



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YUMURTA ALERJİSİ ŞÜPHESİ OLAN ÇOCUKLARDA TAM
KATI VE YARI KATI YÖNTEMLE ÖLÇÜLEN SERUM
YUMURTA SPESİFİK IGE ÖLÇÜMLERİ ARASINDAKİ
KORELASYONUN BELİRLENMESİ**

Dr. Ömer KOÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YUMURTA ALERJİSİ ŞÜPHESİ OLAN ÇOCUKLARDA TAM
KATI VE YARI KATI YÖNTEMLE ÖLÇÜLEN SERUM
YUMURTA SPESİFİK İGE ÖLÇÜMLERİ ARASINDAKİ
KORELASYONUN BELİRLENMESİ**

Dr. Ömer KOÇ

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Betül KARAATMACA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, tez çalışmamın tasarımında, yürütülmesinde ve tamamlanmasında emeklerini, sabırlarını, vakitlerini ve hoşgörülerini esirgemeyen çok değerli tez hocalarım Prof. Dr. Ersoy CİVELEK ve Doç. Dr. Betül KARAATMACA'ya,

Çalışma sürecinde bana destek olup yol gösteren başta Uzm. Dr. Şule Büyük Yaytokgil olmak üzere Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı'nın değerli hocaları ve uzmanlarına,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimimde; bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgemeyen tüm hocalarıma, uzmanlarıma, kıdemlilerime ve asistanlık süresini birlikte geçirdiğim çalışma arkadaşlarıma,

Asistanlığım boyunca birbirimize dayanak olduğumuz arkadaşım Dr. Ahmet CERAN'a,

Sevgisi ve desteğini her zaman hissettiğim, tüm zorluklarda yanımda olan ve bana güç veren can yoldaşım Zeynep KOÇ'a ve hayata tutunma nedenlerim, gülüşleri dünyamı aydınlatan oğullarım Taha Alper KOÇ ve Demir Ata KOÇ'a,

Beni yetiştiren, bu günlere gelmem için tüm fedakarlıkları gösteren haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim annem Miyase KOÇ ve babam Paşa KOÇ'a; beni hayat yolunda yalnız bırakmayan kardeşlerim Bayram Çelebi KOÇ ve Yasemin KOÇ'a

Sonsuz teşekkürlerimle,

Dr. Ömer KOÇ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. TERMİNOLOJİ.....	4
2.1.1. Ters Besin Reaksiyonu.....	4
2.2. YUMURTA ALERJİSİ	5
2.3. EPİDEMİYOLOJİ	5
2.4. RİSK FAKTÖRLERİ	7
2.5. PATOGENEZ.....	7
2.5.1. Gastrointestinal İmmün Sistem	8
2.5.2. Oral Tolerans.....	8
2.5.3. Duyarlanma	9
2.5.4. Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları	9
2.5.4.1. Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonları.....	10
2.5.4.2. Tip 2 aşırı duyarlılık reaksiyonları.....	10
2.5.4.3. Tip 3 aşırı duyarlılık reaksiyonları.....	11
2.5.4.4. Tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonları.....	11
2.5.5. Yumurta Alerjisinde Rol Alan Reaksiyonlar	12
2.5.5.1. IgE aracılı yumurta alerjileri	12
2.5.5.2. IgE aracılı olmayan yumurta alerjileri	13
2.5.5.3. Karma tip yumurta alerjileri.....	13
2.5.6. Yumurta Alerjenleri	13
2.6. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR	15
2.6.1. IgE Aracılı Yumurta Alerjisinde Klinik.....	15

2.6.2. IgE aracılı olmayan reaksiyonlar.....	17
2.6.3. Karma Reaksiyonlar (IgE ve /IgE aracı olmayan reaksiyonların beraber olduğu durumlar)	17
2.7. TANI.....	18
2.7.1. Öykü.....	19
2.7.2. Fizik Muayene.....	21
2.7.3. Tanısal Testler	21
2.7.3.1. İn Vivo testler	21
2.7.3.2. İn-Vitro testler.....	24
2.7.4. Besin Yükleme Testleri.....	27
2.7.5. Ayırıcı Tanı	29
2.8. TEDAVİ	29
2.8.1. Eliminasyon.....	29
2.8.2. Karşılaşma Sonrası Semptomların Tedavisi	30
2.8.3. Takip ve Toleransın İzlenmesi	31
2.9. DOĞAL SEYİR VE PROGNOZ.....	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	33
3.1. ÇALIŞMA PLANI	33
3.2. ÇALIŞILAN PARAMETRELER	34
3.2.1. Eozinofil Sayısı	34
3.2.2. Total IgE Düzeyi.....	34
3.2.3. Deri Prik Testi	35
3.2.4. Yumurta Akı Spesifik IgE:.....	35
3.2.4.1. Immulite sistem ile ölçüm yöntemi.....	35
3.2.4.2. ImmunoCap sistem ile ölçüm yöntemi	36
3.3. İSTATİKSEL ANALİZ.....	37
3.4. ETİK KURUL ONAYI.....	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR.....	58
7. KAYNAKLAR	62
8. ÖZGEÇMİŞ	74

9. EKLER.....	75
EK 1. ETİK KURUL KARARI.....	75
EK 2. HASTA TAKİP FORMU.....	79
EK 3. TEZ DANIŞMANI DEĞİŞİKLİĞİ FORMU.....	80



SİMGELER VE KISALTMALAR

ADR	: Aşırı duyarlılık reaksiyonu
BPIES	: Besin protein ilişkili Enterokolit sendromu
ÇKPKBYT	: Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi
DPT	: Deri prik testi
FcεRI	: Yüksek afiniteli IgE Reseptörü
GALT	: Gut associated lymphoid tissue
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni stimülan faktör
IgE	: İmmünoglobulin E
BYT	: Besin Yükleme testi
Non-IgE	: IgE olmayan
sIgE	: Spesifik immünoglobulin E
s-IgA	: Sekretuvar immünoglobulin A
Th	: T-helper
PG	: Prostaglandin
LT	: Lökotrien
IL	: İnterlökin
kU_A/L	: Kilo ünite antikor /L
RAST	: Radioallergosorbent test
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-alfa
YA	: Yumurta akı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Sınıflandırılması ve İlişkili Klinik Durumlar	12
Tablo 2. Yumurta Alerjenleri	14
Tablo 3. IgE aracılı yumurta alerjisinde oluşabilecek belirti ve bulgular.....	16
Tablo 4. Besin Alerjisinde Reaksiyon Tipine Göre Kullanılabilecek Testler	19
Tablo 5. Serum sIgE Düzeylerinin Sınıflandırılması	25
Tablo 6. Yumurta Akı için %95 Pozitif prediktif değerler	26
Tablo 7. In vitro test yöntemleri arası farklılıklar.....	27
Tablo 8. Serum sIgE Düzeylerinin Sınıflandırılması	37
Tablo 9. Hastaların Demografik Özellikleri	39
Tablo 10. Deri Prik ve Laboratuvar Testi Sonuçları.....	41
Tablo 11. Immulite ve ImmunoCap sIgE derecelendirme sistemine göre karşılaştırmalı sonuçları	42
Tablo 12. Immulite ve ImmunoCap Sonuçlarının Derecelendirme Sistemine Göre Karşılaştırılması 1.....	43
Tablo 13. Immulite ve ImmunoCap Sonuçlarının Derecelendirme Sistemine Göre Karşılaştırılması 2.....	44
Tablo 14. Immulite ve ImmunoCap Sonuçlarının Derecelendirme Sistemine Göre Karşılaştırılması 3.....	45
Tablo 15. YA sIgE düzeylerinin ImmunoCap ve Immulite sistemleri arasındaki korelasyonun genel olarak ve derecelendirme sitemine göre sınıflar içinde değerlendirilmesi	51

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Ters Besin Reaksiyonları.....	4
Şekil 2.	Immulate Çalışma Prensibi	36
Şekil 3.	ImmunoCap Çalışma Prensibi	36
Şekil 4.	Cinsiyet Dağılımı.....	38
Şekil 5.	Hastaların yumurta ile ilişkili semptomları	40
Şekil 6.	Hastalarda eşlik eden alerjik hastalıklar.	40
Şekil 7.	Hastaların Ailelerinde Eşlik Eden Alerjik Hastalıklar.....	41
Şekil 8.	Immulate ImmunoCap Genel Korelasyon Grafiği	46
Şekil 9.	Immulate Yöntemine göre Class 0 sonuçlanan YA sIgE düzeylerinin Immulate- ImmunoCap Korelasyon Grafiği	46
Şekil 10.	Immulate Yöntemine göre Class 1-2 sonuçlanan YA sIgE düzeylerinin Immulate- ImmunoCap Korelasyon Grafiği	47
Şekil 11.	Immulate Yöntemine göre Class 3-4 sonuçlanan YA sIgE düzeylerinin Immulate- ImmunoCap Korelasyon Grafiği	47
Şekil 12.	Immulate Yöntemine göre Class 5-6 sonuçlanan YA sIgE düzeylerinin Immulate- ImmunoCap Korelasyon Grafiği	48
Şekil 13.	Immulate Yöntemine göre Class 1-2-3 sonuçlanan YA sIgE düzeylerinin Immulate- ImmunoCap Korelasyon Grafiği	48
Şekil 14.	Immulate Yöntemine göre Class 4-5-6 sonuçlanan YA sIgE düzeylerinin Immulate- ImmunoCap Korelasyon Grafiği	49
Şekil 15.	Immulate ile ölçülen süt sIgE düzeyleri pozitif sonuçlanıp Yumurta Pozitif olan Hastaların Korelasyon Nokta Grafiği.....	50
Şekil 16.	Immulate ile ölçülen süt sIgE düzeyleri negatif sonuçlanıp Yumurta Pozitif olan Hastaların Korelasyon Nokta Grafiği.....	50

ÖZET

Yumurta Alerjisi Şüphesi Olan Çocuklarda Tam Katı ve Yarı Katı Yöntemle Ölçülen Serum Yumurta Spesifik IgE Ölçümleri Arasındaki Korelasyonun Belirlenmesi

Amaç: Yumurta alerjisi çocukluk çağında sık görülen besin alerjilerinden biridir. Besin alerjisi tanısında, toleransın izleminde, besin yükleme testi kararında ve prognozun öngörülmesinde alerjen spesifik immünoglobulin E (sIgE) düzeyleri önemlidir. Serum sIgE yaygın olarak 3 farklı yöntem ile ölçülmektedir. Bunlar içinde tam katı yöntem kullanan ImmunoCap sistemi göreceli altın standart kabul edilmektedir. Yarı katı yöntem kullanan Immulite sisteminin ise ulaşımının kolay ve ekonomik olmasıyla kısa sürelerde sonuç vermesi avantajlarıdır. Çalışmamızda yumurta alerjisi şüphesi olan çocuklarda, tam katı ve yarı katı yöntemle ölçülen serum yumurta sIgE değerleri arasındaki korelasyonun belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza Sağlık Bilimler Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniğine yumurta alerjisi şüphesiyle başvuran veya takip edilen 0-18 yaş arası hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik özellikleri, laboratuvar sonuçları ve hastaların aynı anda alınan serum örneklerinde tam katı ve yarı katı yöntemle ölçülen yumurta akı (YA) sIgE düzeylerinin korelasyonu değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 164 hastanın 100'ü (%61) erkek, 64'ü (%39) kızdı. Hastaların başvuru yaşlarının ortancası 6 (4-8) ay, YA sIgE ölçüm yaşlarının ortancası 11,4 (6,3-17,6) aydı. Hastaların 152'sinde (%92,1) cilt semptomları, 26'sında (%15,8) gastrointestinal semptomlar, 10'unda (%6,1) solunum semptomları ve 2'sinde (%1,2) kardiyovasküler semptomlar vardı. 6 hastada (%3,6) anafilaksi öyküsü vardı. Eşlik eden alerjik hastalık olarak 155 hastada (%94,5) atopik dermatit, 5 hastada (%3) astım, 6 hastada (%3,6) ürtiker ve anjiyoödem, 6 hastada (%3,6) proktokolit, 1 hastada (%0,6) eozinofilik özofajit tanısı vardı. Hastaların 29'unun (%17,7) ailesinde alerjik hastalık öyküsü vardı. Immulite sistemiyle ölçülen YA sIgE düzeylerinin ortancası 1,60 (0,10- 8,49) kUA/L sonuçlanırken, ImmunoCap sistemiyle ölçülen YA sIgE düzeylerinin ortancası 0,45 (0,03- 2,4) kUA/L olarak sonuçlandı.

Immulite sistemiyle ölçülen YA sIgE düzeylerin ortancası ImmunoCap sistemiyle ölçülen YA sIgE düzeylerin ortancasından 3,55 kat daha fazlaydı. Immulite ve ImmunoCap sistemleriyle ölçülen tüm YA sIgE düzeyleri karşılaştırıldıklarında iki yöntem arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon görüldü ($r=0,946$, $p<0,001$). ImmunoCap sistemi ile yapılan ölçümlerde 80 serum örneğinin negatif sonuçlanırken bunların Immulite sistemi ile yapılan ölçümlerinde ise 54'ünün negatif sonuçlandığı görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda tam katı ve yarı katı yöntemle yapılan ölçümler sonrası elde edilen değerler karşılaştırıldığında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu görüldü. Ancak her iki yöntemin metodolojisinin farklı olması sebebiyle birbirleri yerine kullanılamayacağı ve dönüştürülemeyeceği görülmektedir.

Anahtar kelimeler: yumurta alerjisi, yumurta akı spesifik IgE, tam katı yöntem, yarı katı yöntem, Immulite, ImmunoCap

ABSTRACT

Determination of Correlation Between Serum Egg Specific IgE Results Measured By Solid and Semi-Solid Methods in Children With Suspicious Egg Allergy

Purpose: Egg allergy is one of the most common food allergies in childhood. Allergen-specific immunoglobulin E (sIgE) levels are important in the diagnosis of food allergy, monitoring tolerance, decision on food challenge test and predicting prognosis. Serum sIgE is commonly measured by 3 different methods. Among these, the ImmunoCap system, which uses the solid method, is considered to be relatively gold standard. The advantages of the Immulite system, which uses the semi-solid method, are easy to access, economical and provides results in a short time. Our study aimed to determine the correlation between serum egg sIgE values measured by the solid and semi-solid methods in children with suspected egg allergy.

Method: The study included patients aged between 0-18 years, who were applied or follow up with the suspicion of egg allergy at the University of Health Sciences Ankara Bilkent City Hospital, Pediatric Allergy and Immunology Clinic. Demographic and clinical characteristics, laboratory findings of the patients, results of egg white sIgE values measured by solid and semi-solid methods were evaluated.

Results: Of the 164 patients, 100 (61%) were male and 64 (39%) were female. The median age at the presentation was 6 (4-8) months, and the median age at the sIgE measurement was 11.4 (6.3-17.6) months. 152 (92.1%) of the patients had skin symptoms, 26 (15.8%) had gastrointestinal symptoms, 10 (6.1%) had respiratory symptoms, and 2 (1.2%) had cardiovascular symptoms. There was a history of anaphylaxis in 6 patients (3.6%). Concomitant allergic disease was atopic dermatitis in 155 patients (94.5%), asthma in 5 patients (3%), urticaria and angioedema in 6 patients (3.6%), proctocolitis in 6 patients (3.6%), and eosinophilic esophagitis in 1 patient (0.6%). 29 of the patients (17.7%) had a family history of allergic disease. **The results of** EW sIgE levels measured by Immulite **was** in a median of 1.60 (0.10-8.49) kUA/L and **the results of** EW sIgE levels measured by ImmunoCap **was in a** median of 0.45 (0.03-2.4) kUA/L. The median of EW sIgE levels measured by Immulite was

3.55 **fold** higher than the median of EW sIgE levels measured by ImmunoCap. When all EW sIgE levels measured by Immulite and ImmunoCap systems were compared, a significant positive correlation was observed between the two methods ($r=0.946$, $p<0.001$). It was observed that 80 serum samples were negative in the measurements made with the ImmunoCap system, while 54 of them were negative in the measurements made with the Immulite system.

Conclusion: In our study, the results of EW sIgE measured by ImmunoCap and Immulite systems were compared and a significant positive correlation were found. However, since the methodology of both systems are different, they should not be used interchangeably and transformed each other.

Key words: egg allergy, egg white specific IgE, full solid method, semi solid method, Immulite, ImmunoCap

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yumurta alerjisi, yumurta proteinlerinin mukoza veya cilt yolu ile alımı sonrası oluşan ve her alımda tekrarlayan anormal immünolojik reaksiyonlardır. Yumurta alerjisi süt alerjisinden sonra en sık görülen besin alerjisidir (1). Çocuklarda atopik dermatit ve immünoglobulin E(IgE) aracılı alerjik reaksiyonlarda ilk sıralarda yer alır (2). Yaşla beraber prevalansı azalmaktadır ve yetişkin yaşta yeni başlangıçlı yumurta alerjisi çok nadir görülmektedir. Yumurta alerjilerinde hastaların büyük bir çoğunluğunda immünolojik yanıt evcil tavuk (*Gallus domesticus*) yumurtası proteinlerine karşı oluşsa da diğer kuş yumurtalarına ve tavuk etine karşı çapraz reaksiyon bildiren vakalar vardır (3).

İstenmeyen reaksiyonlardan sorumlu immünolojik yanıt IgE aracılı tipte, IgE aracılı olmayan(non-IgE) tipte ve her iki mekanizmanın da katkıda bulunduğu karma tipte olmak üzere üç şekilde olabilir. IgE aracılı besin alerjisini destekleyen öykü ve alerjene spesifik immünoglobulin E (sIgE) ya da deri prik testi (DPT) ile duyarlanmanın gösterilmesi kuvvetle muhtemel besin alerjisi tanısını destekler. Tanıda öykü ve fizik muayene rehberliğinde DPT, serum sIgE düzeyleri, eliminasyon ve besin yükleme testleri (BYT) kullanılır. Bununla birlikte çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi (ÇKPKBYT) tanıda altın standarttır (4). Yumurta alerjisinin kür sağlayan bir tedavisi yoktur ve yönetimi besinden kaçınma, kazara karşılaşmalar sonrası olabilecek reaksiyonların tedavisi ve toleransın gelişmesinin izlenmesi şeklindedir.

Yumurta alerjisinin tanısında altın standart olan ÇKPKBYT anafilaksi riski taşır, ekipman ve personel gerekliliği nedeniyle zahmetlidir. IgE aracılı yumurta alerjisi tanısı için yumurtaya karşı duyarlanmanın gösterilmesi gerekli iken tek başına yumurtaya karşı duyarlanmanın gösterilmesi IgE aracılı yumurta alerjisi tanısı için yeterli değildir (4). Hastanın kliniği ile desteklenmelidir. Yumurtaya karşı duyarlanma varlığı DPT veya serum spesifik IgE ölçümü ile gösterilebilir. Yumurta akı (YA) sIgE düzeyini kalitatif, semi-kantitatif ve kantitatif ölçen sistemler mevcuttur. Bununla birlikte kantitatif ölçümler semi-kantitatif ve kalitatif ölçümlerden daha değerlidir (5).

