to-prick yöntemiyle ve deneyimli personel tarafından uygulanması gerekir. Negatif kontrole göre en az 3 mm daha büyük kabarıklık çoğu uygulamada duyarlanma lehine kabul edilmektedir. birlikte, testin pozitif olması tek başına klinik yumurta alerjisini kanıtlamaz. Kabarıklık çapı arttıkça klinik reaksiyon olasılığı genel olarak yükselir; ancak reaksiyonun şiddeti veya eşik dozu güvenilir biçimde öngörülemmez [1,23].

Test öncesinde antihistaminiklerin etkisi, test bölgesindeki aktif dermatit ve dermografizm gibi sonucu bozabilecek durumlar dikkate alınmalıdır. Negatif DPT, IgE aracılı yumurta alerjisi olasılığını azaltır; ancak güçlü ve uyumlu bir klinik öykü varlığında tanıyı mutlak olarak dışlamaz. Eşik değerler yaşa ve çalışılan popülasyona göre değişir. Örneğin, bir yaşındaki bebekleri içeren HealthNuts kohortunda yumurta için 4 mm ve üzerindeki DPT kabarıklığı OGY ile doğrulanmış alerji açısından %95 pozitif öngörü değeri göstermiştir; bu değer farklı yaş gruplarına veya klinik popülasyonlara doğrudan genellenmemelidir [24].

5.3. Serum spesifik IgE ve komponent temelli tanı

Serum yumurta akı-sIgE ölçümü, antihistaminiklerin kesilemediği, yaygın deri hastalığının bulunduğu veya DPT uygulanmasının uygun olmadığı durumlarda özellikle yararlıdır. DPT’de olduğu gibi pozitif sonuç duyarlanmayı gösterir; klinik alerjiyi tek başına doğrulamaz. Sonucun yorumunda hastanın yaşı, reaksiyon öyküsü, eşlik eden atopik dermatit, total IgE düzeyi, kullanılan laboratuvar yöntemi ve testin zaman içindeki seyri birlikte değerlendirilmelidir. Tekrarlanan ölçümlerde azalma tolerans gelişme olasılığını destekleyebilse de, OGY yapılmadan kesin tolerans anlamına gelmez [1,5,23].

Yumurta için bildirilen karar eşikleri farklı merkez ve popülasyonlarda önemli ölçüde değişmektedir. HealthNuts çalışmasında bir yaşındaki bebeklerde yumurta akı-sIgE için 1,7 kUA/L düzeyi %95 pozitif öngörü değeri ile ilişkili bulunmuştur; ancak bu tür eşikler evrensel tanı sınırı değildir ve özellikle fırınlanmış yumurta reaktivitesini yeterli doğrulukta öngörmez [24]. Bu nedenle sIgE değerleri, OGY gereksinimini ve zamanlamasını belirlemede olasılık sağlayan araçlar olarak kullanılmalıdır.

Komponent temelli tanıda en sık Gal d 1 (ovomucoid) ve Gal d 2’ye (ovalbumin) karşı sIgE değerlendirilir. Gal d 1’in ısıya ve proteolize görece dirençli olması nedeniyle yüksek Gal d 1-sIgE düzeyleri persistan fenotip ve pişmiş yumurtaya reaktivite ile ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte komponent sonuçları tek başına fırınlanmış yumurta toleransını veya reaksiyon şiddetini kesin olarak belirleyemez ve OGY’nin yerini alamaz [7,9,23].

5.4. Bazofil aktivasyon testi ve diğer ileri testler

Bazofil aktivasyon testi (BAT), hastanın bazofillerinin yumurta alerjeni ile uyarılması sonrasında CD63 veya CD203c gibi aktivasyon belirteçlerinin akım sitometrisiyle ölçülmesine dayanır. BAT, duyarlanma ile klinik reaktivitenin ayırımında DPT

ve sIgE'ye ek bilgi sağlayabilir ve seçilmiş hastalarda gereksiz OGY sayısını azaltma potansiyeline sahiptir. Yumurta alerjisi olan çocuklarda BAT ile Gal d 1-sIgE'nin basamaklı veya birlikte kullanımını umut verici bulunmuştur [1,25]. Bununla birlikte testin sınırlı erişilebilirliği, taze örnek gereksinimi ve laboratuvarlar arası standardizasyon sorunları nedeniyle BAT halen çoğunlukla uzmanlaşmış merkezlerde ikinci basamak bir testtir. Mast hücre aktivasyon testi ve epitope özgü IgE analizleri gibi yöntemler ise rutin klinik kullanım için henüz yeterince standardize değildir [1,23].

5.5. Oral gıda yükleme testi

OGY, yumurta alerjisinin doğrulanması veya dışlanması referans standarttır. Klinik öykü ile DPT/sIgE sonuçlarının uyumsuz olduğu olgularda, hiç yumurta tüketmemiş ancak testleri pozitif bulunan çocuklarda, fırınlanmış ya da daha az pişmiş yumurta toleransının belirlenmesinde ve doğal seyir sırasında tolerans gelişiminin değerlendirilmesinde kullanılır. Açık OGY günlük klinik uygulamada çoğu çocuk için yeterlidir; subjektif veya tutarsız semptomların baskın olduğu durumlarda tek kör ya da çift kör plasebo kontrollü test gerekebilir [1,26,27].

Test öncesinde çocuğun genel durumu stabil olmalı, astım kontrol altında bulunmalı ve sonucu veya reaksiyon tedavisini etkileyebilecek ilaçlar uygun sürelerle düzenlenmelidir. OGY; anafilaksi tedavisi için eğitilmiş ekip, gerekli ilaçlar ve resüsitasyon donanımı bulunan bir sağlık kuruluşunda yapılmalıdır. Güncel PRACTALL önerileri, IgE aracılı alerjide dozların besinin protein içeriği temelinde yarı logaritmik artışlarla verilmesini ve çoğunlukla 20–30 dakikalık aralıkların kullanılmasını önermektedir. Test sırasında önceden tanımlanmış devam etme, gözlem ve durdurma ölçütlerine uyulması hem ağır reaksiyon riskini hem de belirsiz belirtilere bağlı yanlış pozitif tanıyı azaltır [27].

Fırınlanmış yumurta OGY'sinde yumurtanın miktarı, pişirme sıcaklığı, süresi ve kullanıldığı gıda matriksi açık biçimde standardize edilmelidir. Fırınlanmış yumurtanın tolere edilmesi, çiğ veya az pişmiş yumurtanın güvenli olduğu anlamına gelmez. Testin negatif olması hâlinde, tolere edilen formun evde hangi miktar ve sıklıkta sürdürüleceği aileye yazılı olarak anlatılmalıdır [26,27].

5.6. Non-IgE aracılı reaksiyonların tanısı ve ayırıcı tanı

Non-IgE aracılı yumurta alerjisinde DPT ve sIgE sıklıkla negatiftir; bu nedenle tanı esas olarak klinik öykü, şüpheli besinin kontrollü eliminasyonu ile semptomların düzelmesi ve uygun koşullarda yeniden karşılaşma veya OGY ile belirtilerin tekrarlamasına dayanır. Yumurta ile tetiklenen akut FPIES'de tipik olarak alımdan 1–4 saat sonra tekrarlayan kusma, solukluk ve letarji ortaya çıkar; deri ve solunum sistemi bulgularının bulunmaması IgE aracılı reaksiyondan ayırıcıdır. Öykünün tanı ölçütlerini tam karşılamadığı veya tek bir reaksiyonun bulunduğu olgularda hekim gözetiminde OGY gerekebilir [22,26,27].

Ayırıcı tanıda enfeksiyöz gastroenterit, gıda intoleransları, toksik reaksiyonlar, reflü, kronik spontan ürtiker, kontrolsüz astım ve yumurtadan bağımsız diğer gastrointestinal hastalıklar değerlendirilmelidir. Eozinofilik özofajit gibi mikس mekanizmalı hastalıklarda tanı klinik bulgularla birlikte endoskopi ve histopatolojik değerlendirmeye dayanır; yalnızca yumurta-sIgE veya DPT pozitifliğine bakılarak yumurtanın nedensel gıda olduğu sonucuna varılamaz. Sonuç olarak yumurta alerjisi tanısı, test sonuçlarının mekanizma ve klinik fenotiple uyumlu biçimde bütüncül yorumlanmasını gerektirir [1,2,22].

6. TEDAVİ VE BESLENME YÖNETİMİ

Yumurta alerjisinde yönetimin amacı yalnızca reaksiyonları önlemek değildir; kazara maruziyet riskini azaltırken çocuğun büyümesini, besin çeşitliliğini, aile yaşamını ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini korumak da temel hedeflerdir. Tedavi; klinik fenotip, reaksiyon şiddeti, eşlik eden astım ve atopik dermatit, tolere edilen yumurta formları, yaş, ailenin kaynakları ve tercihleri dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. Klinik olarak reaksiyon oluşturan formdan kaçınma, tolere edilen formların uygun biçimde sürdürülmesi, yazılı acil eylem planı ve düzenli yeniden değerlendirme bu yaklaşımın ana bileşenleridir [2,28].