Besin yükleme testi öncesi alerjen sIgE seviyelerine göre reaksiyon riskinin belirlenebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (6). Yumurta alerjisi tanısında, takibinde, tolerans gelişimin zamanı ve prognozun tahmin edilmesinde sIgE değerleri önem taşımaktadır (7).

Serum sIgE ölçümleri için günümüzde 3 farklı oto-analizör kullanılmaktadır. Bunlar ImmunoCap (Phadia, Uppsala, Sweeden), Immulite (Siemens, Frimley, UK) ve HYTEC-288 sistem (Hycor/Agilent Technologies, Edinburgh, UK) dir (8,9). Oto-analizörlerin üçü de non-izotopik işaretlenmiş anti-human sIgE antikorlarını kullanır ve aynı referans verileri ile kalibre edilir. Her üç oto-analizörde genel olarak kabul görmesine ve 0,1 kU/L analitik hassasiyete sahip olduğu kabul edilmesine rağmen aynı alerjen    sistemde farklı ölçülebilmekte ve bu da testler arası karşılaştırılabilirliği güçleştirmektedir (5).

Immulite sisteminde sıvı faz alerjen kullanılması, 1 saat içinde sonuç vermesi, ölçümler arası kalibrasyona gerek duyulmaması ve ucuz olması ImmunoCap sistemine karşı üstünlük sağlamaktadır (10,11). Literatürde bulunan semptomatik besin alerjisini  ng ren besin spesifik kestirim (cut-off) değerlerinin çoğunluğu ImmunoCap sistemleri kullanılan çalışmalarla oluşturulmuştur (12). Immulite ile sIgE ölçümü yapılan kurumlarda ImmunoCap ile yapılan çalışmaların sonuçlarının klinik kullanımında güçlükler yaratmaktadır. Immulite ve ImmunoCap sistemler arasında korelasyon için yapılan çalışmalar sınırlıdır. Wang J. Ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sistemler arası korelasyon olmadığı ve farklı sistemlerin sonuçlarının birbiri yerine kullanılamayacağı ve/veya cut-off değerler için sonuçların dönüştürülemeyeceği sonucuna ulaşmıştır (13). Graham F ve arkadaşlarının çalışmasında ise yumurta spesifik IgE' leri arasında yüksek korelasyon saptanmış fakat Immulite ile elde edilen ortalama sIgE düzeylerinin ImmunoCap ile elde edilenlerden 3 kat daha yüksek olduğu g r lm ştur (14). Bu sistemler arası korelasyon çalışmaları azdır ve daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu  alışmada T.C. Sağlık Bilimler Üniversitesi Ankara Bilkent şehir Hastanesi  ocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniğine yumurta alerjisi şüphesiyle başvuran veya takip edilen 0-18 yaş hastaların demografik bilgileri, klinik özellikleri, laboratuvar sonuçları değerlendirilmesi ve hastaların eş zamanlı alınan serum örneklerinde Immulite ve

ImmunoCap sistemlerinde çalışılan YA sIgE sonuçlarının korelasyonun belirlenmesi amaçlanmıştır.

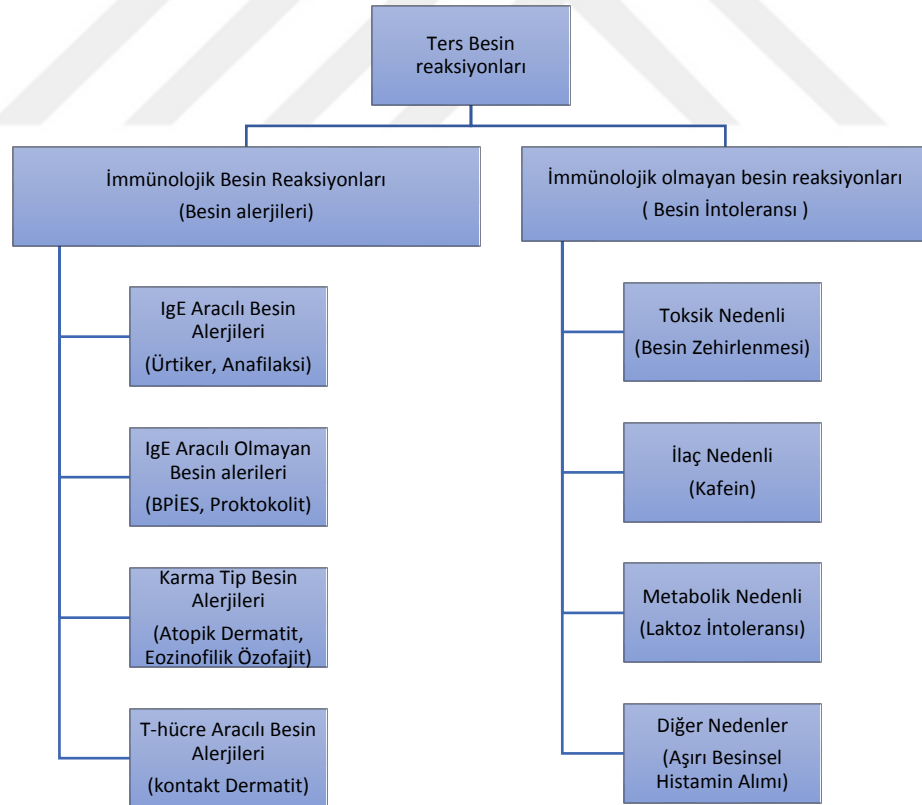


2. GENEL BİLGİLER

2.1. TERMİNOLOJİ

2.1.1. Ters Besin Reaksiyonu

Ters besin reaksiyonları herhangi bir besinin alımı sonrası meydana gelen istenmeyen tüm reaksiyonları tanımlar. Ters besin reaksiyonları immünolojik mekanizmalar ile oluşuyorsa besin alerjisi, immünolojik olmayan mekanizmalar ile oluşuyorsa besin intoleransı olarak tanımlanır. Besin alerjileri immün yanıt mekanizması tipine göre IgE aracılı, IgE aracılı olmayan ve karma tip olarak farklı klinik tablolara neden olmaktadır. Besin alerjisi tanısı ve ayırıcı tanısı için ters besin reaksiyonlarına neden olabilecek besin alerjisini taklit edebilecek durumların bilinmesi önem taşımaktadır. Ters besin reaksiyonları Şekil 1’de şematize edilmiştir (15).



Şekil 1. Ters Besin Reaksiyonları

BPİES: Besin protein ilişkili enterokolit sendromu

2.2. YUMURTA ALERJİSİ

Yumurta alerjisi, evcil tavuk (*Gallus domesticus*) yumurtasının veya yumurta proteinlerinin gastrointestinal mukoza veya cilt yolu ile alımı sonucu tetiklenen ve her alımda tekrarlayan aşırı ya da anormal immünolojik yanıt olarak tanımlanır. Bu immünolojik yanıt büyük çoğunlukla IgE aracılı reaksiyonları içerse de yumurta alerjilerinin az bir kısmı IgE aracılı olmayan mekanizmalar veya hem IgE hem de IgE aracılı olmayan mekanizmaların birlikte olduğu karma tip alerjik reaksiyonları da içerir (16). Yumurta alerjisi olanlarda nadir olarak diğer kuş yumurtaları ve tavuk eti çapraz reaksiyonla tetikleyici olabilir (3). Çapraz reaksiyonlar gözükse de yumurta alerjisi tanımı sadece evcil tavuk yumurtasını için kullanılmakta tedavide çapraz reaksiyon göstermeyen hastalarda diğer kuş yumurtaları ve tavuk eti eliminasyonu önerilmemektedir.

Yumurta alerjisi, IgE aracılı mekanizmaların rol aldığı ürtiker, anjiyo-ödem, laringeal ödem bronkospazm ve anafilaksi gibi ani tip reaksiyonlara; karma tip immünolojik mekanizmaların rol aldığı atopik dermatit ve eozinofilik özofajite; IgE aracılı olmayan reaksiyonlar olan besin protein ilişkili enterokolit sendromu (BPİES), enteropati, kontakt dermatite neden olabilir. Çalışmamız IgE aracılı yumurta alerjisi tanısında kullanımı olan sIgE ölçüm yöntemleri ile ilgili olduğu için daha çok IgE aracılı yumurta alerjisi üzerinde durulacaktır.

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Yumurta alerjisi süt alerjisinden sonra en sık görülen besin alerjisidir ve sıklığı süt çocukluğu döneminde yüksek iken yaşla beraber azalmaktadır (1).

Besin alerjileri ilgili epidemiyolojik çalışmaların çoğu birbirlerinden farklı sonuçlar vermektedir. Prevalans çalışmalarındaki sonuçların farklı olmasında araştırmaların yapıldığı popülasyonların sosyoekonomik durumları, beslenme alışkanlıkları, kültürel yapıları, genetik yapılarındaki farklılıklar önemli bir nedendir (17). Bununla birlikte besin alerjisi epidemiyolojisi üzerine yapılan araştırmaların çoğunun ebeveyn beyanına dayanması, bazı çalışmalarda DPT veya alerjene sIgE ile

duyarlanmanın gösterilmesi ve çok az bir kısmının besin yükleme testi ile kanıtlanmış olması farklı sonuçlara neden olmaktadır. Yapılan BYT kanıtlı prevalans çalışmalarında da besinin pişmiş veya çiğ formunun kullanılmasındaki farklılıklar da sonuçları büyük ölçüde etkilemektedir (1). Yapılan çalışmaların tümü dikkate alındığında besin alerjilerinin son on yılda sıklığında artış olduğu görülmektedir (18). Bu da besin alerjilerinin sağlık hizmet yükünü ve klinik önemini arttırmaktadır.

2007 yılında yapılan bir meta-analiz çalışması yumurta alerjisinin prevalansını %0,5-2,5 olarak göstermiştir (1). Danimarka merkezli 2005 yılında yapılan bir çalışmada BYT kanıtlı besin alerjisi prevalans çalışmasında 3 yaş altı çocuklarda %2,3 olarak gösterilirken yumurta alerjisi %1,6 ile birinci sırada yer almıştır. Bununla beraber yaşamın üçüncü yılından sonra besin alerjisi prevalansının %1'e düştüğü sonrasında yer fıstığı alerjisinin %0,4 ile en sık alerjen besin tipi olduğu görülmüştür (19). Avusturalya merkezli 2017 yılında yapılan başka bir çalışmada 1 yaş ve altı BYT kanıtlı yumurta alerjisi prevalansı %9,5 1-4 yaş arası ise %1,2 olarak bulunmuştur (20). Güney Afrika' da 2019 yılında yapılan çalışmada ise BYT kanıtlı toplam besin alerjisi prevalansı %2,5 yumurta beyazı alerjisi prevalansı çiğ yumurta ile yapılan BYT sonuçlarına göre %1,9 ve pişmiş yumurta ile yapılan BYT sonuçlarına göre %0,8 olarak bulunmuştur (21).

Türkiye' de yapılan az sayıda prevalans çalışması vardır. İstanbul merkezli 2008 yılında yapılan bir çalışmada 8-18 ay arası çocuklarda DPT ile yumurta sensitizasyonu %1,87 olarak saptamıştır (22). 2009 yılında Karadeniz Bölgesinde yapılan bir çalışmada ebeveyn beyanlı yumurta alerjisi prevalansı %1,89 olarak gösterilirken aynı popülasyonda ÇKPKBYT ile doğrulanan yumurta alerjisi prevalansının %0,1'e düştüğü saptanmıştır (23). Yine 2013 yılında yapılan ISAAC Faz 2 çalışmasının verileri kullanılarak adolesanlarda besin alerjisi prevalansının araştırıldığı çalışmada ebeveyn beyanlı yumurta alerjisi prevalansı %5,6 iken DPT ile gösterilen duyarlanma sıklığı %0,3 olarak bulunmuştur (24). 2015 yılında Şanlıurfa' da 1-24 ay arası çocukların öykü, DPT ve BYT sonuçlarına göre yapılan çalışmada yumurta alerjisi prevalansını %1,6 olarak bulmuştur (25).

2011 yılında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Alerji Bilim Dalında yapılan bir çalışmada 1 ay ile 19 yaş arası öykü, serum sIgE, DPT, BYT ile kesin IgE aracılı besin

alerjisi tanısı almış hastalar incelenmiş ve bu çalışmada IgE aracılı besin alerjileri içinde %57,8 sıklık ile yumurta alerjisinin ilk sırada yer almıştır. Aynı çalışmada izole yumurta alerjisi olanlarda %76,4 atopik dermatit birlikteliği gözlenmiştir (2).

Almanya da 2005 yılında yapılan kesitsel bir çalışmada 103 anafilaksi vakası incelenmiş bunların %57'sinden besinler sorumlu tutulurken %7'sinden yumurta sorumlu besin olarak saptanmıştır (26).

2.4. RİSK FAKTÖRLERİ

Yumurta alerjisi gelişimi ile ilişki risk faktörlerini araştıran çalışma sayısı azdır. Avustralya' da 2011 yılında 5276 infantın çevresel ve demografik özelliklerinin incelendiği bir çalışmada; kız cinsiyette olmanın, kardeş sayısının fazla olmasının, büyük bir kardeşin olmasının ve evde köpek beslemenin yumurta alerjisi riskinin azalttığı; sezaryen doğumun, 1 yaş öncesi antibiyotik kullanımının, kreş ve bakım evlerine gitmenin ve annenin yaşının yumurta alerjisi riskini etkilemediği; ailede alerjik hastalık öyküsünün olmasının ve Doğu Asya kökenli olmanın yumurta alerjisi riskini arttırdığı sonucuna ulaşmıştır (27).

Atopik dermatit ve yumurta alerjisi birlikteliği sıktır (2). Egzaması olan infantlarda yumurta alerjisi birlikteliği sıktır ve dermatit şiddeti arttıkça yumurta alerjisi birlikteliğinin arttığını gösteren çalışmalar vardır (28).

Çoğu ulusal rehberde önceki kabul gören görüşün tersine besin alerjisinde sık görülen gıdaların erken alımın besin alerjisi riskini azalttığı gösterilmiştir (29–31).

Yumurta alımı 4-6 ay arasında başlananlarda bebeklerde 8-10 ay arasında başlanan bebeklere göre daha az yumurta alerjisi geliştiği ve yumurtaya erken başlamanın yumurta alerjisi riskini azalttığı son çalışmalarda gösterilmiştir (32).

2.5. PATOGENEZ

Yumurta ve proteinlerine karşı ilk alımda oral toleransın oluşmaması ya da oluşan toleransın herhangi bir nedenle bozulması yumurta alerjisine yol açar. Oral toleransın oluşmaması ya da bozulmasının nedeni genetik, epigenetik ve çevresel bazı faktörleri içeren hipotezlere dayandırılrsa da patogenezi tam aydınlatılmış değildir.

2.5.1. Gastrointestinal İmmün Sistem

Gastrointestinal sistem vücudun en büyük mukozal organıdır. Patojen ve patojen olmayan proteinlerin çoğunun vücuda ilk alındığı yerdir. Gastrointestinal immün sistem luminal bariyer, gut associated lymphoid tissue (GALT) ve lenfoid organlardan oluşur. Patojenik antijenlere karşı reaksiyon gösterip, patojenik olmayan antijenlere karşı tolerans göstererek immün regülasyonun sağlanmasında çok önemlidir (33). İlk 2 yaşa kadar gastrointestinal sistemi immatür olan bebeklerde besin alerjisi sıklığının yüksek olması yaşla beraber tolerans gelişmesi mukozal bariyerin besin alerjisi gelişimindeki önemini gösterir (34).

Patojen olmayan antijenlere tolerans iki şekilde oluşur. Birinci mekanizma luminal bariyerde mukus tabakası ve epitel dokusu alerjen proteinin lenfoid dokuya direk temasını engellemesi; mide asidi ve proteolitik sindirim enzimlerinin antijenleri aminoasitlerine parçalaması (Sindirim sonrası antijenlerin sadece %2'lik bir kısmı antijen özelliği gösterecek peptid yapısında kalır.) ve lümendeki sekretuar immünoglobulin A (s-IgA) moleküllerinin büyük proteinleri ve peptitleri bağlayarak emilimini engellemesidir. Anne sütü alan infantlarda anne sütünden geçen s-IgA molekülleri de besin antijenlerini bağlayarak emilimini engeller. İkinci mekanizma lenfoid dokuya ulaşan antijene karşı T regülatör hücrelerin rolü ile immünolojik yanıtızsızlık oluşturulmasıdır (33,35).

2.5.2. Oral Tolerans

Fizyolojik olarak alınan besin bileşenleri gastrointestinal sistemden dolaşıma geçişi sırasında herhangi bir immünolojik yanıt oluşmaz. İlk beslenmeden sonra oluşan bu immünolojik yanıtızsızlığa oral tolerans denir. Oral tolerans olduğunda besin proteinleri genelde zayıf antijenik özellik gösterirler. Oral toleransın oluşumunda üç mekanizmanın rol alabileceği düşünülmektedir. Bunlar; T hücre klonal yıkımı, T hücre anerjisi ve T regülatör hücrelerin T hücrelerini baskılamasıdır (36,37).

Oral toleransın besin ile karşılaşmada bozulup besin alerjisi gelişiminin nasıl gerçekleştiği tam olarak aydınlatılamamıştır. Patojenlerle erken karşılaşmanın, gastrointestinal mikrobiyomunun bozulmasının, D vitamini eksikliğinin, uzun zincirli yağ asitleri ile ağırlıklı beslenmenin, besinle ilk karşılaşmanın cilt yoluyla olmasının,

ilk besin karşılaşmasında besin miktarının az olmasının, ilk karşılaşılan besinin işleniş şeklinin, besin katkı maddelerinin, antioksidan beta-karoten ve C vitamininden eksik beslenmenin oral tolerans gelişimini bozabileceği yönünde kanıtlanmamış görüşler mevcuttur (38).

2.5.3. Duyarlanma

Besin alerjisine yatkınlığı olan kişilerde bir besinin ilk alımı sonrası besine karşı sIgE üretilmesine duyarlanma denir. Bazen infantlar yumurta ile ilk karşılaşmada IgE aracılı reaksiyon gösterebilmektedir. İnfantların yumurta proteinleri ile ilk teması ve yumurtaya karşı duyarlanmasının anne sütü ve epikutanöz yolla olabileceği gibi intrauterin de olabileceğini gösteren araştırmalar mevcuttur (39–41).

Duyarlanma iki şekilde olabilir. Primer duyarlanma direk olarak besinin gastrointestinal ya da cilt yolu ile alımı sonrası oluşur. İkincisi oral alerji sendromunda olduğu gibi inhalen alerjene karşı duyarlanan kişinin bu alerjene homolog epitopa sahip olan besine de duyarlı hale gelmesini tanımlar (42).

2.5.4. Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

Bağışıklık sisteminin vücudu patojenlere karşı korumak için çok çeşitli yanıt stratejileri mevcuttur. Bazen bu yanıt uygunsuz ya da aşırı bir şekilde olabilir. Bu şekilde bağışıklık sisteminin herhangi bir antijene karşı vücuda zararı olacak şekilde aşırı ve/veya anormal yanıtı aşırı duyarlılık reaksiyonu (ADR) olarak tanımlanır (43). Bazı insanlar genetik yapıları gereği ADR gösterme eğiliminde olabilirler.

Her formda ve boyutta antijen ADR'ye sebep olabilir. 1000 daltondan büyük moleküllerin kendi epitopları ile antijen sunucu hücreler ve antikorlar tarafından tanınıp işlenerek ADR'ye sebep olurken, 1000 daltondan küçük moleküller serum veya hücre proteinlerine kovalent bağlanarak proteinlerde yeni epitoplar oluşturup proteine yeni bir antijen özelliği kazandırarak ya da oluşturulduğu metabolitler direk T hücre antijenlerine bağlanıp ADR'ye sebep olabilir (43).

Aşırı duyarlılık reaksiyonları vücutta gösterdiği reaksiyon ve hasarın mekanizmalarına göre 1963 de Gell ve Coombs tarafından sınıflandırılmıştır (43). Bu sınıflama hastalıkların fizyopatolojik mekanizmaları daha geniş bir şekilde

aydınlatıldıktan sonra tip 2 ve tip 4 reaksiyonlar alt sınıflara ayrılarak son şeklini almıştır (43,44).

2.5.4.1. Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonları

Bağışıklık sistemi T helper (Th)2 baskın olduğu yatkınlık durumlarında vücuda alınan antijen Th2 yönünde sunulursa Th2 hücreler ve mediyatörleri B hücreleri uyarak izotop değişimi sağlar ve antijene karşı IgE tipi antikorlar üretilir. Üretilen sIgE antikorlar mast hücresi ve bazofil membranında bulunan IgE molekülüne yüksek afinite gösteren FcεRI reseptörüne bağlanır. Üretilen IgE nin büyük çoğunluğu reseptöre bağlı durumdadır. Bu durum duyarlanmayı gösterir (43).

Aynı antijenle tekrar karşılaşıldığında antijen mast hücresi ve bazofil membranındaki IgE moleküle bağlanır. Aktive olan IgE molekülü FcεRI reseptöründe çapraz reaksiyon oluşturarak hücrelerde degranülasyonu tetikleyerek Tip 1 ADR' yi başlatır. Tip 1 ADR'de iki ayrı fazda mast hücreleri ve bazofiller kimyasalları vücuda bırakırlar. Erken faz dakikalar içinde başlar ve mast hücre ve bazofil granülasyonuna bağlı histamin, triptaz, kimaz ve granüllerde hazır bekleyen mediyatörler dolaşıma salınır. Aynı anda üreilmeye başlayan prostaglandin (PG) D2 ve lökotrien (LT) C4 gibi mediyatörler üreilmeye başlar ve 15 dakika içinde dolaşıma salınır. Geç fazda 4-8 sonra dolaşıma geçen interlökin (IL) -1, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α), IL-4, IL-5, IL-13 ve Granülosit makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) inflamasyonun devamını eozinofil göçünü ve yeniden monosit üretimi sağlar (43).

Genelde semptomlar alerjenin temas yolu ile ilişkilidir. İnhalen alerjenler üst hava yolu semptomları ile bulgu verirken, alerjenlerin cilt temasıyla ürtiker ve anjiyo-ödem, oral ya da sistemik alım sonrası ise anafilaksi gibi sistemik reaksiyon riski artar. Tip 1 reaksiyonlar ayrıca kontrast madde bazı ilaçlar aracılığı ile IgE aracılı olmadan direk mast hücrelerinin uyarıp degranülasyonu ile olabilir. Tip 1 reaksiyonların alt tipidir (43).

2.5.4.2. Tip 2 aşırı duyarlılık reaksiyonları

Bu reaksiyonlar IgM ve IgG aracılı reaksiyonlardır. İki mekanizma ile hücre hasarına yol açarlar. Birincisinde bağışıklık sistemi kendi hücrelerinin yüzey

antijenlerine karşı bu ürettiği antikorlar direk hücre yüzey antigenlerine bağlanıp direk kompleman aracılı sitotoksosite ile, doğal öldürücü (NK) hücre aracılı sitotoksosite ile ya da fagositlere bağlayarak hücre ölümüne neden olur. Genelde kan hücrelerinde hemolize ya mukozal epitel hücrelerde hasara yol açarlar. İmmün trombositopeni (İTP) ve otoimmün hemolitik anemi gibi hastalıklara yol açarlar. İkinci yolda antikorlar membran atak kompleksini uyarmadan direk reseptör aracı mekanizmaları çalıştırır. Hücrenin bazı metabolik aktiviteleri arttırarak hasara yol açar. Graves hastalığı ve kronik idiyopatik ürtiker bu mekanizma ile oluşur (43).

2.5.4.3. Tip 3 aşırı duyarlılık reaksiyonları

Antikor antigen komplekslerinin dokuda birikimi sonucu biriken dokuda kompleman aktivasyonu yaparak doku hasarı oluşturur. Antikor antigen kompleksinde antigen biriken dokunun parçası değildir. Antijenler lupusta olduğu gibi vücutta ait antigenler olabildiği gibi serum hastalığında ve ilaca bağlı lupusta olduğu gibi yabancı antigenler de olabilir (45).

2.5.4.4. Tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonları

T hücrelerin ana rol oynadığı gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonları olarak da bilinir. Alerjene duyarlanmış T hücreleri direk sitotoksik etki ya da nötrofil eozinofil ve makrofajları aktive ederek doku hasarı oluşturur. T hücrelerinin doku hasarı oluşturmalarına göre 4 alt gruba ayrılır. Tablo 1' de sınıflama ve mekanizmaları ilişkili olduğu klinik durumlar gösterilmiştir (45).

Tablo 1. Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Sınıflandırılması ve İlişkili Klinik Durumlar

Reaksiyon Tipi ve İmmünolojik Mekanizma	İlişkili Örnek Klinik Sunumu
Tip 1a: Anafilaktik Tip: IgE aracılı mast hücre degranülasyonu	Ürtiker, Anjiyo ödem, Alerjik Rinit, Bronkospazm, Anafilaksi
Tip 1b: Anafilaktoid Tip: IgE aracılı olmayan mast hücre uyarılması	Kontrast madde ve bazı biyolojik ajanlara karşı ani tip reaksiyon anafilaksi, ürtiker anjiyo ödem
Tip 2a: Antikor (IgG/ IgM)aracılı direk sitotoksik reaksiyon	Otoimmün Hemolitik Anemi, İTP
Tip 2b: Antikor aracılı hücre stimülasyonu	Graves Hastalığı, Kronik Ürtiker
Tip 3: İmmün-kompleks aracılı kompleman aktivasyonu	Serum Hastalığı, İlaça bağlı Lupus, Vaskülitler
Tip 4a: Th1 hücre aracılı makrofaj aktivasyonu	Tip 1 DM, Kontakt Dermatit, Tüberkülin Cilt Reaksiyonu
Tip 4b: Th2 hücre aracılı eozinofil aktivasyonu	Makülopapüler Döküntü, DRESS Sendromu, Alerjik Rinit, Persistan Astım
Tip 4c: Sitotoksik T hücre aracılı	SJS, TEN, Büllöz Döküntüler
Tip 4d: T hücre aracılı nötrofil aktivasyonu	AGEP, Behçet Hastalığı

İTP: İmmün Trombositopeni, Th: T helper, DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms; SJS: Stevens-Johnson sendromu, TEN: Toksik epidermal nekroliz, AGEP: Akut generalize ekzantematöz püstüloz

2.5.5. Yumurta Alerjisinde Rol Alan Reaksiyonlar

Aşırı duyarlılık reaksiyonları tek mekanizma olarak klinik gösterebilir, üst üste binebilirler veya aynı anda da meydana gelebilirler (43). Besin alerjilerinde tip 1 ve tip 4 ADR' ler rol alır. Tek başlarına ya da aynı anda meydana gelebilirler (32).

2.5.5.1. IgE aracılı yumurta alerjileri

Yumurta alerjisine bağlı reaksiyonların çoğunluğu tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Bunlar daha çok ürtiker, anjiyo ödem ve anafilaksi gelişiminde primer rol alırlar. Bununla birlikte atopik dermatit gibi karma tip alerjik reaksiyonlarda alevlenmeye yol açarlar (32).

2.5.5.2. IgE aracılı olmayan yumurta alerjileri

Yumurta alerjisinde IgE aracılı olmayan reaksiyonlar daha az görülür ve tip 4 ADR' dir. Gecikmiş Th 2 hücre aracılı reaksiyonlar daha çok gastrointestinal ve kronik cilt semptomlarıyla kendini gösterir. Bunlar kontak dermatit, BPİES, besin protein ilişkili enteropati, besin protein ilişkili alerjik proktokolit gelişiminde rol alırlar.

2.5.5.3. Karma tip yumurta alerjileri

Yumurta alerjisinde hem Th2 aracılı hücresel gecikmiş tipte hem de IgE aracılı immünolojik yanıtın özelliklerini taşıyan reaksiyonların patogeneze beraber katkıda bulunduğu eozinofilik özofajit ve atopik dermatit karma tip yumurta alerjilerinde görülür (46).

2.5.6. Yumurta Alerjenleri

Tavuk yumurtasında çoğunun alerjen özelliği tanımlanamayan 30'un üstünde proteinden oluşur (47). Bunların arasından IgE aracılı reaksiyonlardan sorumlu 5 ana protein tanımlanmış ve Gal d 1'den 5'e kadar kodlanmıştır (48). Yumurta alerjilerin büyük çoğunluğundan sorumlu tanımlanmış yumurta proteinleri; yumurta beyazında bulunan ovomukoid (Gal d 1), ovalbumin (Gal d 2), ovotransferrin (Gal d 3), lizozim (Gal d 4), ovomusin ve yumurta sarısında bulunan alfa-livetindir (Gal d 5) ve tavuk serum albümini olarak da tanımlanır. (49).

Yumurta alerjisinde baskın alerjen protein Gal d 1 olarak kodlanan ve ısıya dayanıklı olan ovomukoiddir. Gal d 2 olarak kodlanan ovalbumin ise yumurta beyazında en fazla bulunan ve ısıya duyarlı olan proteindir (50,51). Yumurta alerjenleri ve özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Yumurta Alerjenleri

Alerjen İsmi ve Kodu	Bulunduğu Kısım	Bulunduğu Kısımdaki Protein Yüzdesi	Molekül Büyüklüğü (kD)	Biyolojik, Kimyasal, Alerjik Özellikleri
Ovomukoid (Gal d 1)	Yumurta Akı	%11	28	Tripsin İnhibitör, Isıya Dayanıklı, Dominant Alerjen
Ovalbumin (Gal d 2)	Yumurta Akı	%54	45	Serin Proteaz İnhibitör, Isıya dayanıksız, yüksek Alerjen
Ovotransferrin (Gal d 3)	Yumurta Akı	%12	78	Demir Taşıyıcı Protein, Alerjen
C-tip lizozim (Gal d 4)	Yumurta Akı	%3,4	14	Bakteriyolitik Enzim, Alerjen
Alfa- Livetin (Gal d 5)	Yumurta Sarısı	%50	69	Serum albümin, Taşıyıcı Protein, Tavuk eti çapraz reaksiyondan sorumlu

Yumurta alerjisinden sorumlu proteinlerin aktif epitop bölgeleri farklılık gösterebilir. Bazı proteinlerin epitop bölgeleri proteinde sıralı olan aminoasitlerce oluşturulmuştur. Bu tür epitoplar protein zincirinde devamlılık gösteren aminoasitlerden oluştuğu için ısıtılma ya da hidroliz ile proteinin tersiyer yapısının bozulmasından etkilenmez ve alerjenik özelliği devam eder. Diğer tipteki epitoplar ise proteinin uzak aminoasitlerinin katlantılar sayesinde yan yana gelmesiyle konformasyonel olarak oluşmuştur. Bu epitoplar proteinin ısıtılma ya da hidroliz ile tersiyer yapısının bozulmasından etkilenir ve alerjenik özelliğini kaybeder (52,53).

Ovalbumin epitop bölgesi konformasyonel özellik gösterir. Ovalbumine duyarlılığı olan yani ovalbumin sIgE yüksekliği baskın olan hastalar pişmiş yumurtayı diğer hastalara göre daha iyi tolere eder (54–58). Yumurta alerjisi olup ovomukoid sIgE baskın olan hastalar ise pişmiş yumurtaya daha yüksek oranda reaksiyon gösterirler (59).

Epitop bölgesi değişiklikleri dışında; proteinin pişmiş olması ya da gastrik pH ve enzimlerle işlenerek gastrointestinal emilim şeklinin değişmesi proteinin alerjen özelliğini değiştirebilir. Isıya dayanıklı olan ovomukoidin oral alımında reaksiyon gözlenmeyen fakat cilt temasında reaksiyon gelişen hastalarda bu mekanizmanın etki ettiği düşünülmektedir (60).

2.6. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Yumurta alerjisi sıklıkla IgE aracılı besin alerjisi kliniği göstermekle beraber IgE aracılı olmayan besin alerjileri ve karma tip besin alerjilerinin de kliniğini gösterebilir. Yumurta alerjisinde anaflaksi riski yüksektir. Almanya merkezli bir araştırmada tüm anaflaksilerin %7 sinden sorumlu besin olarak belirtilirken bunların çoğu hafif-orta anaflaksi olduğu görülmüştür. Türkiye’de 248 anaflaksi vakasının prospektif olarak değerlendirildi bir araştırmada 2 yaşı altı anaflaksi nedenleri arasında en sık besin alerjileri yer alırken %25 oranla yumurta ikinci tetikleyici besin olarak bulunmuştur (61). Nadir de olsa fatal seyreden yumurta anaflaksisi bildiren vakalar vardır (26,62). IgE aracılı olmayan besin alerjileri olan BPİES ve alerjik proktokolit tablolarında da yumurta tetikleyici besin olarak sık görülmektedir. Yumurtaya bağlı sadece bir besin protein ilişkili enteropati vakası bildirilmiştir (63). Karma tip besin alerjilerinden eozinofilik özofajitin etyolojinde yumurta sık karşılaşılan bir alerjendir. Amerika merkezli 620 eozinofilik özofajit tanılı vakanın incelendiği bir çalışmada tetikleyici ajan olarak yumurta ikinci sırada bulunmuştur (64). Bununla birlikte atopik dermatit ile yumurta alerjisi arasında güçlü bir ilişki vardır. 12 ay öncesi gelişen atopik dermatiti olan hastalarda en sık yumurta alerjenlerine karşı duyarlanma gösterilmiştir (2).

2.6.1. IgE Aracılı Yumurta Alerjisinde Klinik

Yumurta alerjisinde en sık IgE aracılı reaksiyonlar görülür. IgE aracılı besin alerjilerinde alerjenle temas sonrası semptomlar (dakikalar ile 2 saat arasında değişen bir zamanda) erken başlar ve hızlı ilerler.

IgE aracılı besin alerjilerinde görülen semptomlar ürtiker, anjiyoödem, nazal konjesyon, hapşırık gibi hafif semptomlardan sistemik anafilaksi gibi hayatı tehdit eden ciddi reaksiyonlara kadar değişebilir. Çocuklarda en sık cilt semptomları olmak

üzere gastrointestinal ve solunum yolu semptomları da görülmektedir. Besinin alımı sonrası gelişebilecek semptomların ciddiyetini önceden tahmin etmek mümkün değildir. IgE aracılı yumurta alerjisinde görülebilecek semptomlar Tablo 3'te verilmiştir (65).

Tablo 3. IgE aracılı yumurta alerjisinde oluşabilecek belirti ve bulgular

Jeneralize	Anafilaksi
Cilt Bulguları	Ürtiker, Anjiyoödem, Kaşıntı, Kızarıklık, Yanma Hissi, Terleme
Üst Solunum Yolu Bulguları	Burun Akıntısı, Burun Tıkanıklığı, Burun Kaşıntısı, Hapşırma, Oral Kaşıntı, Metalik Tat, Ses Kısıklığı, Kaba Ses, Stridor, Boğazda Takılma/Gıcık Hissi, Laringeal Ödem, Ödeme Bağlı Boğulma Hissi, Larinkste Tam Tıkanıklık
Göz Bulguları	Konjonktival Ödem ve Hiperemi, Yaşarma, Kaşıntı, Kızarıklık, Ödem
Alt Solunum Yolu Bulguları	Solunum Güçlüğü, Takipne, Hışıltı, Öksürük, Siyanoz
Gastrointestinal Sistem Bulguları	Bulantı, Kusma, Kramp Tarzında Karın Ağrısı,
Kardiyovasküler Sistem Bulguları	İletim bozuklukları, Aritmi, Taşikardi, Ciddi Olgularda Kolaps, Hipotansiyon, Bradikardi, Kardiyak Arrest,
Nörolojik Bulgular	Ölüm Korkusu, Baş Dönmesi, Bayılma, İnkontinans, Konvülsiyon

Yumurta alerjisinde anafilaksi sıktır (26). Yumurta alerjisi beraberinde astım tanısı olan hastalarda anafilaksi riski daha yüksek bulunmuştur (66–68). Yumurta alerjisi besin ilişkili egzersizin tetiklediği anafilaksi vakalarına da neden olmaktadır (69).

Yumurta ve proteinleri çapraz reaksiyon ile çok nadir olarak yumurta işleyen fabrikalarda ya da fırınlarda çalışanlarda mesleksi astımda, bird-egg sendromunda ve oral alerji sendromunda klinik oluşturabilir (70,71).

Bird-egg sendromu normal de yabani kuşların inhalen alerjenlerine duyarlı olan bireylerde yumurtaya karşı çapraz duyarlanma oluşması ve yumurta alımı sonrası solunum belirtileri sık olmak üzere IgE aracılı besin alerjisi semptomlarının ortaya çıkmasıdır. Bird-egg sendromunda çapraz duyarlanmadan en sık sorumlu yumurta alerjeni Gal d 5 olarak kodlanan alfa-livetindir (71,72).

2.6.2. IgE aracılı olmayan reaksiyonlar

Besin protein ilişkili gastrointestinal sendromlar ve kontakt dermatit IgE aracılı olmayan mekanizmalarla meydana gelir.

Besin protein ilişkili enterokolit sendromu tetikleyici besinin alımı sonrası başlayan 1-4 saat süren tekrarlayıcı ve aşırı kusma ve/veya sonrasında 2-10 saat süren ishal ile karakterizedir. Semptomların devamı sonrası dehidratasyon, solukluk, letarji ve hipovolemik şok gelişebilir (73). Yapılan kesitsel bir çalışmada vakaların %11'inde tetikleyici olarak yumurta sorumlu tutulmuştur(74). Yumurta ile ilişkilendirilmiş yayınlanan sadece bir besin protein ilişkili enteropati vakası vardır (75).

2.6.3. Karma Reaksiyonlar (IgE ve /IgE aracı olmayan reaksiyonların beraber olduğu durumlar)

Karma tip besin alerjilerine örnek olarak atopik dermatit ve eozinofilik özofajit gösterilebilir(76–78).

Erken başlangıçlı ağır atopik dermatit ile yumurta alerjisi arasında kuvvetli bir ilişki vardır(16). Bir çalışmada atopik dermatit ve yumurta alerjisi beraberliği olanlarda astım insidansı %80 olarak bulunmuştur(79). Yumurta alerjisi beraberinde atopik dermatit ve astım birlikteliği olan kişilerde ağır anafilaksi riski yüksektir. Bazı çocuklarda yumurta temasından bir iki gün sonra atopik dermatit geliştiği görülmüş ve bu reaksiyonların T hücre aracılı gecikmiş tip reaksiyonlar olabileceği düşünülmüştür(80). Yumurta eliminasyonu sonrası atopik dermatit şiddeti gerilemiştir.