6.1. Hedefe yönelik eliminasyon ve bireyselleştirilmiş plan

Eliminasyonun kapsamı, öykü ve gerektiğinde kontrollü OGY ile ortaya konan klinik reaktiviteye göre belirlenmelidir. Çocuğun yalnızca çiğ veya az pişmiş yumurtaya reaksiyon gösterdiği, buna karşılık iyi pişmiş/fırınlanmış yumurtayı tolere ettiği kanıtlanmışsa bütün yumurta formlarının diyetten çıkarılması gerekli değildir. Tolere edilen fırınlanmış yumurtanın düzenli tüketimi besin çeşitliliğini koruyabilir; ancak miktar ve tüketim sıklığı çocuğa özgü planlanmalıdır. Buna karşılık toleransı gösterilmemiş bir form, yalnızca test değerleri düşük olduğu için evde denenmemelidir [2,28].

Gereksiz geniş eliminasyon; büyüme geriliği, mikrobesein yetersizliği, beslenme güçlüğü ve aile yükü ile ilişkilidir. Bu nedenle yumurta dışındaki tolere edilen besinler, diğer yaygın alerjenler dâhil olmak üzere, diyetten tutulmalı ve yaşa uygun aralıklarla tüketilmelidir. Tavuk yumurtasına alerjisi olan çocuklarda bıldırcın, ördek veya kaz yumurtası güvenli bir alternatif olarak kabul edilmemelidir; proteinler arasındaki

çapraz reaktivite nedeniyle bu ürünler ancak uzman değerlendirmesi sonrasında ele alınmalıdır [2,28–30].

6.2. Etiket okuma, çapraz temas ve günlük yaşam

Aileye yumurtanın gıda etiketlerinde yalnızca “yumurta” adıyla değil; albumin, ovalbumin, ovomukoid, ovotransferrin/konalbumin ve lizozim gibi adlarla da yer alabileceği öğretilmelidir. Ürün daha önce güvenli tüketilmiş olsa bile içerik değişebileceğinden etiket her satın almada yeniden okunmalıdır. Paketli gıdalardaki ihtiyati alerjen uyarıları ile restoran, açık büfe, pastane ve ortak kızartma yüzeylerindeki çapraz temas olasılığı çocuğun reaksiyon eşiği ve önceki reaksiyon şiddeti bağlamında değerlendirilmelidir [28].

Evde, okulda ve kreşte uygulanabilecek yazılı bir plan hazırlanmalı; bakım verenler güvenli gıdaları, erken reaksiyon belirtilerini, ilaçların yerini ve ne zaman acil yardım çağrılacağını bilmelidir. Ev içi önlemler riske orantılı olmalı; ayrı servis gereçleri veya hazırlama alanları yalnızca çapraz temasın makul biçimde önlenemediği durumlarda kullanılmalıdır. Aşırı kısıtlayıcı uygulamalar sosyal katılımı ve yaşam kalitesini bozabileceğinden, güvenlik ile günlük yaşam arasında dengeli bir yaklaşım benimsenmelidir [2,28].

6.3. Beslenme yeterliliğinin ve büyümenin korunması

Yumurta; yüksek biyolojik değerli protein, kolin, riboflavin, B12 vitamini, selenyum ve iyot gibi besin öğeleri sağlayan yoğun içerikli bir gıdadır; ancak beslenme açısından vazgeçilmez değildir. Et, balık, süt ürünleri (tolere ediliyorsa), kuru baklagiller, tahıllar, kuruyemiş ve tohumların yaşı ve boğulma riskine uygun formlarıyla çeşitli bir diyet oluşturulabilir. Pişirme amacıyla kullanılan ticari “yumurta ikameleri” kıvam sağlayabilse de yumurtanın protein ve mikrobesein içeriğini her zaman karşılamaz; bu nedenle ürünün besin etiketi ayrıca değerlendirilmelidir [29,30].

İzlemde ağırlık, boy/uzunluk ve beden kütle indeksi persentilleri; süt çocuklarında baş çevresi ve büyüme hızıyla birlikte değerlendirilmelidir. Besin tüketimi, öğün yapısı, seçici yeme, besin reddi ve ailede kısıtlama davranışı sorgulanmalıdır. Laboratuvar incelemesi rutin olarak her çocukta gerekli değildir; anemi, büyüme geriliği, çoklu eliminasyon veya klinik yetersizlik şüphesinde hedefe yönelik yapılmalıdır. Vitamin ve mineral desteği de genel değil, saptanan gereksinime göre verilmelidir [2,29,30].

Çoklu besin alerjisi, büyüme eğrisinde duraklama, ağır atopik dermatit, belirgin seçici yeme, vejetaryen/vegan beslenme, uzun süreli geniş eliminasyon veya ailenin güvenli alternatif oluşturmakta zorlanması durumunda çocuk alerjisi konusunda deneyimli bir diyetisyenden destek alınmalıdır. Emzirilen bir bebekte yalnızca yumurta alerjisi tanısı bulunması, annenin rutin olarak yumurtayı kesmesini gerektirmez. Anne tüketimi ile tekrarlanabilir semptom ilişkisi düşünülüyorsa eliminasyon sınırlı süreli, beslenme desteği altında ve tanıyı yeniden değerlendirecek kontrollü bir planla yürütülmelidir [2,28,29].

6.4. Fırınlanmış yumurta ve yumurta merdiveni

Yoğun ısıtma ve gıda matriksi bazı yumurta proteinlerinin alerjenitesini azaltabilir; bu nedenle çocukların bir bölümü kek veya muffin gibi uzun süre fırınlanmış ürünleri tolere ederken çiğ, az pişmiş ya da gevşek pişmiş yumurtaya reaksiyon gösterebilir [7–9]. Fırınlanmış yumurta toleransı OGY ile veya güvenilir, tekrarlayan tüketim öyküsüyle doğrulanmışsa, bu formun diyetle sürdürülmesi çoğu çocuk için uygundur. Bununla birlikte “yumurta merdiveni”, standartlaştırılmış OİT ile aynı değildir ve her çocuk için otomatik bir ev uygulaması olarak görülmemelidir [2,28].

Evde basamaklı ilerleme; önceki reaksiyonları hafif ve yalnızca deri ya da gastrointestinal sistemle sınırlı olan, astımı

bulunmayan veya iyi kontrollü olan ve aileye ayrıntılı talimat verilen seçilmiş çocuklarda düşünülebilir. Solunum veya kardiyovasküler bulgulu reaksiyon, anafilaksi, çok düşük miktara reaksiyon, kontrolsüz astım, ağır egzama ya da uzun süreli tam eliminasyon varlığında ilk uygulama ve basamak ilerletme uzman gözetiminde yapılmalıdır. Kullanılan tarif, porsiyon, pişirme süresi ve sıcaklığı açıkça tanımlanmalı; çocuk akut hastayken veya astımı kontrolsüzken yeni basamağa geçilmemelidir. Reaksiyon gelişirse tüketim durdurulmalı, eylem planı uygulanmalı ve bir önceki güvenli basamağa dönme kararı tedavi ekibiyle verilmelidir [28]. Klinik kararlar bireyselleştirilmek üzere örnek bir yedi basamaklı yaklaşım Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Örnek yumurta merdiveni (egg ladder)

Basamak	Besin/form örneği	Isıl işlem ve uygulama özelliği
1	İyi pişmiş kek	Yumurta, un matriksi içinde uzun süre ve yüksek sıcaklıkta pişirilmiş
2	Muffin veya iyi pişmiş kurabiye	Yoğun fırınlanmış; standart tarif ve porsiyon
3	Pankek veya waffle	Daha kısa süreli ve orta düzeyde ısıtılma işlemi
4	Yumurta içeren iyi pişmiş fırın yemeği	Gıda matriksi içinde, fırınlanmış fakat daha yoğun yumurta içeriği
5	Tam pişmiş omlet veya katı haşlanmış yumurta	Yumurta tek başına ve tamamen pişmiş
6	Az pişmiş yumurta	Daha düşük ısıtılma işlemi; uzman kararıyla ilerleme
7	Çiğ veya çok az pişmiş yumurta	En yüksek doğal alerjen maruziyeti

Not: Bu sıra evrensel bir protokol değildir. Tarif, porsiyon, basamak sayısı ve ilerleme hızı çocuğun reaksiyon öyküsü ve tolere ettiği forma göre belirlenmeli; uygulama yalnızca uygun seçilmiş hastalarda çocuk allerji uzmanının önerisiyle yürütülmelidir [2,28].

6.5. Akut reaksiyonların tedavisi ve acil eylem planı

İzole, hafif deri belirtilerinde çocuğun bireysel planına göre ikinci kuşak oral antihistaminik kullanılabilir ve olası ilerleme açısından gözlem sürdürülür. Anafilakside ise birinci basamak tedavi uyluğun anterolateraline intramüsküler

adrenalinidir; antihistaminikler veya kortikosteroidler adrenalinin yerini almamalı ve uygulanmasını geciktirmemelidir. Adrenalin sonrasında acil sağlık sistemi etkinleştirilmeli, çocuk uygun pozisyonda tutulmalı ve klinik yanıtı göre tekrar doz gereksinimi değerlendirilmelidir [2].

Adrenalin otoenjektörü reçetesi; önceki anafilaksi, eşlik eden ve özellikle kontrolsüz astım, eser miktara reaksiyon, acil sağlık hizmetine uzaklık ve ergenlik dönemindeki risk davranışları gibi etmenlere göre bireyselleştirilmelidir. Aile ve çocuk, cihazı yanında taşıma, son kullanma tarihini izleme ve eğitim kalemyle uygulama konusunda her kontrolde yeniden eğitilmelidir. Okul/kreş planı çocuğun ağırlığına uygun adrenalin dozunu ve acil iletişim bilgilerini içermelidir [2,28].