Eozinofilik özofajit özofagus epiteline eozinofil birikimi ile karakterize IgE aracılı ve IgE aracılı olmayan süreçlerin birlikte rol oynadığı inflamatuvar bir hastalıktır. Bir çalışmada eozinofilik özofajit tanısı konan 500 hasta taranmış ve ikinci

en sık tetikleyici besin yumurta olarak tespit edilmiştir (64). Bu hastalarda yumurta eliminasyonu sonrası kliniğin tamamen düzeldiği görülmüştür. Tedavi için eliminasyon tek başına yeterli kabul edilmektedir.

2.7. TANI

Yumurta alerjisi tanısı diğer besin alerjilerinde olduğu gibidir. Tipik Tip 1 ADR ile uyumlu bir öykü ve şüpheli alerjene karşı duyarlanmanın gösterilmesi IgE aracılı yumurta alerjisi tanısı için gereklidir. Tek başına duyarlanmanın gösterilmesi yumurta alerjisi için yeterli değildir. Şüpheli alerjen ile her temas sonrası belirti ile sonuçlandığı öykü ya da BYT ile kanıtlanmalıdır. Duyarlanma in- vivo olarak DPT ile ya da in vitro olarak serum alerjen sIgE ölçümü ile gösterilebilir. İn-vitro yapılan serum alerjen sIgE ölçümü ile deri prik testi IgE aracılı yumurta alerjisi öyküsü olan kişi de tercih edilen ilk basamak testlerdir. Hastanın kliniği ile değerlendirmek gerekir. Öykü, fizik muayene IgE aracılı reaksiyonu desteklemeyen ya da DPT ve alerjen sIgE düzeyleri düşük olan hastalarda tanıyı doğrulamak ya da dışlamak için BYT' leri yapılır. Besin yükleme testleri açık, tek kör ve çift kör olarak besinin çiğ veya pişmiş formuyla yapılabilir. Tanıda ÇKPKBYT her zaman altın standarttır.

Non-IgE aracılı ve karma tip reaksiyon öyküsü olan hastalarda T hücre duyarlanmasını göstermek için yama testi yararlı olabilir. Yama testi IgE aracılı reaksiyon düşünülen hastalarda bilgi vermez. Gastrointestinal bulguları olan hastalar için öykü ve fizik muayene sonrası endoskopi, kolonoskopi, biyopsi tanı için kullanılan testlerdir. Özellikle gastrointestinal bulguları olan hastaların ayırıcı tanısında non-immün ters besin reaksiyonları ayırıcı tanıda yer almalıdır.

Araştırmamız IgE aracılı yumurta alerjisi tanısı ile ilgili olduğu için DPT, sIgE ölçümü ve BYT yöntemlerine değinilecektir. Reaksiyon testlerine göre kullanılabilecek testler Tablo 4' de belirtilmiştir (81).

Tablo 4. Besin Alerjisinde Reaksiyon Tipine Göre Kullanılabilecek Testler

	IgE Aracılı Reaksiyonlar	IgE Olmayan Reaksiyonlar	Karma Tip Reaksiyonlar
Deri Prik Testi	+	-	+/-
sIgE Ölçümü	+	-	+/-
Eliminasyon Diyeti	+	+	+
Besin Yükleme Testleri	+	+	+
Yama Testi	-	?	?
Endoskopi/Biyopsi	-	+	+
Bileşene Dayalı Tanı Yöntemleri	+	-	+/-
Bazofil Aktivasyon Testi	+	*	+/-

2.7.1. Öykü

Besin alerjisi şüphesi ile başvuran bir hastada öykü alınırken şüpheli reaksiyonun önce besin alerjisi ile immünolojik olmayan ters besin reaksiyonlarından ayrımının yapılması gerekir. Sonrasında besin alerjisi şüphesi varsa besin alerjisi tipinin belirlenmesi ve tetikleyici besinin sorgulanması önemlidir. Besin alerjilerinde besin her alındığında şikayet gözlenmelidir. IgE aracılı besin alerjisini destekleyen öyküde şüpheli besin ayrıntılı sorgulanmalıdır.

IgE aracılı besin alerjilerinde alerjenin alımından sonra erken başlar ve hızlı bir gelişim gösterir. İlk semptomlar saniyeler dakikalar içinde bazen 2 saat ve çok nadir olarak birkaç saat daha uzun bir zamanda görülebilir. Sonrasında hızlıca diğer semptomlar eklenebilir. Semptomlar tek olabilir, birkaç semptom üstü üste binebilir, çoğu semptom bir arada olabilir veya sistemik anafilaksiye kadar hızlıca ilerleyebilir. IgE aracılı alerjilerinde görülebilecek belirti ve bulgular Tablo 3’ te gösterilmiştir.

Şüpheli besin alımı sorgulanmalıdır. Her türlü besin IgE besin alerjilerine neden olabilir. Bununla birlikte en sık alerjen gıdalar akılda bulundurulmalıdır. IgE aracılı besin alerjilerinden en çok sorumlu olan besinler yer fıstığı, kuruyemişler, inek sütü, tavuk yumurtası, deniz ürünleri, et, soya, baklagiller ve susam gibi tohumlardır.

Bazı sebze ve meyveler daha hafif reaksiyonlara sebep olurken bazıları doğal yüksek histamin içeriği nedeniyle besin alerjilerini taklit edebilir.

IgE aracılı besin alerjileri ile beraberliği sık olan ya da IgE aracılı/ IgE aracılı olmayan mekanizmaların beraber olduğu atopik dermatit, alerjik rinit, astım gibi hastalıklar sorgulanmalıdır.

IgE aracılı olmayan ya da karma tip besin reaksiyonlarında süreç subakut ve kronik seyreder. Genellikle cilt ve gastrointestinal semptom ve bulgular ön plandadır. Atopik dermatit ve eozinofilik özofajit karma tip besin alerjileridir. Atopik dermatit yumurta alerjisi birlikteliği sıktır. IgE aracılı olmayan BPİES besin alımı sonrası tekrarlayan kusma, karın ağrısı ve ishal şeklinde semptomlar gösterir. Kusma ve ishal sonrası nadir dehidratasyon, metabolik asidoz ve hipovolemik şok gelişebilir. Bazen immünolojik olmayan ters besin reaksiyonları ile ayırıcı tanıya giymek için ek tetkikler yapılmalıdır.

Yumurta alerjisi düşünülen hastada sorulması gerekenler özetle:

1. Yumurta alımından sonra hangi şikayetler oldu?
2. Yumurta ile aynı zamanda başka şüpheli besin alımı oldu mu?
3. Yumurtanın çiğ ya da pişmiş hangi formu ile şikayetler başladı?
4. Ne miktarda yumurta alımı oldu?
5. Yumurta alımından ne kadar süre sonra şikayetler başladı?
6. Şikayetlerin öncesinde egzersiz, ilaç alımı oldu mu?
7. Şikayetler ne kadar süre devam etti?
8. Tedavi verildi mi?
9. Ne tedavi verildi?
10. Tedaviye yanıt oldu mu?
11. Daha önce yumurta alımı ya da teması oldu mu?
12. Önceki yumurta temaslarında da şikayetler oluyor muydu?
13. Sonraki yumurta temaslarından sonra da aynı şikayetler mi oluştu mu?

14. Son reaksiyondan sonra tekrar yumurta teması oldu mu? Olduysa reaksiyon gelişti mi?
15. Yumurta diyetten çıkarıldı mı?
16. Diyetten çıkarıldı ise temas olmadığı halde benzer şikayetler oldu mu?
17. Benzer şikayetler yumurta içerebilecek paket gıda, lokanta ve kafe benzeri yerlerde besin alımı sonrası mı gerçekleşti?
18. Alerjik rinit, astım, egzama gibi başka bir hastalığı var mı?

2.7.2. Fizik Muayene

Fizik muayene ayrıntılı yapılmalıdır. Fizik muayenede eğer aynı zamanda mevcutsa IgE aracılı besin alerjisi olabilecek bulguları araştırılmalıdır. Bununla beraber IgE aracılı besin alerjisi ile beraberlik gösteren atopik dermatit, alerjik rinit ve astım bulgularına da bakılmalıdır. Atopik dermatit besin alerji beraberliği sıktır. Besin alerjisi varlığı, özellikle yumurta alerjisi birlikteliği, atopik dermatit şiddeti ile ilişkilidir. Erken başlangıçlı atopik dermatit yumurta alerjisi gelişimi için risk faktörüdür. IgE aracılı olmayan besin protein ilişkili sendromlar kusma ve ishale bağlı dehidratasyon ve şok bulguları araştırılmalı çocuğun sıvı kaybı durumu değerlendirilmelidir. Kanlı mukuslu dışkılama hikayesi olan besin protein ilişkili proktokolitte hastalar iyi görünümlü ve büyüme gelişme genellikle normaldir. Büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesi besin alerjisi dışı nedenlerin ayırıcı tanısı açısından değerlendirilmelidir.

2.7.3. Tanısal Testler

2.7.3.1. İn Vivo testler

Deri Prik Testi

Deri prik testi sIgE tayini için hızlı, hassas, güvenilir ve in vitro testlerden daha ucuz bir yöntemdir. Hastaya fazla rahatsızlık vermeden 10-20 dakikada sonuç verir. Hasta reaksiyonu gördüğü için kendi besin alerjisi konusunda bilinç kazanır. Biyolojik olarak standardize edilmiş alerjen ekstraktları çok çeşitlidir ve in- vitro testlerden daha

geniş çeşitlilikte alerjen test edilebilir. Taze gıdalarla besin alerjisinden şüphelenildiğinde prik to prik şeklinde besinin kendisi ile de deri testi yapılabilir (82). Deri testlerinin diğer türleri ise intradermal ve yama testleridir. İntradermal teknikle yapılan deri testleri besin alerjisi tanısında önerilmez ve ciddi reaksiyon riski taşır. Yama testleri ise hücresele tip gecikmiş reaksiyon hakkında bilgi verir ve IgE aracılı besin alerjisi tanısında yeri yoktur.

Deri prik testi yüksek anafilaksi riski taşıyan hastalarda, yakın zamanda DPT yapılacak alerjenle anafilaksi öyküsü olan hastalarda, akciğer fonksiyonları bozulmuş kötü kontrollü astımı olan hastalarda kontrendikedir. Bu hastalarda önce in-vitro testlerin yapılması önerilir. Kötü kontrollü astımı olanlar stabil hale geldikten sonra DPT yapılabilir (83).

Akut ya da kronik ürtiker ve dermografizm olan kişilerde test yanlış pozitif sonuç vereceği için yapılmamalıdır. Atopik dermatiti olan çocuklarda test yapılacak bölgede dermatit varsa test yapılmamalıdır. Sağlıklı cilt bölgesine test yapılabilir (83).

H1 ve H2 reseptör antagonistleri, fenotiyazin türevi antiemetikler, omalizumab, trisiklik antidepresanlar, takrolimus ve metotreksat deri prik testinde yanlış negatif sonuçlara neden olurlar. Bu ilaçlar etki sürelerine göre testten önce kesilmelidirler. Eğer kesilemiyorlarsa in vitro testler uygulanmalıdır. Lökotrein reseptör antagonistleri, inhale ve intranazal kortikosteroidler, dekonjestanlar, düşük doz oral kortikosteroid tedavisi, oral teofilin ve siklosporin deri prik testi sonuçlarını etkilemez (82).

Beta blokörler test sırasında anafilaksi gelişmesi durumunda tedaviyi güçleştirir ve ACE inhibitörleri anafilaksi gelişimini kolaylaştırabilir. Bu ilaçları kullanan hastalar tercihen in-vitro testler uygulanabilir (82,84).

Deri testi etyolojinde Tip 1 ADR içeren tüm hastalıkların tanısında yardımcıdır. Alerjik rinit, astım, konjonktivit, ilaç alerjileri, lateks alerjileri gibi durumlarda kullanılabilir. Besin alerjisinde ise DPT başlangıç testidir. Besinle IgE aracılı besin alerjisini destekleyen tutarlı bir öykü ile tanıyı kuvvetle destekler ve bunun dışında tolerans takibi BYT' nin uygulanıp uygulanmaması, besin eliminasyonu yapılan hastada diyetin açılıp açılmaması hakkında yol göstericidir.

Deri prik testinin patofizyolojik mekanizması iğne ile cilde verilen spesifik alerjenin eğer aynı alerjenle daha önce duyarlanma oluşmuşsa kutanöz mast hücrelerine bağlı bekleyen alerjen sIgE moleküllerine bağlanıp mast hücrelerinde çapraz aktivasyona yol açmasıdır. Aktive olan mast hücreleri granül içerikleri olan histamin, kimaz ve triptaz gibi vazoaktif araçları ve enzimleri serbest bırakır. Ciltte kabarıklık kaşıntı ve eritme yol açar. 10-20 dakika içerisinde olan bu reaksiyon sIgE varlığına bağlı ani tip alerjik reaksiyonu temsil eder. Test yapılan bölgede tip 1 ADR nin 2-48 saat arası başlayıp süren geç fazı da görülebilir fakat bu tip 1 reaksiyonun tanısında kullanılamaz (85).

Deri prik testi sonuçları hastanın yaşına, uygulanan bölgeye, alerjen ekstraktının kalitesine göre değişir. Deri prik testinin pozitif prediktif değeri alerjen türüne ve topluma göre değişiklik gösterir ve tüm alerjenler kıyaslandığında pozitif prediktif değeri %50'nin altındadır. Bunun için sadece şüpheli alerjenler için DPT kullanılmalı ve genel taramalardan kaçınılmalıdır. Deri prik testi yüksek negatif prediktif değere sahiptir ve negatif test o alerjene karşı duyarlanma olmadığını %95 oranında doğrular (86).

Deri prik testi bu konuda eğitimli ve donanımlı merkezlerde yapılmalıdır. Gelişebilecek ciddi anafilaksi riskine karşı önlemler alınmış olmalıdır. Test yapılacak bölge ön kol iç yüzeyi ya da infantlarda sırt olarak belirlenir ve %70 alkol ile temizlenmesinden sonra 1/10- 1/20 oranında seyreltilmiş alerjen ekstraktı teste özel lansetle epikutanöz yerleştirilir. Şüpheli alerjenle beraber bir pozitif kontrol 10mg/ml derişiminde histamin diklorid bir de negatif kontrol izotonik salin aynı teknikle normal deri reaksiyonunu göstermek için yerleştirilir. 10 dakika sonra histamin kontrolü 15-20 dakika sonra alerjen ekstraktlarının yerleştirildikleri noktalarda oluşan reaksiyonlar kaydedilir. Histamin kontrol noktası genellikle 3 mm çapında bir kabarıklık oluşturur. Alerjen bölgelerinde kabarıklık ve eritemin en uzun çapı ve ona dik çapının ortalaması alınarak ölçülür. Kabarıklık negatif kontrole göre 3mm ve daha büyük ise ya da histamin kontrolüne eşit ya da daha büyükse pozitif olarak kabul edilir (83).

Çocuklarda besin alerjisi için yapılan bir çalışmada yumurta için yapılan deri prik testinde endurasyon boyutunun 2 yaşın üzerindeki çocuklarda 7 mm üzerinde olması, 2 yaş ve altındaki çocuklarda 5 mm üzerinde olması besin alımı sonrası

reaksiyon gelişme riskinin %95 üzerinde pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (64,87). (Tablo 6)

2.7.3.2. İn-Vitro testler

Serum sIgE Ölçümleri

IgE aracılı besin alerjilerinde alerjene karşı duyarlanmanın gösterilmesi için yapılan testlerdir. Deri prik testi ile aynı endikasyonlarda kullanılır. Bazen kuvvetli bir öykü varlığında DPT negatif sonuçlanan alerjen için yanlış negatiflik olması ihtimaline karşı DPT'yi doğrulamak için de kullanılabilir. Aynı şekilde kuvvetli bir öykü varlığında negatif bir alerjen sIgE sonucu sonuçlandığı durumda da DPT ile doğrulama yapılabilir. Besin alerjisi başlangıç testlerinde DPT ya da sIgE den biri tercih edilebilir. Genellikle ilk tercih daha duyarlı, hızlı ve ucuz olan DPT olsa da serum alerjen sIgE ölçümünü DPT'nin kontrendike ya da tehlikeli olduğu durumlarda bazı avantajlarından dolayı DPT'ye karşı tercih edilebilir.

Anafilaksi riski nedeniyle DPT yapılması riskli olan hastalarda, beta blokör gibi anafilaksi oluşması halinde tedaviyi zorlaştıracak ve ACE inhibitörleri gibi anafilaksi oluşumunu kolaylaştıracak ilaç kullanan ve bırakamayacak hastalarda sIgE ölçümü daha avantajlıdır. Omalizumab dışında sIgE ölçüm sonuçlarını ilaç kullanımından etkilenmez ve deri prik testi sonuçlarını etkileyebilecek tedavi alanlarda serum sIgE ölçümü tercih edilebilir. Dermografizm ve yaygın atopik dermatit gibi DPT sonuçlarını etkileyecek durumlarda daha doğru sonuçlar verir.

Serum antijen sIgE ölçümleri temel olarak in vitro testler 1967 yılında IgE molekülü keşfedilmesiyle başlar. IgE molekülü keşfedildikten birkaç yıl sonra IgE molekülünü kantitatif olarak ölçen radioallergosorbent test (RAST) sistemi geliştirildi. Günümüzde RAST sistemini temel alan ve radyoizotop kullanmayan tam otomatize üç sistem dünyada yaygın olarak kullanılmakta ve kabul görmektedir. Günümüzde RAST sistemi ile ölçüm nadir yapılmaktadır.

ImmunoCap (Phadia, Uppsala, Sweeden) ile yapılan ölçümlerde serum YA sIgE düzeyi 2 yaş üzeri çocuklarda 7 kUA/L üzeri, 2 yaş ve altı çocuklarda 2 kUA/L üzeri olması sonraki reaksiyon %95 pozitif prediktif değer (95PPV veya Cut-off değerler)

sahiptir. Bu değerin üzerindeki çocuklar yumurtaya karşı reaktif kabul edilir ve BYT yapılmaz (88,89).

Serum sIgE düzeyi DPT de olduğu gibi %90'nın üzerinde negatif prediktif değere sahiptir. Yumurta alerjisi şüphesinde yapılan YA sIgE düzeyinin negatif olması %90'nın üzerinde IgE aracılı yumurta alerjisini dışlar (90).

Immunassay sistemler ile sIgE ölçümleri klinikte vazgeçilmez olsa da bazı teknik sorunlar vardır. Günümüzde kabul gören 3 sistem mevcuttur. Bu sistemler arasında ImmunoCap sistemi bilimsel çalışmalarda daha sık kullanılmıştır ve sIgE ölçüm yöntemleri arasında göreceli altın standart olarak kabul görmektedir. DPT ile uyumunu yüksektir. Besin yükleme testi öncesi eliminasyon devamı ya da diyetin açılması için klinik kullanımı yararlı olan cut-off değerlerinin oluşturulduğu çalışmalar ImmunoCap sistemiyle yapılmıştır. Besin alerjisi sIgE düzeylerini 6 sınıfta belirten derecelendirme çalışmalarında ImmunoCap sistemler kullanılmıştır. Bununla birlikte sınıflama sistemi Immulite ölçümleri için de kullanılmaktadır. Yumurta için belirlenen cut-off değerleri ve tüm alerjenler için ortak sIgE sınıflaması Tablo 5 ve 6' gösterilmiştir. Farklı sIgE ölçüm sistemlerinin korelasyonunu araştıran çalışmaların çoğunun ImmunoCap ile diğer sistemler arası korelasyonu göstermediği ve diğer sistemlerle elde edilen sonuçların ImmunoCap ile yapılan çalışmalardan elde edilen cut-off değerleri için kullanılmaması gerektiği literatürde genel kanıdır (91).

Tablo 5. Serum sIgE Düzeylerinin Sınıflandırılması

Serum sIgE Sınıflaması	sIgE Düzeyi (kU _A /L)
Class 0	<0,35
Class 1	0,35- 0,7
Class 2	0,7 – 3,5
Class 3	3,5- 17,5
Class 4	17,5- 50
Class 5	50- 100
Class 6	>100

Tablo 6. Yumurta Akı için %95 Pozitif prediktif değerler

	ImmunoCap YA sIgE Düzeyi	Deri Prik Testi Yanıtı Endurasyon Çapı
> 2yaş	> 7 kU _A /L	> 7 mm
≤ 2 yaş	> 2 kU _A /L	> 5 mm

Serum sIgE Ölçüm Sistemleri

1967 yılında IgE molekülünün keşfinden kısa süre sonra IgE ve sIgE serum düzeyini kalitatif ve kantitatif ölçen sistemler geliştirildi. Radyoizotop temelli ölçüm yapan RAST sIgE ölçümünde geliştirilen ilk testtir. 1972 yılında yaygın olarak kullanımı başlamıştır. Yıllar içinde teknolojik gelişmeler ile RAST sistemini temel olarak oluşturulan enzim immünassay (ELİSA) yöntemleri gelişti ve tam otomatize sistemler yapıldı. Radyoizotop yerine enzim-substrat tepkimesi kullanan RAST'ın yerini aldı. Günümüzde 3 sistem; Hytec-288, ImmunoCap ve Immulite sistemler yaygın olarak kullanılmaktadır. Her üç sistemde Dünya Sağlık Örgütü'nün altın standart kabul ettiği kalibrasyonu (WHO IgE reference standart 75/502) kullanmaktadır. Bu kalibrasyona göre sIgE düzeyleri kU_A/L olarak ölçülür (92).

Her üç sistemde RAST ile aynı metodu kullanır. Öncelikle ölçüm sistemine ait alerjen ekstraktı (allergosorbent) hastanın serumu ile karşılaştırılıp serum alerjen sIgE' sabitlenir. Sonrasında alerjen-serum alerjen sIgE kompleksi daha öncesinde bir enzim ile kovalent ile bağlı anti-human IgE ile karşılaştırılır. Anti-human IgE deki enzim kullanılan substratın ölçülebilir bir özelliğini katalizler. Substratın ölçülebilir özelliği (renk, ışıma ve kimyasal sinyal gibi) serum alerjen sIgE düzeyi ile orantılıdır ve sIgE düzeyini gösterir. Üç sistem de aynı anti-human IgE ve kalibrasyon sistemini kullanır. Sistemlerdeki allergosorbent, anti-human IgE ye bağlı enzim ve substrat farklılık gösterir(92,93). Sistemler arası farklılıklar Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. In vitro test yöntemleri arası farklılıklar

	ImmunoCap	Immulite	Hytec-288
Allergosorbent	Katı (Hidrofilik polimer-alerjen kompleksi)	Sıvı (Biyotinlenmiş avidin-alerjen kompleksi)	Katı (Aktive Selüloz-alerjen kompleksi)
Enzim	Beta-Galaktozidaz	Alkalın fosfataz	Alkalın fosfataz
Substrat	4-Metil-Umbeliferil-B-D-Galaktozid	Adamantil-dioksetan fosfat	Nitrofenil fosfat
Tepkime	Floresan Işık	Kemiluminisen Sinyal	Renk Yoğunluğu
Kalibrasyon	WHO IgE reference standard 75/502.	WHO IgE reference standard 75/502.	WHO IgE reference standard 75/502.
Analitik duyarlılık	0,1 kUA/L	0,1 kUA/L	0,1 kUA/L

Diğer Testler

Bileşene dayalı testler, immunoblotting, bazofil aktivasyon testi, eozinofil katyonik protein düzey ölçümleri hala çalışma aşamasındaki testlerdir. Bazı laboratuvarlarda sınırlı olarak çalışılmaktadırlar ve rutin klinik kullanıma geçmemişlerdir. Besin IgG ve IgG4 seviyelerinin IgE aracılı besin alerjisi tanısında yeri olmamakla beraber immünoterapi araştırmalarında kullanılmaktadırlar.

2.7.4. Besin Yükleme Testleri

Besin yükleme testlerini öykü, fizik muayene ve duyarlanmayı gösteren testlerin kullanımı sonrası besin alerjisinin tam doğrulanmadığı veya dışlanamadığı durumlarda tanı için ya da bilinen besin alerjisi tanısı olup eliminasyon diyeti yapan hastanın diyetini açma kararı için yapılan testlerdir. Besin yükleme testleri IgE aracılı olmayan ve karma tip besin alerjilerinde de tanısallığa sahiptir. Besin yükleme testleri ciddi reaksiyon riskine karşı donanımlı merkezlerde ve bu konuda eğitilmiş kişilerce yapılmalıdır.

Tanısal besin yükleme testleri öncesi hastanın öyküsüne göre bir ya da birkaç besin diyetten çıkarılır. Eliminasyon sonrası belirtilerin düzelmesi ve tekrarlamaması tanıyı kuvvetle desteklese de kesin tanı eliminasyon sonrasında yapılan BYT ile konur.

Tam tanı konulamamış veya birden fazla gıda sorumlu tutularak elimine edilmiş hastalarda DPT ve sIgE sonuçlarına bakarak diyeti genişletmek için; öykü kuvvetle alerjik reaksiyonu desteklemesine rağmen DPT ve sIgE ile duyarlanmanın gösterilmediği durumlarda tanı koymak veya tanıdan uzaklaşmak için, eliminasyon diyeti uygulayan hastalarda hastanın durumuna göre (DPT ve sIgE sonuçları, hastanın yaşına, eliminasyon süresi, eğer kazara alım olmuşsa reaksiyon olup olmadığı değerlendirilerek) tolerans gelişimini değerlendirmek için ve non-IgE veya karma tip besin alerjilerinin tanısı için BYT yapılır.

Deri prik testi ve ImmunoCap ile yapılan araştırmalarda yumurta ve bazı besinler için cut-off değerleri belirlenmiştir. Eğer hastanın ölçülen testleri bu değerlerin üstünde ise BYT yapılmamalıdır. Eğer hasta öncesinde kazara alım sonrası ciddi reaksiyon geçirmişse BYT yapılmamalıdır. Eğer şüpheli gıda çok nadir tüketilen bir gıda ise BYT yapılmayabilir. BYT test odasında hastanın gösterdiği reaksiyon sonraki hastanın daha sonra göstereceği reaksiyonların ciddiyetini öngörmez. Bunun için BYT reaksiyon ciddiyetini saptamak için kullanılmaz. BYT sırasında herhangi bir reaksiyon oluşursa teste son verilir.

Yöntem olarak sorumlu tutulan besin çiğ veya pişmiş formda düşük miktardan giderek arttırılarak verilir. Son dozdan sonra hasta 2 saat gözlenir. Reaksiyon geliştiği anda test sonlandırılır ve pozitif kabul edilir. Tanı için BYT yapılan hastada reaksiyon 2 saat sonunda gelişmezse sorumlu besin alerjisi dışlanır, eliminasyonun açılması için yapılmışsa oral tolerans gelişmiş kabul edilir. Reaksiyon açık besin yükleme testi hem testi yapan kişinin hem de hastanın yediği besini bildiği testlerdir. Genel de küçük çocuklarda ve bebeklerde açık BYT yeterlidir. Testi yapan kişinin önyargısı ya da hastanın kaygısının test sonucuna etki edebileceği düşünülüyorsa tek kör veya çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi yapılabilir. Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi altın standarttır. Hazırlık test sürecindeki zorluk nedeniyle ÇKPKBYT genelde araştırma amaçlı yapılır (94).

2.7.5. Ayırıcı Tanı

Yumurta alerjisinin ayırıcı tanısında tüm ters besin reaksiyonları ve yumurta dışı diğer besin alerjileri vardır. Ters besin reaksiyonları daha çok gastrointestinal bulguların ön planda olduğu IgE aracılı olmayan reaksiyonlar ve karma tip reaksiyon olanlar eozinofilik özofajit ayırıcı tanısında yer alır. Eğer öyküde reaksiyon öncesi yumurta ile alınan diğer besinler varsa ve reaksiyon sadece yumurtaya bağlanamıyorsa diğer besinlere de alerji varlığı araştırılmalıdır. Besin katkı maddeleri ile alerjik reaksiyon nadirdir.

2.8. TEDAVİ

Yumurta alerjisi olan hastaların yönetiminin diğer besin alerjilerinin yönetimi ile aynıdır. Yumurta alerjisi olan hastada görülen klinik prezantasyonların (IgE aracılı, non-IgE aracılı veya karma tip reaksiyonlar) hepsinde öncelikle yumurta eliminasyonu uygulanır. Kazara karşılaşma olasılığına karşı hastalar ve ebeveynlere oluşabilecek semptomlar ve yapılması gerekenler hakkında eğitim verilir. Hastanın tolerans gelişimi takip edilir ve eliminasyon sonlandırılır (95).

2.8.1. Eliminasyon

Tüm yumurta alerjisi tiplerinde en basit ve ilk tedavi tercihi yumurta ve yumurta alerjenlerini içerebilecek besinlerin eliminasyonudur. Bununla birlikte anafoksi riski olan IgE aracılığı yumurta alerjisi kliniği olan hastalarda eliminasyon çok daha önemlidir. Yumurta yaygın tüketimi olan ve yemek tariflerinde sık kullanılan bir besin olduğu için tam eliminasyon iyi bir hasta eğitimi gerektirir. Eliminasyon yapılan hastalarda kazara karşılaşma sıklığıdır. Besin alerjisi tanısı ile takipli 3-15 ay hastaların takip edildiği bir prospektif çalışmada yumurta eliminasyonu yapılan hastalarda yıllık %17 oranında kazara karşılaşma olduğu görülmüştür (96).

Çapraz temas nedeniyle yumurtanın hem beyazı hem sarısı diyetten çıkarılır. Diğer kuş yumurtaları ve tavuk eti alımıyla çapraz reaksiyon gelişme riski vardır (97). Bununla birlikte çapraz reaksiyon sıklığı çok düşüktür. Eğer hastanın öyküsü çapraz reaksiyonu düşündürecek özellikte değilse yumurta alerjisi olanlarda rutin olarak diğer kuş yumurtalarının ve tavuk etinin eliminasyonu önerilmez.

Yumurta çoğu kültürde yaygın olarak kullanılan, erişimi kolay ve ucuz bir protein kaynağıdır. Yumurta eliminasyonu sonrası hastada malnütrisyon gelişmemesi için yerine verilebilecek gıdalar ve yemek tariflerinde yumurta yerine kullanabilecek malzemeler anlatılmalıdır. Eliminasyon takibinde büyüme gelişme izlenmeli gerektiğinde amino asit bazlı mamalar reçete edilmelidir.

Klinisyenler tarafından hastalara kazara maruz kalma durumları anlatılmalıdır. Ev dışında hazırlanan paketlenmemiş yemeklere yumurta bulaş riskinin olabileceği, bebekle temas eden kişilerin ciltlerinde yumurta bileşeni kalabileceği gibi çapraz temas yolları hakkında hasta ve ebeveynler bilgilendirilmelidir. Paketlenmiş gıdaların yumurta bileşeni içerebileceği ve paket üzerindeki içerik etiketlerini okumanın önemi anlatılmalıdır.

Yumurta proteinlerini barındırabilecek gıda dışı bileşenlerin, ilaçların, aşıların olduğu ve bunların klinisyen kontrolünde alınması gerektiği hakkında hasta ve ebeveyn bilgilendirilmelidir. Ebeveynler bu gıda dışı bileşenleri almaları gereken bir durumda kaldıklarında doktorlarına yumurta alerjisi tanısı bilgi vermelidirler.

Kızamık Kızamıkçık Kabakulak aşısı (KKK), sarı humma aşısı, kuduz aşısı ve grip aşısı yumurta proteini içerebilirler. Sarı humma aşısı dışındaki KKK aşısı, kuduz aşısı ve grip aşısı yumurta alerjisi olanlarda uygulanabilir. Yumurta ile ciddi reaksiyon öyküsü olanlar bu aşıları yaptırmadan önce çocuk alerji uzmanları tarafından değerlendirilmelidirler (98–100).

2.8.2. Karşılaşma Sonrası Semptomların Tedavisi

IgE aracılı yumurta alerjilerinde kazara yumurta teması sonrası gelişebilecek reaksiyonun ciddiyetini tam olarak ön görmek mümkün değildir. Aynı kişi de farklı zamanlarda temas sonrası gelişen reaksiyonların ciddiyeti birbirinden farklı olabilir. Aynı şekilde ilk reaksiyonun şiddeti de sonraki reaksiyonun şiddetini ön görmez. Yumurta alerjisi olan ve tek klinik bulgusu atopik dermatit olan hastaların takibinde eliminasyonun açılması ya da kazara temas sonrası ciddi reaksiyon gelişme riski vardır. Bunlardan dolayı ciddi alerjik reaksiyon riski taşıyan hastalar anafilaksi açısından bilgilendirilmeli, anafilaksi için kendilerine yazılı bir anafilaksi tanıma ve adrenalin uygulama planı verilmeli, anafilaksi gelişmesi durumunda vakit

kaybedilmeden uygulanması için adrenalin oto-enjektörleri reçete edilmelidir. IgE aracılı olmayan veya karma tip alerjik reaksiyonların alevlenmelerin tedavisi hastanın takip edildiği klinikte elektif olarak planlanabilir.

2.8.3. Takip ve Toleransın İzlenmesi

Yumurta alerjisinin toleransın izlenmesi önemlidir. Çoğu çocukta erken çocukluk dönemi bittiğinde oral tolerans gelişmiş olacaktır. Tolerans gelişene kadar çocuk sık aralıklarla takip edilmelidir. Takiplerde kazara alerjenle karşılaşma oldu ise reaksiyon öyküsü alınmalı, büyüme ve malnütrisyon açısından değerlendirilmeli, DPT ve sIgE düzeyleri ile düşüş eğilimi kontrol edilmelidir.

Takip ve toleransın izlenmesinde kazara temas sonrası reaksiyon yokluğu, DPT ve sIgE düzeylerinin negatifleşmesi ya da düşüş eğiliminin de olması, pozitif BYT sonrası geçen zaman, yapılan BYT'lerde giderek daha fazla dozda gıda ile reaksiyonun görülmesi tolerans gelişimi ve tekrar BYT yapılması için yol göstericidir.

Yumurta alerjisinde hastanın öykü ve laboratuvar sonuçlarına göre fırınlanmış veya iyi pişmiş yumurta denenmelidir. Fırınlanmış veya iyi pişmiş yumurta ile eliminasyonu bitirilen hastaların eliminasyona devam eden hastalardan iki kat daha hızlı oral tolerans geliştirdiği gösterilmiştir (101,102).

2.9. DOĞAL SEYİR VE PROGNOZ

Yumurta alerjisi tanısı alan çocukların çoğunda tolerans gelişir. Gözlemsel bir kohort çalışmasında yumurta alerjisi ile takip edilen hastaların %50'sinde 6 yaş öncesinde tolerans geliştiği görülmüştür (103). Farklı bir çalışmada yumurta alerjisi ile takip edilen hastaların toleransı oranlarının 4 yaşına kadar %4, 6 yaşına kadar %12, 10 yaşına kadar %37, 16 yaşına kadar %68 olarak gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada tanı anında yüksek IgE değerleri olan hastaların, ek atopik hastalığı olanlar, çoklu besin alerjisi olanların yumurta alerjisinin daha kalıcı olduğu ya da geç tolerans geliştirdiği gösterilmiştir. Bu araştırma sonucuna göre YA sIgE değerlerine (YA sIgE > 50 kU/L) ve diğer risk faktörlerine göre tolerans gelişimi zamanı hakkında fikir sahibi olmak mümkündür (7).

Yumurta alerjisinde tolerans gelişimi için gösterilen bazı prognostik faktörler tanımlanmıştır (56,103–110). Bunlar:

1. Tanı ve takipte düşük YA sIgE düzeylerinin olması.
2. Düşük ovomukoid ve ovalbumin sIgE düzeylerinin olması.
3. Takipte YA sIgE düzeylerinin hızlı düşüşünün olması.
4. Erken yaşta tanı alınması.
5. İlk semptomların izole ve hafif seyretmesi.
6. Deri prik testinde reaksiyon alanın küçük olması.
7. Pişmiş yumurtaya erken tolerans gelişmesi.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA PLANI

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniğine Ocak 2022- Ağustos 2023 tarihleri arasında yumurta alerjisi şüphesi ile başvuran veya takip edilen 0-18 yaş arası hastaların tam katı (ImmunoCap) ve yarı katı (Immulite) yöntemleriyle ölçülen YA sIgE değerlerinin korelasyonunun araştırılması ve bununla birlikte çalışmada hastaların demografik bilgileri, klinik özellikleri, eozinofil sayıları, total IgE düzeyleri ve DPT sonuçlarının incelenmesi planlandı. Bu çalışma T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2023/10 No'lu proje kapsamında desteklendi.

Yumurta alerjisi şüphesi ile başvuran ve öykü ve fizik muayenesinde semptom ve bulguları IgE aracılı yumurta alerjisini destekleyen veya yumurta alerjisi şüphesi ile takip edilen hastaların ebeveynlerinden sözel onam alındı. Sözel onamı alınan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan hastalardan ImmunoCap ve Immulite sistemlerinde YA sIgE çalışılmak üzere aynı anda serum örneği alındı. Hastalardan aynı anda alınan kan örnekleri 3000 rpm/dk devirde 10 dakika santrifüj edildi. Aynı günde çalışılacak serum örnekleri oda sıcaklığında bekletilirken, daha sonra çalışılacak serum örnekleri -80° de muhafaza edildi. Sonrasında serum örneği çalışılana kadar herhangi bir çözündürme geri dondurma işlemi yapılmadı.

Kurumumuzda deri prik testi, tam kan sayımı, total IgE ölçümü, Immulite 2000 XPi sistemi ile serum YA sIgE ölçümü yapılmaktadır. Bu tetkikler endikasyon dahilinde kan örnekleri alındığı gün kurumuzda yapıldı. ImmunoCap sistem ile yapılacak ölçümler için alınan serum örneği -80 derecede saklandı ve sonrasında ImmunoCap sisteminde ölçülecek serum örnekleri T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından sağlanan kitler ile T.C. Sağlık Bakanlığı onaylı bir laboratuvarında çalışıldı.