6.6. Yumurta oral immünoterapisi

Yumurta oral immünoterapisi (OİT), kontrollü koşullarda giderek artan yumurta proteini dozlarıyla reaksiyon eşiğini yükseltmeyi amaçlar. Randomize çalışmalar ve sistematik derlemeler, OİT'nin aktif tedavi sırasında desensitizasyon olasılığını artırabildiğini göstermektedir; ancak tedavi kesildikten sonra kalıcı yanıtı daha az öngörülebilir ve yöntem “kür” olarak sunulmamalıdır [31,32]. EAACI, genellikle 4 yaşından büyük ve persistan IgE aracılı yumurta alerjisi bulunan seçilmiş çocuklarda OİT'nin deneyimli merkezlerde düşünülmesini önermektedir [2].

OİT sırasında ağız-boğaz yakınmalarından sistemik reaksiyonlara kadar advers olaylar görülebilir; eozinofilik özofajit olasılığı da dikkate alınmalıdır. Günlük doz alma, egzersiz ve enfeksiyon gibi kofaktörlere ilişkin kurallar, uzun süreli sürdürme yükü ve tedavinin yaşam kalitesine etkisi aileyle ortak karar verme sürecinde tartışılmalıdır. OİT evde kendiliğinden doz artırılarak uygulanmamalı; uygun hasta

seçimi, başlangıç ve doz artışları yapılandırılmış bir protokol ve uzman gözetimi altında yürütülmelidir [2,31,32].

6.7. İzlem, yeniden değerlendirme ve yaşam kalitesi

Kontrollerde kazara maruziyetler, reaksiyonların özellikleri, astım ve atopik dermatit kontrolü, büyüme, diyet çeşitliliği, tolere edilen yumurta formlarının tüketimi, ilaçların erişilebilirliği ve otoenjektör tekniği birlikte gözden geçirilmelidir. Yeniden test ve OGY zamanı; yaş, önceki reaksiyon, sIgE/DPT eğilimi ve mevcut tolerans basamağına göre belirlenmeli, gereksiz uzun eliminasyondan kaçınılmalıdır [1,2,28]. İzlemde dikkate alınabilecek prognostik göstergeler Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Yumurta alerjisinde prognozu etkileyen başlıca faktörler

Daha erken tolerans gelişimiyle ilişkili göstergeler	Persistan seyirle ilişkili göstergeler
Daha düşük ve zaman içinde azalan yumurta-spesifik IgE düzeyi	Yüksek veya kalıcı yumurta-spesifik IgE düzeyi
Daha düşük Gal d 1 duyarlanması	Belirgin Gal d 1 (ovomucoid) duyarlanması
Fırınlanmış yumurtayı tolere edebilme	Fırınlanmış yumurtaya reaksiyon
Daha hafif başlangıç reaksiyonu	Anafilaksi veya düşük miktara sistemik reaksiyon öyküsü
Tek besin alerjisi	Çoklu besin alerjisi
Astımın bulunmaması veya iyi kontrolü	Eşlik eden ve özellikle kontrolsüz astım

Not: Bu göstergelerin hiçbirisi tek başına bireysel prognozu kesin olarak belirlemez; klinik seyir, testlerin zaman içindeki eğilimi ve kontrollü yeniden değerlendirmeler birlikte yorumlanmalıdır [1,5-7].

Besin alerjisine bağlı kaygı, sosyal izolasyon ve aşırı kaçınma davranışı aile yükünü artırabilir. Çocuğun okul, seyahat, akran etkinlikleri ve yaşına uygun öz yönetim becerileri konuşulmalı; belirgin kaygı, beslenme reddi veya kaçınmacı/kısıtlı yeme örüntüsü varlığında psikoloji ve beslenme ekipleriyle multidisipliner destek sağlanmalıdır. Başarılı

yönetim, en geniş güvenli diyeti koruyan ve çocuğun gelişimsel özerkliğini artıran dinamik bir plan gerektirir [2,29].

KAYNAKLAR

1. Santos AF, Riggioni C, Agache I, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2023;78(12):3057-3076.
2. Santos AF, Riggioni C, Agache I, et al. EAACI guidelines on the management of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2025;80(1):14-36.
3. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69:1008-1025.
4. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:41-58.
5. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):492-499.
6. Peters RL, Dharmage SC, Gurrin LC, et al. The natural history of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:462-468.
7. Ando H, Moverare R, Kondo Y, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:583-588.
8. Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:473-480.
9. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, et al. Immunologic changes in children with egg allergy

- ingesting baked egg. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:977-983.
10. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2007;120:638-646.
 11. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. J Allergy Clin Immunol. 2016;137:1071-1078.
 12. Lack G. Update on risk factors for food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2012;129:1187-1197.
 13. Perkin MR, Logan K, Marrs T, et al. Enquiring About Tolerance (EAT) study: feasibility of an early allergenic food introduction regimen. J Allergy Clin Immunol. 2016;137:1477-1486.e8.
 14. Perkin MR, Logan K, Tseng A, et al. Efficacy of the Enquiring About Tolerance (EAT) study among infants at high risk of developing food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2019;144:1606-1614.e6.
 15. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT). Lancet. 2017;389:276-286.
 16. Palmer DJ, Sullivan TR, Gold MS, et al. Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. J Allergy Clin Immunol. 2017;139:1600-1607.e2.
 17. IUIS Allergen Nomenclature Subcommittee. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Database. International Union of Immunological Societies.
 18. Holen E, Elsayed S. Characterization of four major allergens from hen egg-white by isoelectric focusing and

- immunoblotting. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1990;91:136-143.
19. Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:205-217.
20. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med.* 2012;18:693-704.
21. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol.* 2017;18:1076-1083.
22. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1111-1126.e4.
23. Riggioni C, Ricci C, Moya B, et al. Systematic review and meta-analyses on the accuracy of diagnostic tests for IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2024;79(2):324-352. doi:10.1111/all.15939.
24. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, et al.; HealthNuts Study. Skin prick test responses and allergen-specific IgE levels as predictors of peanut, egg, and sesame allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(4):874-880. doi:10.1016/j.jaci.2013.05.038.
25. Licari A, D'Auria E, De Amici M, et al. The role of basophil activation test and component-resolved diagnostics in the workup of egg allergy in children at low risk for severe allergic reactions: A real-life study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023;34(8):e14012. doi:10.1111/pai.14012.
26. Bird JA, Leonard S, Groetch M, et al. Conducting an oral food challenge: An update to the 2009 Adverse Reactions to Foods Committee Work Group Report. *J Allergy Clin*

- Immunol Pract. 2020;8(1):75-90.e17.
doi:10.1016/j.jaip.2019.09.029.
27. Sampson HA, Arasi S, Bahnson HT, et al. AAAAI–EAACI PRACTALL: Standardizing oral food challenges—2024 update. *Pediatr Allergy Immunol.* 2024;35(11):e14276. doi:10.1111/pai.14276.
28. Leech SC, Ewan PW, Skypala IJ, et al. BSACI 2021 guideline for the management of egg allergy. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(10):1262-1278. doi:10.1111/cea.14009
29. Meyer R. Nutritional disorders resulting from food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(7):689-704. doi:10.1111/pai.12960
30. Venter C, Greenhawt M, Meyer RW, et al. EAACI position paper on diet diversity in pregnancy, infancy and childhood: Novel concepts and implications for studies in allergy and asthma. *Allergy.* 2020;75(3):497-523. doi:10.1111/all.14051
31. Romantsik O, Tosca MA, Zappettini S, Calevo MG. Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4(4):CD010638. doi:10.1002/14651858.CD010638.pub3
32. Lodge CJ, Waidyatillake N, Peters RL, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy for peanut, cow's milk, and hen's egg allergy: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Transl Allergy.* 2023;13(6):e12268. doi:10.1002/clt2.12268

ÇOCUKLARDA BUĞDAY ALERJİLERİ

Elif UYSAL ÇALIŞKAN¹

1. GİRİŞ

Buğday (*Triticum spp.*) alerjisi, buğday proteinlerine karşı tekrarlanabilir, immünolojik aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Çocuklarda çoğunlukla IgE aracılı ürtiker, gastrointestinal ve solunum belirtileri veya anafilaksiyle görülür; IgE aracılı olmayan ve miks tip gastrointestinal tabloları da tetikleyebilir [1, 2]. Adölesanlarda buğdaya bağlı egzersiz ilişkili anafilaksi düşünülmelidir. Çölyak hastalığı ve çölyak dışı buğday/gluten duyarlılığından ayrılması, gereksiz eliminasyonu önlemek ve uygun izlem sağlamak açısından önemlidir [1].

2. EPİDEMİYOLOJİ

Buğday alerjisi sıklığı yaşa, coğrafyaya ve tanıyı doğrulama yöntemine göre değişir. Semptomlar, intolerans ve diğer buğdayla ilişkili hastalıklarla karışabilir; deri prik testi (DPT) veya spesifik IgE pozitifliği (sp IgE) yalnız duyarlanmayı gösterir. Besin yükleme testi (BYT) ile doğrulanmış alerji tanısı konulmaktadır [3, 4].

Küresel meta-analizde 56 çalışmaya göre prevalans; anamnezle %0,63, hekim tanısı ile %0,70, DPT pozitifliğinde %0,22, sp IgE pozitifliğinde %0,97 ve sınırlı sayıdaki BYT çalışmasında %0,04'tür [3]. Avrupa meta-analizinde yaşam boyu

¹ Doktor, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları, ORCID: 0009-0004-7625-5605.

bildirilen semptom %1,6, BYT ile doğrulanmış alerji %0,1 bulunmuştur [4].