Her hasta için; yaş, cinsiyet, doğum bilgileri, beslenme bilgileri, semptom başlama yaşı, tanı yaşı, semptom bilgileri ve aile öyküleri hasta dosyaları incelenerek; kurumuzda yapılan tam kan sayımındaki eozinofil sayıları, DPT sonuçları, Immulite sisteminde ölçülen YA sIgE düzeyleri ve aynı anda alınan serum örneklerinde

ImmunoCap sisteminde ölçülen YA sIgE düzeyleri standart hasta takip formlara kaydedildi. Hasta takip formu ekte verilmiştir. (Ek-2)

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Hastaların 0-18 yaş aralığında olması
2. Hastaların yapılan öykü ve fizik muayene sonrası IgE aracılı yumurta alerjisi şüphesi olması
3. IgE aracılı yumurta alerjisi şüphesi ile takip ediliyor olması
4. Atopik dermatit tanısı olup yumurta alerjisinden şüphelenilmesi
5. Ebeveynlerin çalışmaya dahil olmaları için istenen sözel onamı vermesi

Çalışmaya Dışı Bırakılma Kriterleri

1. Çalışma sonuçlarını etkileyebilecek biyolojik ajan kullanmıyor olması
2. Kemoterapötik ilaç kullanmıyor olması

3.2. ÇALIŞILAN PARAMETRELER

3.2.1. Eozinofil Sayısı

Besin alerjisi şüphesi olan her hastadan rutin olarak tam kan sayımı yapılmaktadır. Tam kan sayımında hipereozinofili (eozinofil sayısı $>1500/\mu\text{l}$) olması durumunda immünolojik hastalıklar açısından ayırıcı tanıya gidilmelidir. Tam kan sayımı kurumumuzda Siemens Advia cihazı ile çalışıldı.

3.2.2. Total IgE Düzeyi

Besin alerjisinden şüphelenilen her hastaya total IgE düzeyi rutin olarak bakılmaktadır. Hem hiper IgE 'ye yol açabilecek immünolojik veya diğer hastalıklar ile ayırıcı tanının yapılabilmesi, hem de olası total IgE aşırı yüksekliklerinde spesifik IgE sonuçlarında ortaya çıkabilecek yalancı pozitifliklerin gözden kaçmaması nedeni ile önemlidir. Total IgE düzeyleri kurumumuzda Atellica Solution Immunoassay cihazıyla çalışıldı.

3.2.3. Deri Prik Testi

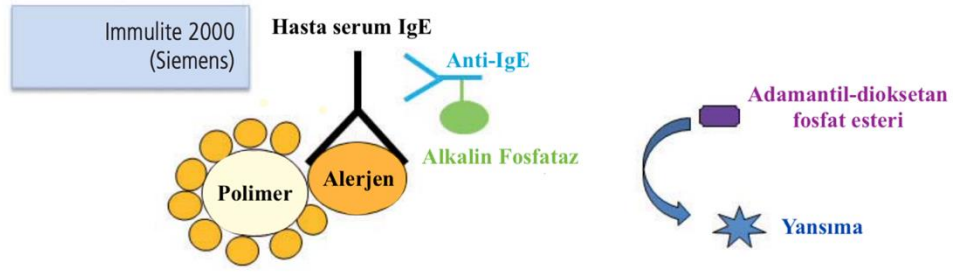
Kurumumuzda kontrendikasyonu olmayan, ebeveynlerden onam alınabilen ve besin alerjisi şüphesi olan hastalara inek sütü (ALK-Abello), yer fıstığı ve soya (Stallergenes Greer), yumurta akı ve buğday (Allergopharma), balık (ALK) ile deri testleri yapılmaktadır Negatif kontrolden 3 mm büyük ya da pozitif kontrole eşit veya pozitif kontrolden daha büyük çapta endurasyon pozitif kabul edildi.

3.2.4. Yumurta Akı Spesifik IgE:

Hastalardan eş zamanlı alınan serum örnekleri Immulite (yarı katı yöntem) ve ImmunoCap (tam katı yöntem) sistemleri ile korelasyonun araştırılması için ölçüldü.

3.2.4.1. Immulite sistem ile ölçüm yöntemi

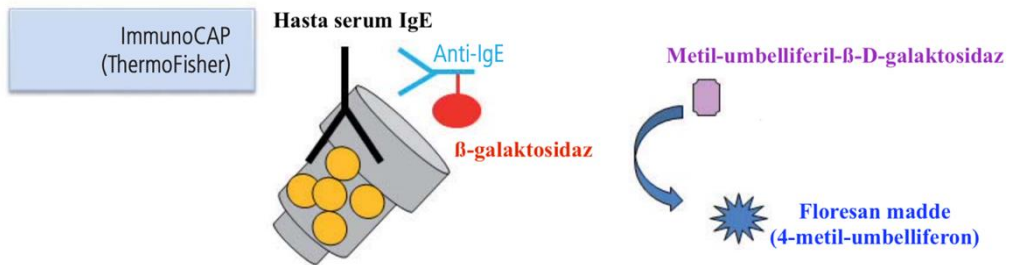
Serum alerjen sIgE'yi bağlamak için sıvı fazda biyotinlenmiş avidin-alerjen kompleksi kullanılır. Bu kompleks antijen ile çevrelenmiş boncuk şeklindedir. Boncuk bir tüpün içinde hasta serumu ile etkileşir ve boncuk üzerindeki antijene alerjen sIgE bağlanır. Bağlanan sIgE molekülleri alkalın fosfataz ile kovalent bağlı anti-human IgE antikoru ile karşılaştırılarak bağlanması sağlanır. Inkübasyon ve yıkmama sonrasında bu komplekse substrat olarak tüpe adamantil-dioksetan fosfat eklenir. Anti human antikora bağlı alkalın fosfataz ile substratın tepkimesi sonucu adamantil-dioksetan defosforile olur. Defosforile ürün stabil olmayan bir maddedir oluşumu sonrası hızlı ve spontan olarak yıkılır. Ürün yıkılırken kimyasal bir ışık (kemiluminesan sinyal) ortaya çıkar. Bu ışık emisyonu foton çoğaltıcı tüp ile saptanır ve sinyal yoğunluğu kaydedilir. Sinyal yoğunluğu ile sIgE konsantrasyonu ile uyumludur. 7 konsantrasyon noktasından oluşan skala ile karşılaştırılarak alerjen sIgE düzeyi hesaplanır (Şekil 2).



Şekil 2. Immulite Çalışma Prensibi

3.2.3.2. ImmunoCap sistem ile ölçüm yöntemi

Serum alerjen sIgE'yi bağlamak için, katı fazda aktive edilmiş hidrofilik polimere kovalent olarak bağlanmış alerjen kompleksi kullanılır. Katı faz matrikse kovalent olarak bağlanan alerjen eklenen hasta serumundaki alerjen sIgE molekülleri ile reaksiyona girer. Alerjen sIgE dışındaki IgE molekülleri yıkandıktan sonra, bir kompleks oluşturmak için, bağlanan sIgE molekülleri beta-galaktosidaz ile kovalent bağlı anti-human IgE antikoru ile karşılaştırılarak bağlanması sağlanır. İnkübasyonun ardından, bağlanmamış enzim işaretli anti-IgE molekülleri yıkanarak uzaklaştırılır. Sonrasında bu komplekse substrat olarak 4-Metil-Umbeliferil-B-D-Galaktozid eklenir. Anti human antikora bağlı beta-galaktosidaz ile substratın tepkimesi sonucu floresan bir molekül olan 4-metil-umbelliferon ortaya çıkar. 4-metil-umbelliferon ortama floresan ışık yayar. Floresan ışık yoğunluğu ortaya çıkan substrat ürünün yoğunluğu ve ölçülen alerjen sIgE yoğunluğu ile orantılıdır. Floresan ışık yoğunluğu 6 konsantrasyon noktası içeren skala ile karşılaştırılarak alerjen sIgE düzeyi hesaplanır (Şekil 3).



Şekil 3. ImmunoCap Çalışma Prensibi

Analizler sırasında ölçülen YA sIgE düzeyleri derecelendirme sistemine önce Class 0, Class 1-2, Class 3-4, Class 5-6 olarak 4 gruba; daha sonra Class 0, Class 1-2-3 ve Class 4-5-6 olarak 3 gruba ayrıldı (Tablo 8).

Tablo 8. Serum sIgE Düzeylerinin Sınıflandırılması

Serum sIgE Sınıflaması	sIgE Düzeyi (kU _A /L)
Class 0	<0,35
Class 1	0,35- 0,7
Class 2	0,7 – 3,5
Class 3	3,5- 17,5
Class 4	17,5- 50
Class 5	50- 100
Class 6	>100

3.3. İSTATİKSEL ANALİZ

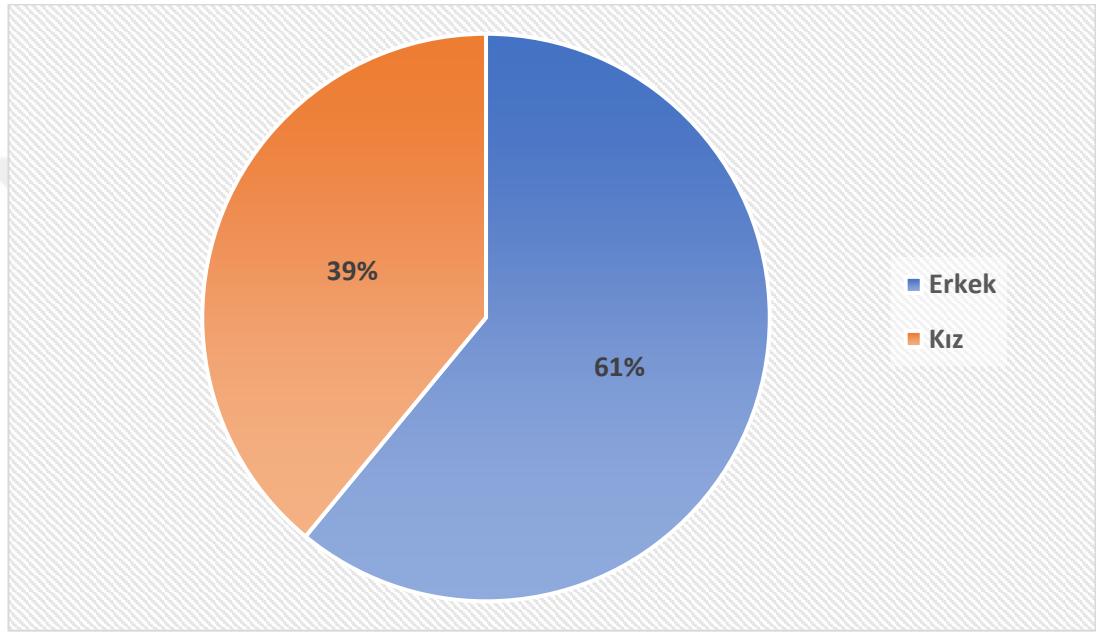
Öncelikle değişkenlerin tanımlayıcı özellikleri (ortalama, ortanca ve sayı ve yüzde) bulundu. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları kontrol edildi ve normal dağılıma uymadıkları bulundu. Bağımlı gruplarda iki yüzde arasındaki farkı değerlendirmek için Mc Nemar, bağımsız gruplarda iki grup arasındaki değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçların değerlendirmesinde “Statistical Package for Social Sciences” SPSS 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

3.4. ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma 17/08/2022 tarihli E2-22-1906 no’lu etik kurul onayı ile yapılmıştır. (EK 1)

4. BULGULAR

Çalışmamızda yumurta alerjisi şüphesiyle başvuran veya takip edilen 0-18 yaş aralığında 164 hasta değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların 100'ü (%61) erkek, 64'ü (%39) kız cinsiyetteydi (Şekil 4). Çalışmaya alınan hastaların 50'sinde (%30,5) sadece tekli besin olarak yumurta alerjisi şüphesi varken, 114'ünde (%69,5) çoklu besin alerjisi şüphesi vardı.



Şekil 4. Cinsiyet Dağılımı.

Hastaların semptomların başlama yaşlarının ortancası 4 (2-6) ay [ortanca (25persentil -75 persentil)] iken, ilk başvuru yaşlarının ortancası 6 (4-8) aydı. Hastaların YA sIgE ölçüm yaşlarının ortancası 11,4 (6,3-17,6) ay olarak saptandı.

Doğum öyküsü bilgisine ulaşabilen 102 hastanın, 66'sı (%64,7) sezaryen (C/S), 36'sı (% 35,3) normal spontan vajinal yol (NSVY) ile doğum öyküsüne sahipti. Hastaların gestasyonel yaşlarının ortancası 39 (38-40) hafta, doğum ağırlıklarının ortancası 3288 (2980- 3580) gramdı.

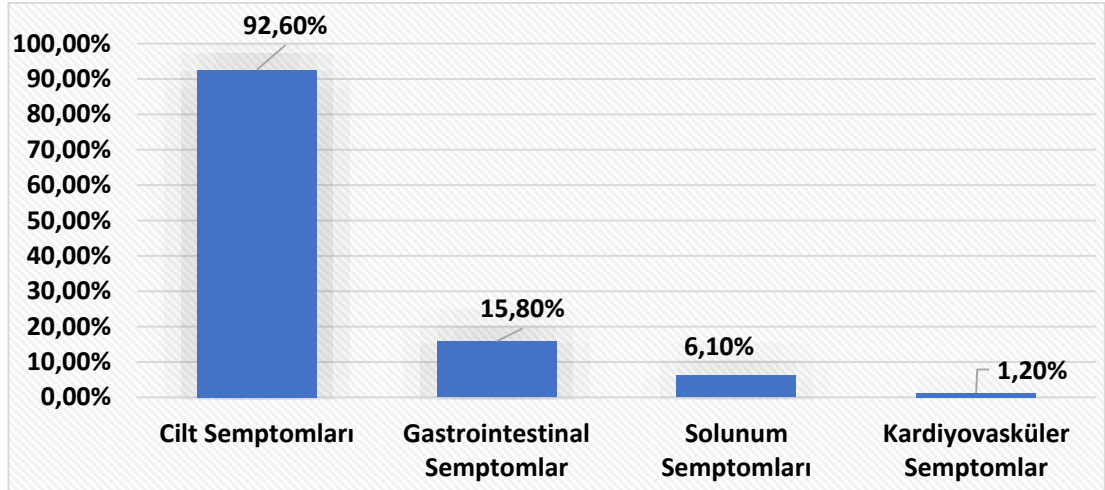
Sadece anne sütü alım sürelerinin ortancası 6 (6-6) ay, toplam anne sütü alım sürelerinin ortancası 9 (6-14)ay, ek gıda başlangıç yaşlarının ortancası 6 (6-6) aydı. Hastaların demografik bilgileri Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Hastaların Demografik Özellikleri

Cinsiyet	
Erkek	100 (%61)
Kız	64 (%39)
Semptomların Başlama Yaşı (Ay)*	4 (2-6)
Başvuru Yaşı (Ay)*	6 (4-8)
YA sIgE Ölçüm Yaşı (Ay)*	11,4 (6,3-17,6)
Doğum Şekli	
NSVY	36 (% 35,3)
C/S	66 (%64,7)
Doğum Haftası (Hafta)*	39 (38-40)
Doğum Ağırlığı (gr)*	3288 (2980- 3580)
Sadece Anne Sütü Alım Süresi (Ay)*	6 (6-6)
Toplam Anne Sütü Alım Süresi (Ay)*	9 (6-14)
Ek Gıdaya Başlama Yaşı (Ay)*	6 (6-6)

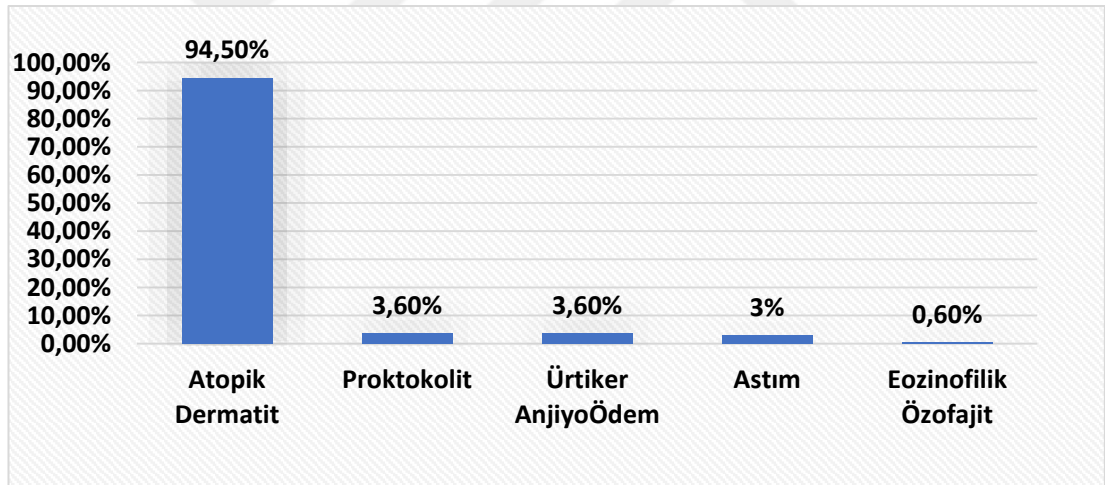
*: Ortanca (25 percentil-75 percentil), C/S: sezaryen; NSVY: normal vajinal yolla

Hastaların yumurta alımı ile ilişkili öykülerine bakıldığında; 152 hastanın (%92,6) cilt semptomları, 26 hastanın (%15,8) gastrointestinal semptomları, 10 hastanın (%6,1) solunum semptomları, 2 hastanın (%1,2) kardiyovasküler semptomları mevcuttu (Şekil 5). Cilt semptomları gösteren 152 hastanın cilt semptomları 137'si (%90,1) atopik dermatit şeklinde, 15'i (%9,9) ürtiker-anjiyoödem şeklindeydi. Anafilaksi öyküsü olan 6 (%3,6) hastada vardı ve tamamı çoklu besin alerjisi olan hastalardı.



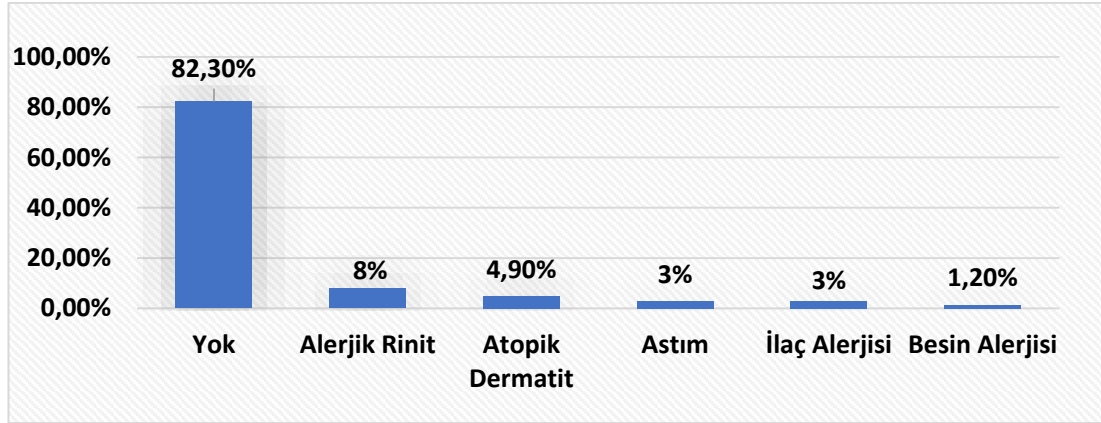
Şekil 5. Hastaların yumurta ile ilişkili semptomları

Hastaların eşlik eden alerjik hastalıkları incelendiğinde; 155 hastada (%94,5) atopik dermatit, 5 hastada (%3) astım, 6 hastada (%3,6) ürtiker ve anjiyoödem, 6 hastada (%3,6) proktokolit, 1 hastada (%0,6) eozinofilik özofajit tanısı vardı. (Şekil 6)



Şekil 6. Hastalarda eşlik eden alerjik hastalıklar.

Hastaların 135'nin (%82,3) ailesinde alerjik hastalık öyküsü yokken 29'unun (%17,7) ailesinde alerjik hastalık öyküsü vardı. Ailesinde alerjik öyküsü olan 5'inin (%3) ailesinde astım, 13'ünün (%8) ailesinde alerjik rinit, 8'inin (%4,9) ailesinde atopik dermatit, 2'sinin (%1,2) ailesinde besin alerjisi, 5'inin (%3) ailesinde ilaç alerjisi olan birey mevcuttu (Şekil 7).



Şekil 7. Hastaların Ailelerinde Eşlik Eden Alerjik Hastalıklar

Hastaların yapılan tam kan sayımındaki eozinofil sayılarının ortancası 400 (230- 620) $\times 10^6/L$ olarak, total IgE düzeylerinin ortancası 30,4 (8,3-106,6) IU/mL olarak sonuçlandı. Yumurta akı ekstresi ile DPT yapılan 60 hastanın 58'i (%96,6) pozitif, 2'si (%3,4) negatif sonuçlandı. Pozitif deri prik testlerinde yumurta endurasyon çapının ortancası 4 (3-5) mm olarak sonuçlandı.

Hastaların Immulite sistemi ile ölçülen YA sIgE düzeylerinin ortancası 1,60 (0,10- 8,49) kUA/ L olarak sonuçlanırken, aynı anda alınan serumlarında ImmunoCap sistemi ile ölçülen YA sIgE sonuçlarının ortancası 0,45 (0,03- 2,4) kUA/ L olarak sonuçlandı. Immulite sistemi ile ölçülen sonuçların ortancası ImmunoCap ile ölçülen sonuçların ortancasından 3,55 kat fazla bulundu. (Tablo 10).

Tablo 10. Deri Prik ve Laboratuvar Testi Sonuçları

Laboratuvar Testleri	Ortanca
Eozinofil Sayıları ($\times 10^6/L$)*	400 (230-620)
Total IgE Düzeyleri (IU/mL)*	30,4 (8,3-106)
Yumurta Akı DPT Endurasyon Çapı (mm)*	4 (3-5)
Serum YA sIgE Düzeyleri Immulite (kUA/ L)*	1,6 (0,1-8,49)
Serum YA sIgE Düzeyleri ImmunoCap (kUA/ L)*	0,45 (0,03- 2,4)

*: Ortanca (25 persentil-75 persentil), DPT: Deri prik testi, YA: yumurta akı

Immulate sistemi ile ölçülen YA sIgE düzeyleri derecelendirme sistemine göre incelendiğinde 55 hasta (%33,5) Class 0, 11 hasta (%6,7) Class 1, 32 hasta (%19,5) Class 2, 34 hasta (%20,7) Class 3, 20 hasta (% 12,2) Class 4, 3 hasta (%1,8) Class 5, 9 hasta (% 5,5) Class 6 olarak sonuçlandı.

ImmunoCap sistemi ile ölçülen YA sIgE düzeyleri derecelendirme sistemine göre incelendiğinde ise 80 hasta (%48,8) Class 0, 16 hasta (%9,8) Class 1, 32 hasta (%19,5) Class 2, 25 hasta (%15,2) Class 3, 6 hasta (3,7) Class 4, 3 hasta (%1,8) Class 5 ve 2 hasta (%1,2) Class 6 olarak sonuçlandı. Immulate ve ImmunoCap sistemlerin derecelendirme sistemine göre sonuçları karşılaştırmalı olarak Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Immulate ve ImmunoCap sIgE derecelendirme sistemine göre karşılaştırmalı sonuçları

	Class 0	Class 1	Class 2	Class 3	Class 4	Class 5	Class 6
Immulate Hasta sayısı %	55 %33,5	11 %6,7	32 %19,5	34 %20,7	20 %12,2	3 %1,8	9 %5,5
ImmunoCap Hasta sayısı %	80 %48,8	16 %9,8	32 %19,5	25 %15,2	6 %3,7	3 %1,8	2 %1,2

ImmunoCap ve Immulate sistemleri ile ölçülen serum YA sIgE düzeylerinin derecelendirme sistemine göre sonuçları çapraz tablo ile karşılaştırıldı.

Immulate ile yapılan ölçümlerde ile Class 0 sonuçlanan 54 serum örneğinin ImmunoCap ile yapılan ölçümlerinde 53’ü Class 0 (%98,1), 1’i Class 3 (%1,9) olarak sonuçlandı. ImmunoCap ile yapılan ölçümlerde Class 0 olarak sonuçlanan 80 serum örneğinin Immulate ile yapılan ölçümlerinde 53’ü (%66,30) Class 0 olarak sonuçlanırken, 10’u (%12,50) Class 1, 14’ü(%17,50) Class 2, 3’ü (%3,80) Class 3 olarak sonuçlandı (p<0,001).

Immulate ile yapılan ölçümlerde Class 6 olarak sonuçlanan 9 serum örneğinin ImmunoCap ile yapılan ölçümlerinde 2’si (%20,20) Class 6 olarak sonuçlanırken 3’ü Class 3(%33,30), 3’ü Class 4, 1’i Class 3 olarak sonuçlandı. ImmunoCap ile Class 6

olarak sonuçlanan 2 serum örneği Immulite ile yapılan ölçümlerde de 2'si (%100) Class 6 olarak sonuçlandı ($p<0,001$). Ayrıntılı karşılaştırma sonuçları Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Immulite ve ImmunoCap Sonuçlarının Derecelendirme Sistemine Göre Karşılaştırılması 1

			ImmunoCap YA sIgE Class							Toplam
			0	1	2	3	4	5	6	
Immune YA sIgE Class	0	Sayı	53	0	0	1	0	0	0	54
		Immune satır %	98,10%	0,00%	0,00%	1,90%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%
		ImmunoCap sütun %	66,30%	0,00%	0,00%	4,00%	0,00%	0,00%	0,00%	33,10%
	1	Sayı	10	0	1	0	0	0	0	11
		Immune satır %	90,90%	0,00%	9,10%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%
		ImmunoCap sütun %	12,50%	0,00%	3,20%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	6,70%
	2	Sayı	14	13	5	0	0	0	0	32
		Immune satır %	43,80%	40,60%	15,60%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%
		ImmunoCap sütun %	17,50%	81,30%	16,10%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	19,60%
	3	Sayı	3	3	24	4	0	0	0	34
		Immune satır %	8,80%	8,80%	70,60%	11,80%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%
		ImmunoCap sütun %	3,80%	18,80%	77,40%	16,00%	0,00%	0,00%	0,00%	20,90%
	4	Sayı	0	0	1	18	1	0	0	20
		Immune satır %	0,00%	0,00%	5,00%	90,00%	5,00%	0,00%	0,00%	100,00%
		ImmunoCap sütun %	0,00%	0,00%	3,20%	72,00%	16,70%	0,00%	0,00%	12,30%
	5	Sayı	0	0	0	1	2	0	0	3
		Immune satır %	0,00%	0,00%	0,00%	33,30%	66,70%	0,00%	0,00%	100,00%
		ImmunoCap sütun %	0,00%	0,00%	0,00%	4,00%	33,30%	0,00%	0,00%	1,80%
	6	Sayı	0	0	0	1	3	3	2	9
		Immune satır %	0,00%	0,00%	0,00%	11,10%	33,30%	33,30%	22,20%	100,00%
		ImmunoCap sütun %	0,00%	0,00%	0,00%	4,00%	50,00%	100,00%	100,00%	5,50%
Toplam	Sayı		80	16	31	25	6	3	2	163
	Immune Satır %		49,10%	9,80%	19,00%	15,30%	3,70%	1,80%	1,20%	100,00%
	ImmunoCap Sütun %		100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Ölçülen serum YA sIgE düzeyleri Class0, Class 1-2, Class 3-4, Class 5-6 şeklinde gruplandırılarak tekrar karşılaştırıldı. Immulite ile yapılan ölçümlerde Class 1-2 olarak sonuçlanan 43 serum örneğinin ImmunoCap ile yapılan ölçümlerinde 24'ü (%55,8) Class 0, 19'u (%44,2) Class 1-2 sonuçlandı. ImmunoCap ile yapılan ölçümlerde Class 1-2 sonuçlanan 47 serum örneğinin Immulite ile yapılan ölçümlerinde 19'u (%40,40) Class 1-2 sonuçlanırken 28' i (%59,60) Class 3-4 sonuçlandı (p<0,001) Ayrıntılı karşılaştırma sonuçları Tablo 13'de gösterilmiştir

Tablo 13. Immulite ve ImmunoCap Sonuçlarının Derecelendirme Sistemine Göre Karşılaştırılması 2

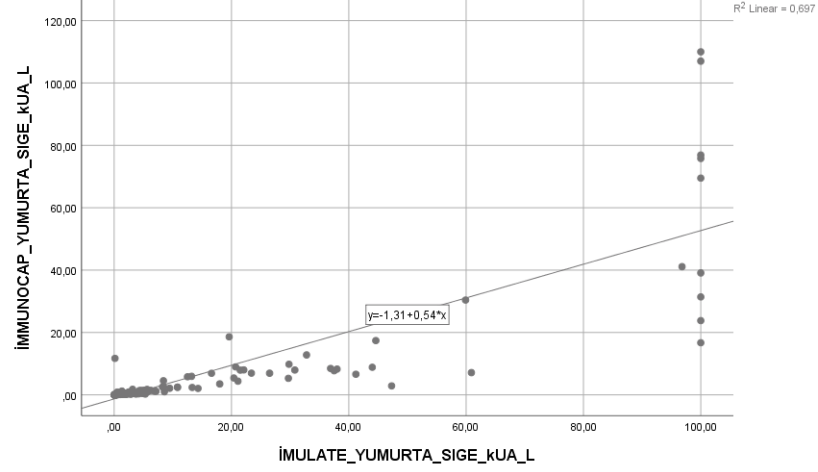
			ImmunoCap YA sIgE Class				Toplam
			0	1 ve 2	3 ve 4	5 ve 6	
Immulite YA sIgE Class	0	Sayı	53	0	1	0	54
		Immulite satır %	98,10%	0,00%	1,90%	0,00%	100,00%
		ImmunoCap sütun %	66,30%	0,00%	3,20%	0,00%	33,10%
	1 ve 2	Sayı	24	19	0	0	43
		Immulite satır %	55,80%	44,20%	0,00%	0,00%	100,00%
		ImmunoCap sütun %	30,00%	40,40%	0,00%	0,00%	26,40%
	3 ve 4	Sayı	3	28	23	0	54
		Immulite satır %	5,60%	51,90%	42,60%	0,00%	100,00%
		ImmunoCap sütun %	3,80%	59,60%	74,20%	0,00%	33,10%
	5 ve 6	Sayı	0	0	7	5	12
		Immulite satır %	0,00%	0,00%	58,30%	41,70%	100,00%
		ImmunoCap sütun %	0,00%	0,00%	22,60%	100,00%	7,40%
Toplam	Sayı		80	47	31	5	163
	Immulite satır %		49,10%	28,80%	19,00%	3,10%	100,00%
	ImmunoCap sütun %		100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Ölçülen serum YA sIgE düzeyleri Class 0, Class 1-2-3, Class 4-5-6 şeklinde üç gruba ayrılarak tekrar karşılaştırıldığında tekrar karşılaştırıldığında Immulite ile yapılan ölçümlerde Class 4-5-6 ölçülen 32 serum örneğinin ImmunoCap ile yapılan ölçümlerinde 11'i (%34,40) Class 4-5-6 sonuçlanırken 21'i Class 1-2-3 olarak sonuçlandı (p<0,001). Ayrıntılı karşılaştırma sonuçları Tablo 14'de gösterilmiştir

Tablo 14. Immulite ve ImmunoCap Sonuçlarının Derecelendirme Sistemine Göre Karşılaştırılması 3

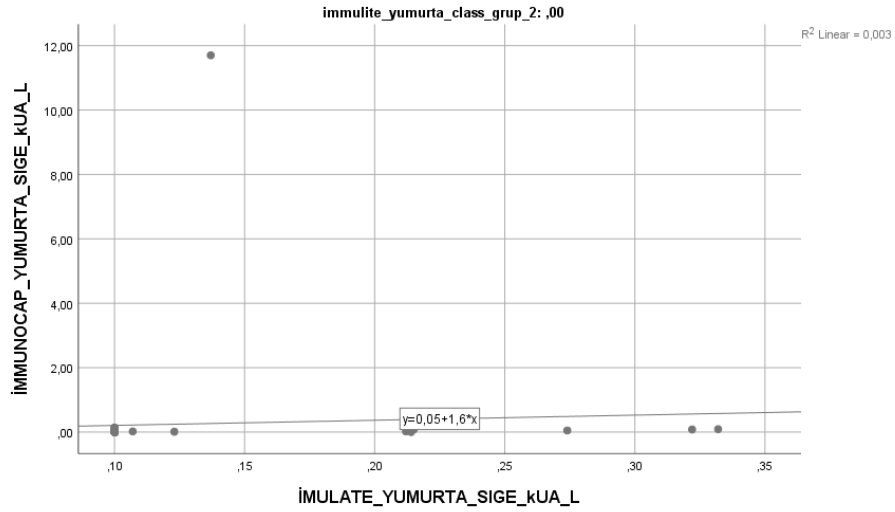
			ImmunoCap yumurta SsIgE Class			Toplam
			0	1-2-3	4-5-6	
Immulite YA sIgE Class	0	Sayı	53	1	0	54
		Immulite satır %	98,10%	1,90%	0,00%	100,00%
		ImmunoCap sütun %	66,30%	1,40%	0,00%	33,10%
	1-2-3	Sayı	27	50	0	77
		Immulite satır %	35,10%	64,90%	0,00%	100,00%
		ImmunoCap sütun %	33,80%	69,40%	0,00%	47,20%
	4-5-6	Sayı	0	21	11	32
		Immulite satır %	0,00%	65,60%	34,40%	100,00%
		ImmunoCap sütun %	0,00%	29,20%	100,00%	19,60%
Toplam		Sayı	80	72	11	163
		Immulite satır %	49,10%	44,20%	6,70%	100,00%
		ImmunoCap sütun %	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Immulate ve ImmunoCap sistemleriyle ölçülen tüm YA sIgE düzeyleri karşılaştırıldıklarında, iki yöntem arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon görüldü ($r= 0,946$, $p<0,001$). Korelasyon grafiği Şekil 8’de gösterilmiştir.



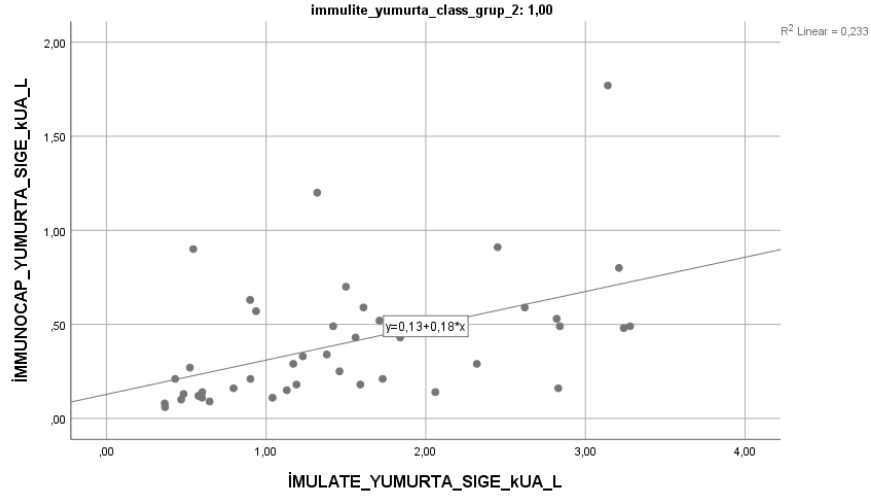
Şekil 8. Immulate ImmunoCap Genel Korelasyon Grafiği

Immulate sistemiyle Class 0 sonuçlanan YA sIgE düzeyleri ImmunoCap ile karşılaştırıldıklarında, iki yöntem arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon görüldü ($r=0,408$, $p= 0,002$). Korelasyon grafiği Şekil 9’da gösterilmiştir.



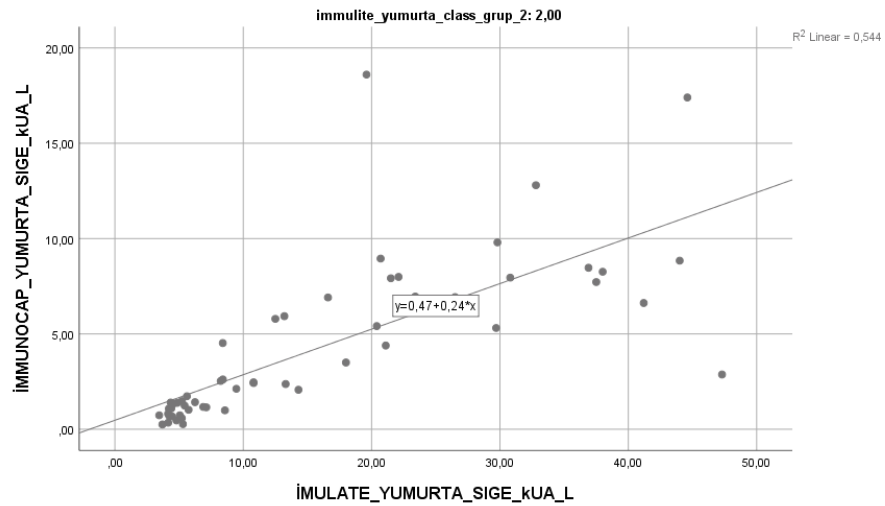
Şekil 9. Immulate Yöntemine göre Class 0 sonuçlanan YA sIgE düzeylerinin Immulate- ImmunoCap Korelasyon Grafiği

Immulite sistemiyle Class 1-2 sonuçlanan YA sIgE düzeyleri ImmunoCap ile karşılaştırıldıklarında, iki yöntem arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon görüldü ($r= 0,568$, $p <0,001$). Korelasyon grafiği Şekil 10’da gösterilmiştir.