Berlin EuroPrevall doğum kohortunda 1381 çocuğun üçünde iki yaşına kadar buğday alerjisi saptanmıştır (%0,2) [5]. Aynı araştırmadaki seçilmiş 334 çocuğun %41'inde BYT pozitif saptanmıştır [5].

Türkiye'de buğdaya özgü toplum verileri sınırlıdır. Doğu Karadeniz'de 2739 okul çocuğunda ve Ankara'da 10.096 adolesanda bildirilen besin alerjisi sıklığı %5,7 ile 11,2 iken, BYT ile doğrulanmış IgE aracılı alerji sıklığı %0,15 - 0,8'dir lere kadar düşmüştür [6, 7]. Türkiye'de 26 merkezden besin alerjili 1248 çocuğun değerlendirildiği klinik çalışmada buğday dördüncü sıradaki alergen grubu olmuştur [8].

3. ALERJENLER VE İMMÜN MEKANİZMALAR

Osborne sınıflamasında buğday proteinleri; suda çözünen albüminler, tuzda çözünen globulinler, alkolde çözünen gliadinler ve indirgeme gerektiren gluteninlerden oluşur [9].

Gliadinler α/β , γ ve ω ; gluteninler yüksek ve düşük molekül ağırlıklı alt birimlere ayrılır. Reaksiyonlar tek bir alerjene bağlı değildir; yaş, maruziyet yolu, işleme ve eş faktörler fenotipi etkiler. ω -5 gliadin (Tri a 19), buğdaya bağlı egzersiz ilişkili anafilaksi ve ağır sistemik reaksiyonlarla ilişkilidir. Isıya ve proteolize dirençli Tri a 14, besin alerjisi reaksiyonlarında; α -amilaz/tripsin inhibitörleri ise besin alerjisi ve fırıncı astımında önemlidir [1, 10]. Buğday, arpa ve çavdar arasında çapraz duyarlanma klinik reaksiyon anlamına gelmez. Çimen poleni duyarlanması da çapraz reaksiyondan dolayı buğday sp IgE sonucunu klinik alerji olmadan yükseltebilir [1, 2, 10]. Tablo 1'de buğday proteinlerinin sınıflandırılması ve klinik öneminden bahsedilmiştir.

Tablo 1. Buğday Proteinlerinin Sınıflandırılması^[1, 2, 10] ve Klinik Önemi^[11, 12]

Protein alt grubu	Başlıca alerjenler	Biyokimyasal özellik	Klinik önem
Albumin ve globulinler (suda/tuzlu çözeltilerde çözünen proteinler)			
α -Amilaz/tripsin inhibitörleri	Tri a 15, Tri a 28, Tri a 29	Düşük molekül ağırlıklı savunma proteinleridir; bazı üyeleri ısıya görece dirençlidir.	Özellikle fırıncı rinit ve astım ayrıca IgE aracılı besin alerjisi
Spesifik olmayan lipid transfer proteini	Tri a 14	Isıya ve proteolize görece dirençli bir panalerjendir.	Sistemik besin reaksiyonları ve eş faktörlü anafilaksi
Profilin	Tri a 12	Isı ve sindirime duyarlı panalerjendir; polen profilinleriyle çapraz reaksiyon gösterebilir.	Çim poleniyle ilişkili çapraz duyarlanma; çoğunlukla sınırlı klinik önem
β -Amilaz	Tri a 17	Nişasta metabolizmasında görev alan çözünen bir enzimdir.	Besin ve inhalasyon yoluyla gelişen alerjide değişken klinik önem
Tiyoredoksin	Tri a 25	Oksidasyon-redüksiyon süreçlerinde görev alan çözünen bir proteindir.	Besin ve inhalasyon alerjisinde değişken klinik önem
Gluten depo proteinleri (suda çözünmeyen proteinler)			
α/β ve γ -gliadinler	Tri a 20 (γ -gliadin) ve ilişkili gliadinler	Monomerik prolamindir; sistein içerikleri alt gruplara göre değişir.	IgE aracılı besin alerjisi ve sistemik reaksiyonlar
ω -5 gliadin	Tri a 19	Isı ve sindirime görece dirençli epitoplara içeren monomerik depo proteindir.	Buğdaya bağlı egzersiz ilişkili anafilaksi başlıca alerjisi; çocuklarda ağır sistemik reaksiyonlarla ilişkili
Yüksek molekül ağırlıklı gluteninler	Tri a 26	Disülfid bağlarıyla polimer oluşturan gluten alt birimleridir.	Besin alerjisi ve eş faktörlerin eşlik ettiği sistemik reaksiyonlar
Düşük molekül ağırlıklı gluteninler	Tri a 36	Polimerik gluten ağının başlıca alt birimleridir.	IgE aracılı besin alerjisi ve bazı olgularda anafilaksi

IgE aracılı alerjik reaksiyonlarda, epitelden geçen proteinlerin dendritik hücrelerce sunulması ile oluşan TSLP, IL-25, IL-33 sinyalleri tip 2 yanıtı destekler. IL-4 ve IL-13 IgE

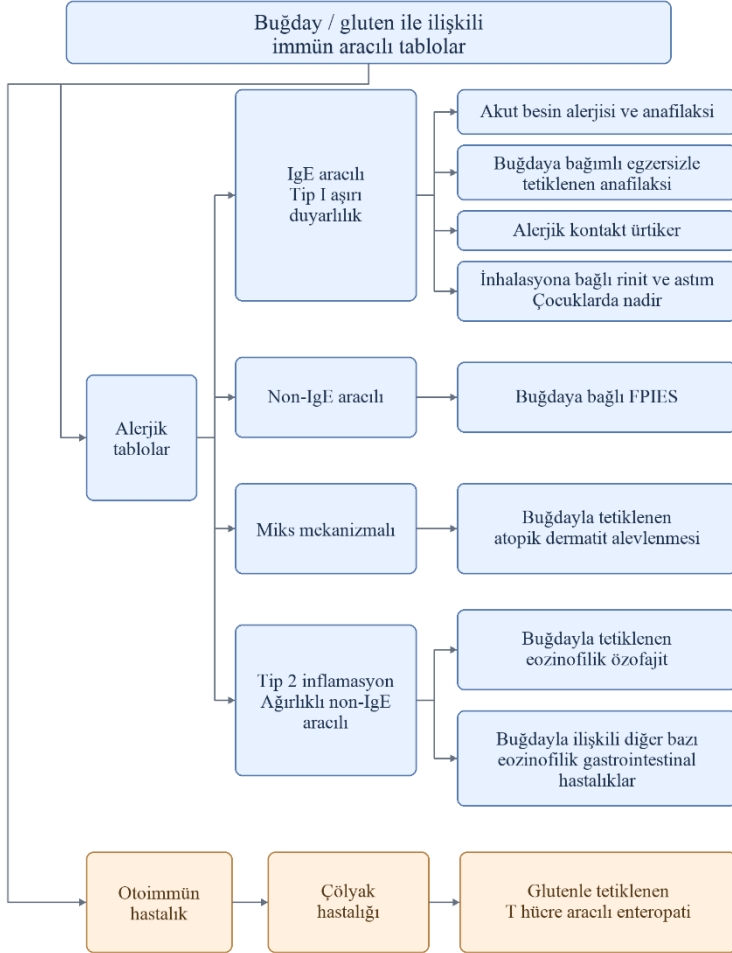
sentezini, IL-5 eozinofil yanıtını uyarır. IgE, mast hücresi ve bazofillerde FcεRI'ye bağlanır; yeniden maruziyette çapraz bağlanma ve mediyatör salınımı erken belirtileri oluşturur [10, 13, 14].

IgE aracılı olmayan alerjilerde hücrel inflamasyon ve gecikmiş belirtiler ön plandadır. Buğday ile karşılaşma sonrasında T hücreleri, monositler ve nötrofillerin aktivasyonu; IL-17 ile ilişkili proinflamatuvar mediyatörlerin salınması, bağırsak epitel bariyerinde geçirgenlik artışı ve intestinal sıvı geçişiyle ilişkilendirilmektedir. Enteroendokrin hücrelerden serotonin salınması ve bağırsak–beyin ekseninin aktivasyonu gecikmiş, tekrarlayan kusmanın gelişimine katkı sağlar [15-17]. Ayrıca; epitelyal bariyer bozukluğu, tip 2 sitokinler ve eozinofilik inflamasyon rol oynar [15, 18].

4. KLİNİK BULGULAR

Buğdayla ilişkili tablolar maruziyet yolu, başlangıç zamanı ve immün mekanizmaya göre değişir; çölyak hastalığı buğday alerjisinden ayrı tutulmalıdır (Şekil1) [1, 2, 11, 14]. Buğday ile ilişkili klinik tablolar ve başlıca özellikleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Şekil 1. Buğday/gluten ile ilişkili immün aracılı tablolar [1, 2, 11, 14]



4.1. Tip 1 IgE Aracılı Erken Tip Buğday Alerjileri

IgE aracılı belirtiler oral alım, deri teması veya inhalasyondan sonra çoğunlukla dakikalar içinde, genellikle ilk bir saatte başlar. Özellikle egzersiz, nonsteroid antiinflatuvar (NSAİ) ilaç kullanımı veya alkol tüketimi gibi eş faktörlerin bulunduğu reaksiyonlarda belirtiler, buğday tüketiminden sonraki 4–6 saate kadar gecikebilir. Deri, gastrointestinal ve solunum bulguları görülebilir; bebeklerde besini reddetme ve huzursuzluk

dikkat çekebilir. Yaş, astım ve eş faktörler klinik görünümü değiştirir [1, 2, 11, 14].

4.1.1. Fırıncı Alerjik Riniti ve Astımı

Un inhalasyonu ile gelişen rinit ve astım, una yoğun maruz kalan adölesanlarda görülebilir. Un maruziyeti ile burun kaşıntısı, hapşırtma, rinore, hışıltı ve dispnenin şikayetlerinin artıp, ortamdan uzaklaşınca şikayetlerin azalması ayırt edicidir. Pişmiş buğdayı oral yolla tolere etmek inhalasyon alerjisini dışlamaz [1, 2, 11].

4.1.2. Ürtiker

Buğday alımı veya temasından sonra kaşıntılı, basmakla solan ürtiker plakları ve anjiyoödem gelişebilir. Ağız çevresi kızarıklığı irritasyon da olabilir. Solunum güçlüğü, tekrarlayan kusma, şiddetli karın ağrısı veya dolaşım bozukluğunun eklenmesi anafilaksiyi düşündürür [1, 2, 11].

4.1.3. Anafilaksi

Anafilaksi, hızla gelişen ve yaşamı tehdit edebilen sistemik bir reaksiyondur. Akut cilt veya mukoza bulgularına dispne, ses kısıklığı, bronkospazm, hipotansiyon ya da şiddetli gastrointestinal bulguların eşlik etmesi tanıyı düşündürür. Bilinen/muhtemel alerjenle karşılaşma sonrasında gelişen dispne, ses kısıklığı, bronkospazm, hipotansiyon, deri bulguları olmadan da anafilaksi olabilir. İnfantlarda ani solukluk, gevşeklik ve uykuya eğilim uyarıcıdır [1, 2, 11, 14].

4.1.4. Buğdaya Bağlı Egzersiz İlişkili Anafilaksi

Buğdaya bağlı egzersiz ilişkili anafilakside buğday ve egzersiz ayrı ayrı tolere edilirken, buğday tüketimi sonrası egzersiz ürtikerden ağır anafilaksiye uzanan reaksiyonları tetikleyebilir. Daha çok adölesanlarda görülür ve ω -5 gliadin duyarlanmasıyla ilişkilidir. Tempolu yürüyüş de tetikleyebilir;

nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, enfeksiyon ve sıcak ortam eşiği düşürebilir [1, 2, 11].

4.2. IgE Aracılı Olmayan Gastrointestinal Besin Alerjileri

Özellikle erken çocuklukta görülen bu tablolar besin tüketiminden sonra kusma, karın ağrısı, ishal gibi geç gelişen belirtilerle seyreder; erken ürtiker ve bronkospazm beklenmez. Besin ile DPT ve besin sp IgE çoğunlukla negatiftir. Tanı klinik değerlendirme, eliminasyon ve gerektiğinde BYT'ye dayanır [15, 17, 19, 20].

4.2.1. Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu (BPİES)

Akut BPİES'ta besinden 1–4 saat sonra tekrarlayan kusma, solukluk, letarji ve daha geç ishal; ağır olguda dehidratasyon ve şok gelişebilir. Erken deri-solunum bulguları beklenmez. Buğday BPİES'ı tahılların başladığı dönemde gastroenterit veya sepsisle karışabilir. Kronik biçimde kusma, ishal ve yetersiz kilo alımı görülür[15, 17, 19, 20].

4.2.2. Besin Proteini İlişkili Enteropati (BPE)

BPE, erken süt çocukluğunda kronik ishal, kusma, distansiyon, steatore ve yetersiz kilo alımıyla seyreden malabsorptif enteropatidir. Buğday seyrek bir tetikleyicidir. Çölyak, enfeksiyon ve diğer malabsorpsiyon nedenleri dışlanmalıdır [15, 17, 19].

4.2.2. Besin Proteini İlişkili Alerjik Proktokolit (BPİAP)

BPİAP, ilk aylarda genel durumu ve büyümesi iyi bebekte dışkıda mukuslu-çizgili kan ile görülür. Buğday, inek sütüne göre seyrek bir tetikleyicidir. Ateş, safralı kusma, yoğun kanama, letarji ve büyüme geriliği alternatif tanıları düşündürür [17, 19, 21].

4.3. Tip 2 İnflamasyon

Buğdayla ilişkili tip 2 inflamasyonun başlıca kronik klinik görünümü eozinofilik özofajittir. Erken tip IgE aracılı reaksiyonlardan farklı olarak özofagus disfonksiyonu ve histolojik eozinofilik inflamasyonla seyreder [11, 18]

4.3.1. Eozinofilik Özofajit

Eozinofilik özofajit, özofagus disfonksiyonu belirtileri ve özofagus mukozasında eozinofilden zengin inflamasyonla karakterize, kronik ve tip 2 inflamasyonun belirgin olduğu bir hastalıktır. Buğday; süt ve yumurtayla birlikte çocukluk çağında hastalığı tetikleyebilen başlıca besinlerden biridir. Belirtiler yaşa göre değişir. Süt çocukları ve küçük çocuklarda beslenme güçlüğü, emmeyi veya yemeği reddetme, öğünlerin uzaması, kusma, regürjitasyon, huzursuzluk ve yetersiz kilo alımı görülebilir. Okul çağındaki çocuklarda tekrarlayan karın veya göğüs ağrısı, bulantı, kusma ve gastroözofageal reflü hastalığını düşündüren yakınmalar ön plana çıkabilir. Ergenlerde ise katı besinlere karşı disfaji, lokmaları uzun süre çiğneme, yemek sırasında fazla sıvı tüketme ve besinin özofagusta takılması daha tipiktir. Çocuklar belirtilerden kaçınmak için yavaş yeme, besinleri küçük parçalara ayırma, sert kıvamlı yiyeceklerden uzak durma veya her lokmanın ardından su içme gibi uyum davranışları geliştirebilir; bu nedenle disfaji doğrudan ifade edilmeyebilir. Uzun süre devam eden inflamasyon özofagusta fibrozis, lümen daralması ve striktür gelişimine yol açabilir. Eozinofilik özofajit; atopik dermatit, astım, alerjik rinit ve IgE aracılı besin alerjisi bulunan çocuklarda daha sık görüldüğünden, bu hastalarda özofagus disfonksiyonunu düşündüren belirtiler özellikle sorgulanmalıdır. Klinik belirtilerin şiddeti histolojik inflamasyonun derecesiyle her zaman paralellik göstermediğinden, yalnızca semptomlara dayanılarak hastalık aktivitesi değerlendirilemez [1, 18]

4.4. Miks Tip

4.4.1. Çocuklarda Atopik Dermatit

Atopik dermatit; kaşıntı, epidermal bariyer bozukluğu ve tekrarlayan egzematöz deri lezyonlarıyla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Besin alerjisiyle ilişkisi özellikle erken yaşta başlayan, orta-ağır şiddette veya uygun deri tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan olgularda daha belirgindir. Bazı çocuklarda erken tip belirtilerle gecikmiş atopik dermatit alevlenmesi birlikte bulunabilir; bu nedenle atopik dermatitte IgE aracılı ve hücrel mekanizmaların bir arada rol oynadığı karma bir klinik yapı söz konusudur. Gecikmiş egzematöz reaksiyonlarda kaşıntı, eritem, papül ve lezyonlarda artış saatler sonra belirginleşebilir. Atopik dermatiti bulunan çocuklarda buğdaya karşı duyarlanma, gerçek klinik alerjiden daha sık görülür. Pozitif DPT veya buğday sp IgE sonucu, tek başına buğdayın atopik dermatitin nedeni olduğunu göstermez. Ayrıca çim poleniyle çapraz reaksiyon, klinik olarak anlamlı buğday alerjisi bulunmadığı hâlde buğday sp IgE düzeyini yükseltebilir. Bu nedenle öyküyle desteklenmeyen test sonuçlarına dayanılarak buğdayın diyetten çıkarılması uygun değildir. Gereksiz eliminasyon diyetleri beslenme yetersizliği, büyümenin etkilenmesi ve oral toleransın kaybedilmesi riskini taşıyabilir. Buğdayla klinik ilişki; ayrıntılı öykü, belirtilerin tüketimle zamansal ilişkisi, uygun alerji testleri ve gerekli görüldüğünde hekim gözetiminde oral besin provokasyonu ile değerlendirilmelidir [2, 14, 22].

Tablo 2. Buğdayla İlişkili Klinik Tabloların Sınıflandırılması^[1, 2, 11, 14]

Klinik tablo	Başlıca özellikler
Alerjik hastalıklar, IgE aracılı erken tip reaksiyonlar	
IgE aracılı buğday besin alerjisi	Buğdayın ağızdan alınmasından sonra genellikle dakikalar-2 saat içinde ürtiker, anjiyoödem, kusma, karın ağrısı, hışıltı veya sistemik reaksiyon gelişebilir.
Kontakt ürtiker	Buğday unu veya buğday içeren ürünlerin deriyle temas ettiği bölgede kaşıntı, eritem ve ürtiker oluşur.
Fırıncı alerjik riniti ve astımı	Buğday unu ve un tozunun solunmasıyla rinit, konjonktivit, öksürük, hışıltı ve astım belirtileri gelişir.
Anafilaksi	Deri, solunum, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemlerden birden fazlasını etkileyebilen, hızlı başlayan sistemik reaksiyondur.
Buğdaya bağlı egzersiz ilişkili anafilaksi	Buğday tüketimini izleyen saatlerde egzersiz veya başka bir eş faktörün varlığında gelişir. Önemli alerjenlerden biri α -5 gliadindir (Tri a 19).
Alerjik hastalıklar , IgE aracılı olmayan reaksiyonlar	
Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu BPİES	Buğday alımından genellikle 1-4 saat sonra tekrarlayan şiddetli kusma, solukluk ve letarji; bazen ishal, hipotansiyon ve dehidratasyon gelişir.
Besin proteini ilişkili enteropati BPE	Kronik ishal, kusma, malabsorpsiyon ve büyüme geriliğiyle seyredir. Belirtiler sorumlu besinin diyetten çıkarılmasıyla düzelir.
Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit BPİAP	Genellikle iyi görünen süt çocuklarında mukuslu ve kanlı dışkılama görülür. Buğday daha seyrek bildirilen tetikleyiciler arasındadır.
Alerjik hastalıklar , Tip 2 inflamasyon (miks tip reaksiyonlar)	
Eozinofilik özofajit	Beslenme güçlüğü, yemek reddi, kusma, göğüs veya karın ağrısı; büyük çocuklarda disfaji ya da besin takılması görülebilir.
Atopik dermatit	Bazı duyarlı çocuklarda buğday tüketimi egzama bulgularını artırabilir. Hem IgE aracılı hem hücrel mekanizmalar rol oynayabilir.
Otoimmün hastalık , HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 ile ilişkili T hücre aracılı otoimmün yanıt	
Çölyak hastalığı	Kronik ishal, karın şişliği, karın ağrısı, kabızlık, büyüme geriliği, demir eksikliği anemisi veya gastrointestinal sistem dışı bulgularla seyredebilir.
Alerjik ve otoimmün olmayan buğdayla ilişkili tablo Mekanizması kesinleşmemiş; gluten, fruktanlar, α -amilaz/tripsin inhibitörleri, bağırsak bariyeri ve doğuştan bağışıklık olası katkı sağlar	

5. TANI

Tanı, tüketimle reaksiyon ilişkisinin alerji odaklı öykü, hedeflenmiş testler ve gerektiğinde BYT ile gösterilmesine

dayanır. Duyarlanmanın gösterilmesi alerjik hastalık tanısı konulduğu anlamına gelmemektedir [14].

5.1. Anamnez ve Ön Tanının Belirlenmesi

Ürünün içeriği, miktarı, hazırlanışı, belirti başlangıcı ve tekrarlanabilirlik sorgulanır. Karışımlardaki süt, yumurta ve susam ile egzersiz, enfeksiyon ve ilaç gibi eş faktörler değerlendirilir. Öyküden bağımsız geniş test panellerinden kaçınılır [14].

5.2. Deri Prik Testi ve Serum Spesifik IgE

Buğday alerjisi tanısında ilk basamak değerlendirme, DPT ve/veya buğday sp IgE ölçümünü içerir. DPT’de negatif kontrole göre en az 3 mm daha büyük kabarıklık saptanması IgE aracılı duyarlanmayı destekler. Bununla birlikte, ticari buğday ekstraktlarında bazı suda çözünmeyen alerjenik proteinlerin yeterince temsil edilmemesi yalancı negatif sonuçlara yol açabilir. Buna karşılık, özellikle çimen polenleri ile olan çapraz reaktivite, klinik olarak anlamlı buğday alerjisi bulunmaksızın DPT veya sp IgE pozitifliğine neden olabilir. Bu nedenle, duyarlanma bulguları her zaman klinik öykü ile birlikte değerlendirilmelidir[12, 14].

Serum sp IgE, antihistaminik kesilemediğinde veya deri testinin uygulanması güç olduğunda yararlıdır. Sıklıkla kullanılan 0,35 kUA/L sınırı bir duyarlanma eşliğidir; kesin tanı sınırı değildir. Hwang ve arkadaşlarının 2024’de, 18 merkezden 0–7 yaş arası 231 çocuğu kapsayan çalışmasında buğday sIgE için optimal eşik 10,2 kU/L, %95 özgüllük hedeflenen pozitif karar noktası 33,5 kU/L bulunmuştur. ω -5 gliadin için pozitif karar noktası 3,88 kU/L’dir. Ancak tüm olguların BYT ile doğrulanmaması ve bileşen testi yapılan grubun küçük olması sonuçları sınırlar. Bu değerler Türkiye’deki çocuklar için doğrulanmış evrensel eşikler değildir; özellikle %95 özgüllük, %95 pozitif öngörü değeriyle karıştırılmamalıdır [12, 23].

5.3. Bileşene Dayalı Tanı ve Yeni Testler

Bileşene dayalı tanıda Tri a 19-spesifik IgE, özellikle buğdaya bağlı egzersizle ilişkili anafilaksi şüphesinde tanısal açıdan değerlidir; Tri a 14-spesifik IgE ise seçilmiş olgularda tamamlayıcı bilgi sağlayabilir. Bununla birlikte, bileşen testlerinin negatif olması buğday alerjisini kesin olarak dışlamaz. İstirahat koşullarında gerçekleştirilen negatif bir besin yükleme testi (BYT), yalnızca eş faktör varlığında ortaya çıkan reaksiyonları dışlamaz. Bu nedenle egzersiz veya diğer eş faktörlerin dahil edildiği provokasyon testleri, yalnızca gerekli güvenlik önlemlerinin sağlanabildiği deneyimli merkezlerde ve seçilmiş olgularda düşünülmelidir[24].

Bazofil aktivasyon testi (BAT), tanısal belirsizliğin sürdüğü olgularda tamamlayıcı bir yöntem olarak değerlendirilebilir. Groffmann ve arkadaşlarının 24 çocuk ve 26 erişkini kapsayan çalışmasında, çocuklarda buğday ekstraktlarıyla yapılan BAT için eğri altındaki alan (AUC) 0,71–0,73 iken, Tri a 19-spesifik IgE için AUC 0,97 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte, sınırlı örneklem büyüklüğü ve mevcut kanıtların yetersizliği nedeniyle BAT, günümüzde BYT'nin yerini alabilecek yerleşik bir tanısal yöntem olarak kabul edilmemelidir[25].

5.4. Tanısal Eliminasyon ve Besin Yükleme Testi

BYT, tanısal belirsizliği gidermede referans yöntemdir. Klinik uygulamada çoğunlukla açık BYT yeterlidir; öznel veya kuşkulu belirtilerde ve araştırmalarda çift kör plasebo kontrollü yöntem tercih edilebilir. Yakın tarihli, açık biçimde buğdayla ilişkili anafilaksi öyküsü ve anafilaksi ile uyumlu duyarlanma bulunan hastay tanısal BYT gerekliliği ayrıca değerlendirilir. Kontrolsüz astım veya akut hastalıkta test ertelenir; uygulama, anafilaksiye müdahale donanımı ve deneyimli ekip bulunan ortamda yapılır [20].

2024 PRACTALL uzlaşısı, IgE aracılı alerjide BYT yapılırken protein miktarına göre artan dozları ve genellikle 20–30 dakikalık aralıkları önerir. Buğday içeren test besininin diğer bileşenlerine tolerans bilinmelidir. Başlangıç dozu, toplam miktar ve gözlem süresi çocuğun riskine göre belirlenir. Karar yalnızca “belirti var/yok” ayırımına değil, standart devam etme, gözlemlleme ve durdurma ölçütlerine dayanmalıdır. Yetersiz miktarda tüketim veya tamamlanmamış test, kesin negatif sonuç olarak kaydedilmemelidir. Sonuç raporunda kullanılan besin, protein miktarı, belirtiler, müdahaleler ve gözlem süresi belirtilmelidir [20].

5.5. IgE Aracılı Olmayan Tablolarda Doğrulama

Gecikmiş gastrointestinal yakınmalarda eliminasyonla düzelme tek başına yeterli değildir; yeniden karşılaşmadaki yanıt ve alternatif nedenler değerlendirilir. Buğdayla ilişkili tüm tablolara uygulanabilecek tek bir eliminasyon süresi yoktur. BPİES’da özgül bir doğrulayıcı biyobelirteç bulunmaz. Buğdaydan 1–4 saat sonra kusma ve klasik IgE aracılı deri-solunum bulgularının olmaması majör ölçüttür; tanı için en az üç minör ölçüt aranır. Bunlar aynı besinle tekrarlama, başka besinle benzer kusma, belirgin letarji, solukluk, acil başvurusu, intravenöz sıvı gereksinimi, 24 saat içinde ishal, hipotansiyon veya hipotermidir. Tek atak ya da belirsiz öyküde gözetimli BYT gerekebilir. Negatif DPT/sp IgE BPİES’ı dışlamaz; eşlik eden pozitiflik atipik BPİES açısından değerlendirilir ve provokasyon güvenliğini etkiler [26].

Eozinofilik özofajit şüphesinde tanı endoskopi ve özofagus biyopsilerine dayanır. Özofageal işlev bozukluğu belirtileriyle birlikte, diğer nedenler dışlandıktan sonra büyük büyütme alanında en az 15 eozinofil bulunması tanıyı destekler. En az iki özofagus düzeyinden toplam en az altı biyopsi alınması önerilir. Buğday DPT/sp IgE pozitifliği, özofajitin buğdayla

tetiklendiğini göstermez; sorumlu besinin belirlenmesinde eliminasyon ve yeniden ekleme sonrasında endoskopik-histolojik değerlendirme gerekir. Yalnızca belirtilerin azalması histolojik düzelme yerine kullanılamaz [18].

5.6. Ayırıcı Tanı

Çölyak için total IgA ve doku transglutaminaz(dTG) IgA; IgA eksikliğinde IgG temelli testler değerlendirilir. Biyopsi; total IgA normal ve dTG-IgA pozitif fakat normal üst sınırın 10 katından düşük olduğu, serolojik sonuçlarla klinik bulguların birbiriyle uyumlu olmadığı, erken glutensiz diyetle başlandığı ve tanının kesinleştirilemediği durumlarda düşünülür. Biyopside villöz atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfosit artışı araştırılır. DTG IgA düzeyi normal üst sınırın en az 10 katı olan ve ikinci kan örneğinde endomisyum IgA pozitifliği doğrulanan seçilmiş çocuklarda, aileyle ortak karar verilerek uzman gözetiminde biyopsisiz tanı mümkündür. Erken glutensiz diyet tanıyı güçleştirir [27].

Bağırsak-beyin etkileşimi bozuklukları, laktoz intoleransı, inflamatuvar ve eozinofilik bağırsak hastalıkları ayırıcı tanıdadır [1, 24, 28].

6. TEDAVİ VE BESLENME ÖNERİLERİ

Tedavi fenotipe göre bireyselleştirilir; reaksiyonların önlenmesi yanında büyüme, besin çeşitliliği ve yaşam kalitesi korunur [2, 11, 14].

6.1. Tedavinin Temel İlkeleri

BYT ile doğrulanmış, reaksiyona neden olan buğday formundan kaçınılır; tolere edilen besinler sürdürülür. Kazara maruziyeti önleme, yeterli beslenme ve acil reaksiyonlara hazırlık birlikte planlanır. Yalnız test pozitifliğine dayalı eliminasyondan kaçınılır [2, 11, 14].

6.2. Buğday ile Tetiklenen Anafilakside Akut Tedavi

Anafilakside birinci basamak ilaç intramüsküler adrenalindir ve uyluğun anterolateral bölgesine uygulanır. Uygulama geciktirilmemeli; klinik yanıt yetersizse kılavuzlara uygun aralıklarla tekrarlanmalıdır. Çocuk sırtüstü, alt ekstremiteleri yükseltilmiş pozisyonda tutulmalı; solunum sıkıntısı veya kusma varsa uygun pozisyon verilmelidir. Acil yardım çağrısı, hava yolu-solunum-dolaşım değerlendirmesi, oksijen, damar yolu ve sıvı tedavisi klinik gereksinime göre planlanır. Antihistaminikler kaşıntı ve ürtikeri azaltabilir, ancak solunum ya da dolaşım bozukluğunu tedavi etmez ve adrenalinin yerine kullanılmaz. Bronkospazmda inhale bronkodilatör ek tedavidir [14, 29].

Riskli çocuklara uygun adrenalin oto-enjektörü ve yazılı acil eylem planı sağlanır. Aile, öğretmen ve bakım verenlere uygulama öğretilir; erişilebilirlik, okulda bulundurma ve son kullanma tarihi izlenir [14, 29].

6.3. Uzun Dönem İzlem ve Riskin Azaltılması

Risk planında önceki reaksiyonlar, astım, ergenlik, okul ve kazara maruziyet değerlendirilir. Astım kontrolü sağlanır; aile belirtileri tanıma, ilaç taşıma ve dışarıda güvenli beslenme konusunda eğitilir [2, 11, 14, 29].

Buğday eliminasyonunun süresi klinik tabloya, çocuğun yaşına, son reaksiyonun şiddetine ve testlerin zaman içindeki değişimine göre bireyselleştirilmelidir. IgE aracılı buğday alerjisinde kesin bir eliminasyon süresi yoktur. Çocuk genellikle 6–12 aylık aralıklarla değerlendirilir; kazara tüketimler, reaksiyonların seyri, astım kontrolü, DPT ve buğday sp IgE düzeyleri gözden geçirilir. Duyarlanma göstergelerinin azalması durumunda tolerans, hekim gözetiminde yapılacak BYT ile araştırılır [14, 20, 30].

IgE aracılı olmayan gastrointestinal tablolarda süre fenotipe göre değişir. BPİES’da tolerans çoğunlukla son reaksiyondan 12–18 ay sonra, acil tedavi olanaklarının bulunduğu sağlık kuruluşunda değerlendirilir. BPE ve BPİAP’da tanısal eliminasyon genellikle 2–4 hafta uygulanır; klinik düzelme görülürse besin yükleme testiyle tanı doğrulanır. BPİAP’da tolerans, tanı doğrulandıktan ve en az üç aylık eliminasyon uygulandıktan sonra değerlendirilebilir; reaksiyon sürerse değerlendirme yaklaşık altı ay arayla tekrarlanabilir [31]. Bu sürelerin büyük ölçüde inek sütüyle ilgili çalışmalara dayandığı, buğdaya özgü kararların bireyselleştirilmesi gerektiği unutulmamalıdır [17, 21].

Anne sütü alan bebekte emzirme sürdürülmelidir. Bebeğin doğrudan buğday tüketmesiyle reaksiyon gelişmiş ancak anne sütü alırken belirti görülmemişse annenin buğdayı diyetinden çıkarması genellikle gerekli değildir. Anne eliminasyonu yalnızca, buğday tükettikten sonra bebekte tekrarlayan belirtiler varsa düşünülmelidir. Bu durumda 2–4 haftalık tanısal anne eliminasyonu uygulanabilir; düzelme olmazsa diyet sonlandırılmalı, düzelme olursa hekim kontrolünde BYT ile ilişki doğrulanmalıdır. Birden fazla besin, kuvvetli klinik gerekçe olmadan anne diyetinden çıkarılmamalıdır [17, 21].

Eliminasyon süresince pediatrik besin alerjisi konusunda deneyimli diyetisyen desteği sağlanmalıdır. Bu destek özellikle çoklu besin alerjisi, büyüme geriliği, eozinofilik özofajit, seçici yeme, uzun süreli eliminasyon veya anne eliminasyonu varlığında önemlidir. Diyetisyen; enerji, protein, posa, demir, folat, tiamin ve diğer B vitaminlerinin yeterliliğini değerlendirerek uygun buğday alternatiflerini planlamalıdır. Her kontrolde eliminasyonun sürdürülme gerekliliği yeniden değerlendirilerek gereksiz uzun süreli diyetlerden kaçınılmalıdır [2, 14].

6.4. Buğdaya Bağlı Egzersiz İlişkili Anafilaksi ve İnhalasyon Alerjisinde Özel Önlemler

Buğdaya bağlı egzersiz ilişkili anafilakside temel yaklaşım, buğday tüketimi ile egzersizin güvenli bir zaman aralığıyla birbirinden ayrılmasıdır. Çocuğa ve ailesine, buğday içeren besinin tüketilmesinden önceki en az 1 saatten başlayarak tüketimden sonraki 4–6 saat boyunca egzersiz yapılmaması gerektiği açıkça anlatılmalıdır. NSAİ ilaçlar, ateşli enfeksiyon, uykusuzluk, aşırı sıcak veya soğuk ortam ve ergenlerde alkol gibi reaksiyon eşiğini düşüren eş faktörlerden kaçınılmalıdır. Çocuk egzersiz sırasında yalnız bırakılmamalı, adrenalin oto-enjektörü ve yazılı anafilaksi eylem planı her zaman ulaşılabilir olmalıdır [11, 14].

Fırıncı riniti ve astımında un tozu azaltılır; havalandırma ve koruyucu önlemler sağlanır, standart hava yolu tedavisi uygulanır. Oral yolla tolere edilen pişmiş buğday yalnız inhalasyon alerjisi nedeniyle diyetten çıkarılmaz [11].

6.5. IgE Aracılı Olmayan Tablolarda Tedavi

BPİES, BPE ve BPİAP'ta sorumlu besin çıkarılır. Orta-ağır BPİES'ta hastanede intravenöz sıvı ve destek gerekebilir; eşlik eden anafilaksi yoksa adrenalin tipik tedavi değildir. Tolerans, uzatılmış gözlem ve acil tedavi olanağıyla değerlendirilir [15, 20].

BPE'de malabsorpsiyon, beslenme yetersizliği ve büyüme izlenir. BPİAP'ta anne sütü sürdürülür; gerekli anne eliminasyonunda beslenme desteklenir. Buğday seyrek tetikleyici olduğundan doğrulanmamış geniş diyetler uygulanmaz [15, 17, 20].

6.6. Eozinofilik Özofajit ve Atopik Dermatit

Eozinofilik özofajitte proton pompa inhibitörü, topikal kortikosteroid veya diyet seçenekleri ekipçe planlanır. Yanıt

biyopsiyle değerlendirilir; çoklu eliminasyonda büyüme gelişme ve yaşam kalitesi izlenir [18].

Atopik dermatitte deri bakımı ve uygun antiinflamatuvar tedavi esastır. Buğday, yalnızca tekrarlanabilir klinik ilişki gösterilmişse sınırlandırılır. Tedaviye dirençli atopik dermatit her zaman besin alerjisine bağlanamaz [11, 32].

6.7. Beslenme Önerileri

Eliminasyonda büyüme, besin tüketimi, seçici yeme ve mikrobesein yetersizliği değerlendirilir. Çoklu alerji, büyüme geriliği, eozinofilik özofajit veya uzun eliminasyonda diyetisyen desteği önemlidir [2, 14].

Buğday yerine pirinç, mısır, karabuğday, kinoa, darı, sorgum ve patates gibi alternatifler kullanılabilir. Buğdayla aynı buğdaygiller familyasında yer alan arpa, çavdar ve yulaf proteinleriyle immünolojik çapraz reaktivite görülebileceğinden, özellikle ağır IgE aracılı reaksiyon veya anafilaksi öyküsü bulunan çocuklarda bu tahıllar başlangıçta diyet dışında tutulmalı; klinik öykü, DPT ve/veya sp IgE sonuçlarıyla değerlendirilmelidir. Yulaf kullanılacaksa buğdayla çapraz bulaşmamış, sertifikalı ürün seçilmelidir. Alternatif ürünlerin yalnız nişasta ağırlıklı olmamasına; protein, posa, demir, folat, tiamin ve diğer B vitaminleri yönünden çeşitlilik sağlamasına dikkat edilmelidir. Yumurta, süt ürünleri, et-balık, kurubaklagiller, sebze, meyve, yağlı tohumlar ve uygun zenginleştirilmiş ürünler yaşa ve bireysel toleransa göre diyetle dağıtılmalıdır. Gluten içermeyen ürün her zaman buğday alerjisi açısından güvenli değildir; buğday nişastası içerebileceğinden etiket ayrıca değerlendirilmelidir [2, 11, 14]. Klinik fenotipe göre tedavi ve beslenme yaklaşımı Tablo 3'te özetlenmiştir.

6.8. Etiket Okuma ve Çapraz Bulaşın Önlenmesi

İçerik listesi her alışverişte okunmalıdır. Buğday sos, çorba, işlenmiş et ve kaplamalarda da bulunabilir; bulgur, irmik, kuskus, seitan, durum, spelt ve kamut buğday kökenlidir. Ortak ekipman, yağ ve unlu yüzeylerden çapraz bulaş önlenmeli; okulda güvenli hazırlama ve acil plan sağlanmalıdır [2, 14].

Tablo 3. Klinik Fenotipe Göre Tedavi ve Beslenme Yaklaşımı^[2, 11, 14]

Klinik durum	Temel tedavi	Beslenme açısından temel nokta
IgE aracılı buğday alerjisi	Sorumlu formdan kaçınma; acil eylem planı; risk varsa adrenalin oto-enjektörü	Tolere edilen besinler sürdürülür; gereksiz geniş eliminasyondan kaçınılır
FPIES	Tetikleyicinin çıkarılması; akut atakta sıvı ve destek tedavisi	Tolerans kontrollü yükleme testiyle değerlendirilir
FPE ve FPIAP	Sorumlu proteinin sınırlı eliminasyonu	Büyüme ve anne/çocuk diyet yeterliliği izlenir
Eozinofilik özofajit	PPI, yutulan steroid veya yapılandırılmış eliminasyon	Diyetisyen desteği ve histolojik yanıt izlemi gerekir
Atopik dermatit	Deri bakımı ve topikal antiinflamatuvar tedavi	Yalnız test pozitifliğiyle buğday çıkarılmaz.

7. SONUÇ

Çocukluk çağında buğday alerjisi farklı immün mekanizmalar ve klinik görünümle ortaya çıkar. Tanı, klinik öykünün uygun testlerle birlikte değerlendirilmesine ve gerektiğinde gözetimli besin yükleme testiyle doğrulanmasına dayanır. Yönetimde buğdaydan kaçınma, anafilaksiye hazırlık, yeterli beslenme ve büyümenin izlenmesi birlikte ele alınmalıdır. Doğal toleransın düzenli değerlendirilmesi ve gereksiz eliminasyonların önlenmesi, güvenli beslenmenin ve yaşam kalitesinin korunmasına katkı sağlar.

KAYNAKÇA

1. Fingerle, M., et al., *Wheat-related disorders in children: a 360-degree view*. Children, 2024. **11**(6): p. 707.
2. Ricci, G., et al., *Wheat allergy in children: a comprehensive update*. Medicina, 2019. **55**(7): p. 400.
3. Liu, W., et al., *A meta-analysis of the prevalence of wheat allergy worldwide*. Nutrients, 2023. **15**(7): p. 1564.
4. Spolidoro, G.C., et al., *Prevalence estimates of eight big food allergies in Europe: updated systematic review and meta-analysis*. Allergy, 2023. **78**(9): p. 2361-2417.
5. Kalb, B., et al., *Prevalence and clinical picture of wheat allergy in children: two observational studies in Germany*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2026.
6. Orhan, F., et al., *Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6–9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey*. Clinical & experimental allergy, 2009. **39**(7): p. 1027-1035.
7. Kaya, A., et al., *Prevalence of confirmed Ig E-mediated food allergy among adolescents in Turkey*. Pediatric Allergy and Immunology, 2013. **24**(5): p. 456-462.
8. Bingöl, A., et al. *Clinical phenotypes of childhood food allergies based on immune mechanisms: a multicenter study*. in *Allergy and asthma proceedings*. 2021.
9. Yagami, A., et al., *Outbreak of immediate-type hydrolyzed wheat protein allergy due to a facial soap in Japan*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2017. **140**(3): p. 879-881. e7.

10. Zheng, W., et al., *Routinely used and emerging diagnostic and immunotherapeutic approaches for wheat allergy*. Biomedicines, 2024. **12**(7): p. 1549.
11. Park, J.-W., K.H. Park, and J.-H. Lee, *Wheat Allergy: Clinical Phenotypes, Diagnostic Approaches, and Management Strategies*. Allergy, Asthma & Immunology Research, 2026. **18**(2): p. 158.
12. Srisuwatchari, W., K. Kanchanapoomi, and P. Pacharn, *Molecular diagnosis to IgE-mediated wheat allergy and wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis*. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 2025. **68**(1): p. 47.
13. Yu, W., D.M.H. Freeland, and K.C. Nadeau, *Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy*. Nature Reviews Immunology, 2016. **16**(12): p. 751-765.
14. Santos, A.F., et al., *EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy*. Allergy, 2023. **78**(12): p. 3057-3076.
15. Nowak-Węgrzyn, A., et al., *International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary—Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2017. **139**(4): p. 1111-1126. e4.
16. Nowak-Węgrzyn, A., et al., *Current status and future directions in food protein-induced enterocolitis syndrome: An NIAID workshop report of the June 22, 2022, virtual meeting*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2025. **155**(2): p. 336-356.

17. Labrosse, R., F. Graham, and J.-C. Caubet, *Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children: an update*. *Nutrients*, 2020. **12**(7): p. 2086.
18. Amil-Dias, J., et al., *Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children: An update from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2024. **79**(2): p. 394-437.
19. Caubet, J.C., et al., *Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children*. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2017. **28**(1): p. 6-17.
20. Sampson, H.A., et al., *AAAAI-EAACI PRACTALL: Standardizing oral food challenges—2024 Update*. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2024. **35**(11): p. e14276.
21. Coppola, S., et al., *Diagnosis and Management of Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis in the pediatric age: A position paper from the Italian Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Italian Society for Pediatric Allergy and Immunology*. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2025. **36**(12): p. e70264.
22. Vassilopoulou, E., et al., *A systematic review and meta-analysis of nutritional and dietary interventions in randomized controlled trials for skin symptoms in children with atopic dermatitis and without food allergy: An EAACI task force report*. *Allergy*, 2024. **79**(7): p. 1708-1724.

23. Hwang, Y., et al., *Diagnostic decision point for IgE-mediated wheat allergy in children*. Allergy, Asthma & Immunology Research, 2024. **16**(5): p. 555.
24. Barbaro, M.R., et al., *Non-celiac gluten sensitivity in the context of functional gastrointestinal disorders*. Nutrients, 2020. **12**(12): p. 3735.
25. Groffmann, J., et al., *Improved Bin-Based Basophil Activation Test Facilitates Comparison of Wheat Allergy and Tolerance in Children and Adults*. International Journal of Molecular Sciences, 2026. **27**(4): p. 1620.
26. Shah, S., R. Grohman, and A. Nowak-Węgrzyn, *Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): Beyond the guidelines*. Journal of Food Allergy (USA), 2023. **5**(2): p. 55-64.
27. Husby, S., et al., *European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2020. **70**(1): p. 141-156.
28. Catassi, C., et al., *Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): the Salerno experts' criteria*. Nutrients, 2015. **7**(6): p. 4966-4977.
29. Cardona, V., et al., *Erratum: 世界アレルギー機構アナフィラキシーガイドランス 2020 [アレルギー Vol. 70 (2021) No. 9 p. 1211-1234]. アレルギー*, 2023. **72**(3): p. 314-314.
30. Keet, C.A., et al., *The natural history of wheat allergy*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2009. **102**(5): p. 410-415.
31. Vallianatou, G., et al., *Duration of food protein-induced allergic proctocolitis (FPIAP) and the role of intestinal*

microbiota. Pediatric Allergy and Immunology, 2024. 35(12): p. e70008.

32. Wollenberg, A., et al., *First update of the living European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2023. 37(11): p. e1283-e1287.

**ÇOCUK İMMÜNOLOJİSİ VE ALLERJİ
HASTALIKLARINDA GÜNCEL KONULAR VE
AKADEMİK DEĞERLENDİRMELER**

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com