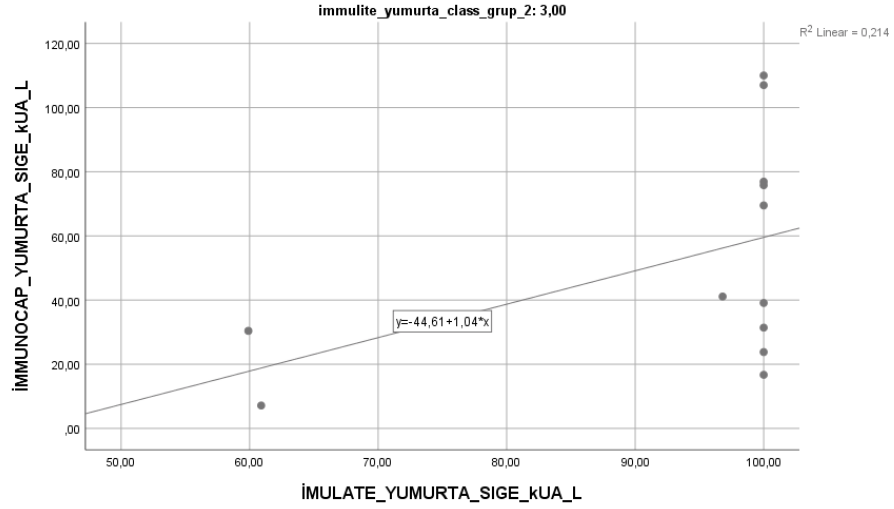
Şekil 10. Immulite Yöntemine göre Class 1-2 sonuçlanan YA sIgE düzeylerinin Immulite- ImmunoCap Korelasyon Grafiği

Immulite sistemiyle Class 3-4 sonuçlanan YA sIgE düzeyleri ImmunoCap ile karşılaştırıldıklarında, iki yöntem arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon görüldü ($r=0,881$, $p<0,001$). Korelasyon grafiği Şekil 11’de gösterilmiştir.



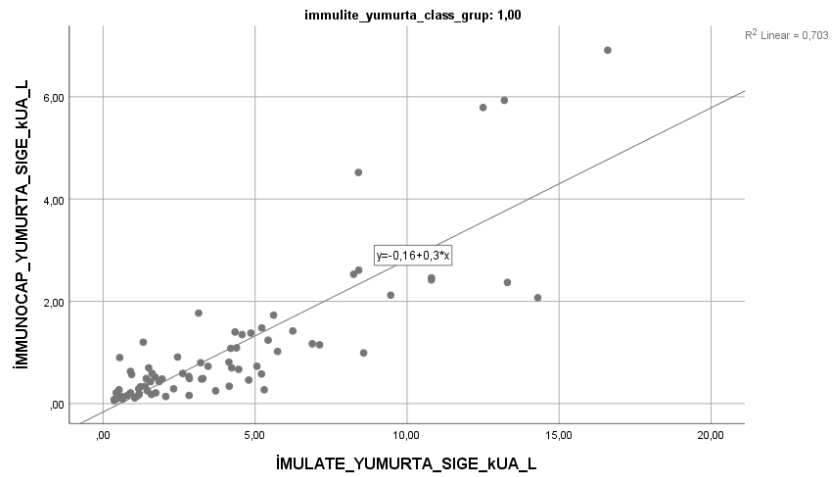
Şekil 11. Immulite Yöntemine göre Class 3-4 sonuçlanan YA sIgE düzeylerinin Immulite- ImmunoCap Korelasyon Grafiği

Immulate sistemiyle Class 5-6 sonuçlanan YA sIgE düzeyleri ImmunoCap ile karşılaştırıldıklarında, iki yöntem anlamlı korelasyon görülmedi ($r=0,441$, $p=0,152$). Korelasyon grafiği Şekil 12’de gösterilmiştir.



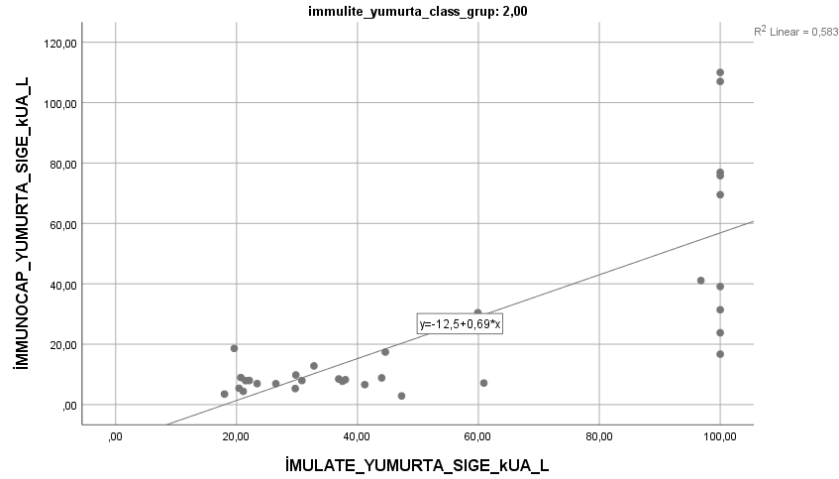
Şekil 12. Immulate Yöntemine göre Class 5-6 sonuçlanan YA sIgE düzeylerinin Immulate- ImmunoCap Korelasyon Grafiği

Immulate sistemiyle Class 1-2-3 sonuçlanan YA sIgE düzeyleri ImmunoCap ile karşılaştırıldıklarında, iki yöntem arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon görüldü ($r=0,821$, $p<0,001$). Korelasyon grafiği Şekil 13’te gösterilmiştir.



Şekil 13. Immulate Yöntemine göre Class 1-2-3 sonuçlanan YA sIgE düzeylerinin Immulate- ImmunoCap Korelasyon Grafiği

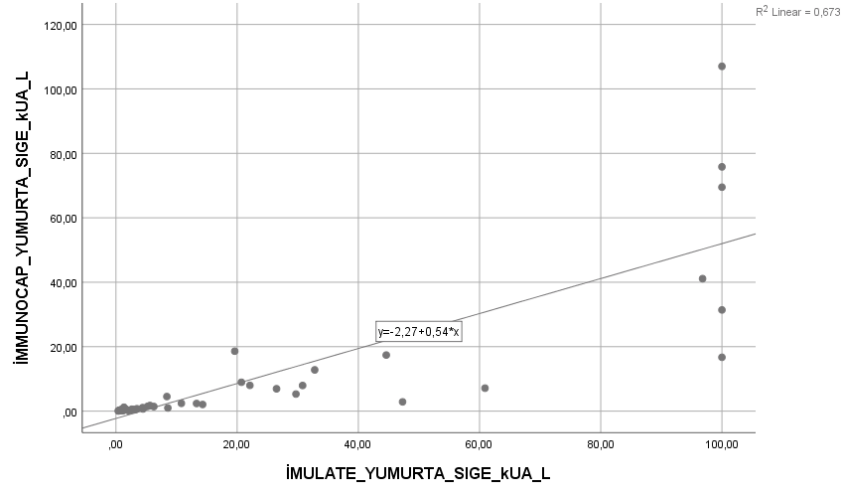
Immulate sistemiyle Class 4-5-6 sonuçlanan YA sIgE düzeyleri ImmunoCap ile karşılaştırıldıklarında, iki yöntem arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon görüldü ($r=0,702$, $<0,001$). Korelasyon grafiği Şekil 14’de gösterilmiştir.



Şekil 14. Immulite Yöntemine göre Class 4-5-6 sonuçlanan YA sIgE düzeylerinin Immulite- ImmunoCap Korelasyon Grafiği

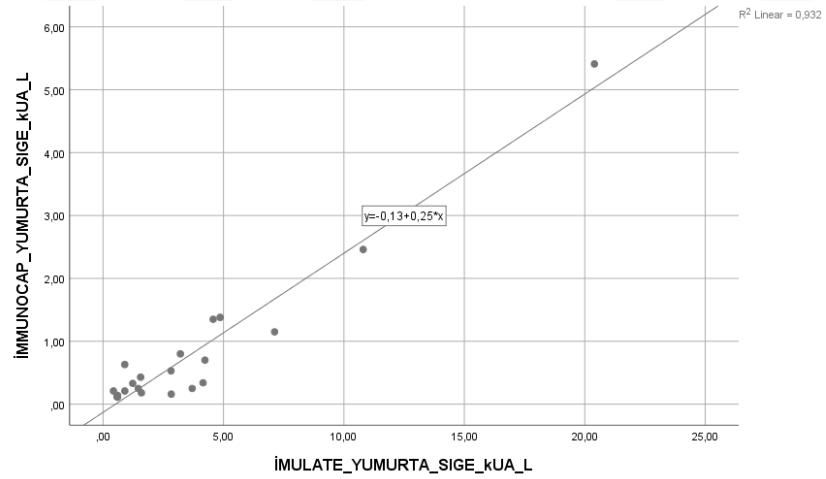
Immulate sistemiyle ölçülen YA sIgE düzeyleri pozitif sonuçlan hastalar Immulite sistemiyle ölçülen süt sIgE düzeylerinin pozitif ve negatif olmasına göre iki gruba ayrılarak tekrar korelasyon analizi yapıldı.

Hem süt sIgE hem YA sIgE pozitif olan 45 hasta vardı. Bu hastaların ImmunoCap ve Immulite sistemiyle ölçülen YA sIgE düzeyleri karşılaştırıldıklarında, iki yöntem arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon görüldü ($r=0,930$, $p<0,001$). Korelasyon grafiği Şekil 15’de gösterilmiştir.



Şekil 15. Immulite ile ölçülen süt sIgE düzeyleri pozitif sonuçlanıp Yumurta Pozitif olan Hastaların Korelasyon Nokta Grafiği

Immulate ile ölçülen süt sIgE düzeyleri negatif sonuçlanan ve Immulate sistemiyle ölçülen YA sIgE düzeyleri pozitif sonuçlanan 21 hasta vardı. Bu hastaların ImmunoCap ve Immulate sistemiyle ölçülen YA sIgE düzeyleri karşılaştırıldıklarında, iki yöntem arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon görüldü ($r=0,812$, $p<0,001$). (Şekil 16)



Şekil 16. Immulite ile ölçülen süt sIgE düzeyleri negatif sonuçlanıp Yumurta Pozitif olan Hastaların Korelasyon Nokta Grafiği

Immulate yöntemi ile ölçülen YA sIgE düzeyleri Class 5-6 sonuçlanan grupta Immulate ve ImmunoCap sistemleri ile ölçülen YA sIgE düzeyleri karşılaştırıldıklarında anlamlı korelasyon görülmedi. Onun dışındaki tüm

karşılaştırmalarda iki yöntem arası pozitif yönde anlamlı korelasyon görüldü. Tüm analizler Tablo 15’te gösterilmiştir.

Tablo 15. YA sIgE düzeylerinin ImmunoCap ve Immulite sistemleri arasındaki korelasyonun genel olarak ve derecelendirme sitemine göre sınıflar içinde değerlendirilmesi

	n	r	p
Class 0-1-2-3-4-5-6 (Genel Korelasyon)	164	0,946	<0,001
Class 0	55	0,408	0,002
Class 1-2	54	0,568	<0,001
Class 3-4	43	0,881	<0,001
Class 5-6	12	0,441	0,152
Class 1-2-3	77	0,821	<0,001
Class 4-5-6	32	0,702	<0,001
Süt+ yumurta +	45	0,940	<0,001
Süt – yumurta +	21	0,812	<0,001

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda yumurta alerjisi şüphesi olan 0-18 yaş aralığındaki 164 hastanın serumlarında YA sIgE düzeylerinin tam katı yöntemi kullanan ImmunoCap (Phadia, Uppsala, Sweeden) sistemi ile yarı katı yöntemi kullanan Immulite (Siemens, Frimley, UK) sisteminin korelasyonuna bakıldı. Hastaların %61'nin erkek olduğu, semptomlarının başlama yaşlarının ortancasının 4 (2-6) ay olduğu, ilk başvuru yaşlarının ortancasının 6 (4-8) ay olduğu görüldü. Hastaların %92'sinde besin ile ilişkili cilt semptomları vardı ve %94,5'inde ek alerjik hastalık olarak atopik dermatit eşlik ediyordu. Hastaların % 17,7'sinde ailede alerjik hastalık öyküsü vardı. Hastaların Immulite sistemiyle ölçülen YA sIgE düzeylerinin ortancası 1,60 (0,10- 8,49) kUA/ L olarak sonuçlanırken, aynı anda alınan serumlarında ImmunoCap sistemiyle ölçülen YA sIgE düzeylerinin ortancası 0,45 (0,03- 2,4) kUA/ L sonuçlandı. Immulite sistemi ile ölçülen düzeylerin ortancası ImmunoCap ile ölçülen düzeylerin ortancasından 3,55 kat daha fazlaydı. ImmunoCap ile yapılan ölçümlerde Class 0 olarak sonuçlanan 80 serum örneğinin Immulite ile yapılan ölçümlerde 53'ü (%66,30) Class 0 olarak sonuçlanırken, 10'u (%12,50) Class 1, 14'ü(%17,50) Class 2, 3'ü (%3,80) Class 3 olarak sonuçlandı. Hastaların ImmunoCap sistemiyle ve Immulite sistemiyle ölçülen YA sIgE düzeyleri karşılaştırıldığında, pozitif yönde anlamlı korelasyon görüldü.

Çalışmamızda hastaların ilk başvuru yaşlarının ortancası 6 (4-8) ay, YA sIgE ölçüm yaşlarının ortancası 11,4 (6,3-17,6) aydı. Xepapadaki ve ark. 2016 yılında yumurta alerjisi epidemiyolojisi üzerine yayınladığı 9 ülkeyi içeren çok merkezli çalışmalarında BYT ile yumurta alerjisi tanısı alan hastaların yaşlarının ortancası 10,5 ay olarak bulunmuştur (111). Osterballe ve ark. 2005 yılında yayınladığı epidemiyolojik çalışmada yumurta alerjisi sıklığının 2 yaş altında en yüksek olduğu yaşla beraber sıklığının azaldığı gösterilmiştir (19). Peters ve ark. 2017 yılında yayınladığı ve besin alerjisi prevalansı incelediği çalışmada yumurta alerjisinin en sık 2 yaş altında görüldüğü sonra sıklığının yaşla beraber azaldığı gösterilmiştir (20). Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaşlarının ortancası literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Hastalarımızın %61'ü erkek %39'ı kız cinsiyetteydi. Boyano Matrinez ve ark. 2001 yılında yayınlanan yumurta alerjisi şüphesi olan çocuklarda YA sIgE düzeylerini inceledikleri çalışmada yumurta alerjisi şüphesi incelenen 81 hastanın %60,2'sinin erkek olduğu ve en sık cilt semptomlarının olduğu görülmüştür (112). Nacaroglu ve ark. tarafından sIgE düzeylerinin ve DPT'nin yumurta alerjisinde tanısal değerinin incelediği çalışmaya dahil edilen 59 hastada yumurta alerjisi şüphesi olanlarının %66,1'nin erkek cinsiyette, yumurta alerjisi tanısı olanların %74,47'sinin erkek cinsiyette olduğu görülmüştür (113). Koplin ve ark. tarafından 2012 yılında yayınlanan yumurta alerjisi için çevresel ve demografik risk faktörlerini incelediği çalışmada erkek cinsiyetin yumurta alerjisi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (27). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda da önceki çalışmalara benzer şekilde erkek cinsiyet daha fazlaydı.

Çalışma hastalarımızın başvurularında en sık cilt semptomları (%92,6), olmak üzere gastrointestinal semptomlar (15,8) ve solunum semptomları (%6,1) vardı. Çoklu besin alerjisi olan 6 hastada anafilaksi öyküsü vardı. Hastalarımızın eşlik eden atopik hastalıklarına bakıldığında en sık atopik dermatit, daha az sıklıkla astım, proktokolit ve bir hastada da eozinofilik özofajit tanısı vardı. Xepapadaki ve ark. yumurta alerjisi insidansı ve seyrini araştırdıkları çalışmada 86 hastaya yapılan BYT sonrası en sık cilt semptomları görülürken ikinci sıklıkta gastrointestinal ve sonrasında solunum semptomları görülmüştür. Cilt semptomları en sık ürtiker anjiyoödem şeklinde olmuştur (111). Çalışmamızda hastalarda en sık görülen cilt semptomu atopik dermatit (%90,1) iken sonrasında ürtiker ve anjiyoödemdi (%9,9). Çalışmamızda hasta semptomları ebeveyn beyanı kaynaklı ve fizik muayene ile o anda görülen belirtiler olduğu için sonuçlar farklılık gösterebilir. Nacaroglu ve ark. yaptığı çalışmada yumurta alerjisi şüphesi olan hastalarda, ebeveyn beyanına göre semptomları incelendiğinde birinci sırada cilt semptomları (%72,8'inde atopik dermatit, %18,64'ünde ürtiker anjiyoödem), sonrasında solunum ve üçüncü sırada gastrointestinal semptomlar vardı (113). Yumurta alerjisi ile atopik dermatit birlikteliği sıktır. Erken başlangıçlı atopik dermatit ve şiddetli atopik dermatit olan hastalarda yumurta alerjisi riski yüksektir (28). Çocuklarda anafilaksi nedenleri arasında besinler ilk sırada yer alırken, besinler içinde yumurta süt çocuklarında ikinci en sık tetikleyici ajandır. Mısırlıoğlu ve ark. 2017 yılında yayınladığı ve anafilaksi tanısı olan 48 infanti

incelediği çalışmada süttten sonra ikinci sıklıkta yumurta (%25) yer almaktadır (61). Çalışmamızda bulduğumuz semptom sıklığı literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda hastaların %82,3'ün ailesinde alerjik hastalık yokken %29'nun ailesinde alerjik hastalık öyküsü mevcuttu. Grimshaw ve ark. 2020 de yayınladığı bir çalışmada yumurta alerjisi tanılı 86 hasta geçmişe dönük incelendiğinde hastaların annelerinin %61'inde, babaların %55'inde alerjik hastalık olduğu görülmüştür (28). Bu retrospektif olarak yapıldığı için bizim çalışmamızla farklılıklar olabilir.

Wang ve ark. tarafından 2007 yılında yayınlanan 6 ay- 21 yaş arası 50 hastanın katıldığı ve 3 farklı sistemde 5 alerjenin çalışıldığı korelasyon çalışmasında YA sIgE düzeyleri için ImmunoCap ve Immulite sistemler arasında korelasyon olduğu fakat Immulite sistemde ölçümlerin ImmunoCap' e 3,7 kat yüksek olduğu saptanmıştı. Wang ve ark. bu çalışması Immulite ile ölçülen sIgE düzeylerinin önceki çalışmalarda ImmunoCap ile elde edilen verilerde kullanılmaması gerektiğini önermektedir ve kılavuzlarda kaynak olarak gösterilmektedir (13,114).

Lee ve ark. 2009 yılında yayınlanan 283 hastada 10 inhalen alerjen ve 4 besin alerjeninde Immulite ve ImmunoCap sistemlerinin korelasyonunu incelediği çalışmada 56 hastanın serumunda YA sIgE incelenmiş ve iki sistem arasında istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek korelasyon ($n=56$, $r=0,816$, $p<0,001$) saptamıştır (11). Bu çalışma çalışmamızla uyumludur. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak erişkin hastalar da dahil edilmiştir. Bizim çalışmamızda sadece çocuk hastaların değerlendirildiği YA sIgE her iki sistemde korelasyon olduğu görüldü.

Hamilton ve ark. 2011 yılında yayınlanan 328 hastada yaptığı ve 3 besin alerjeninde ImmunoCap sistem ve Immulite sistemlerinin korelasyonunu incelediği çalışmada yumurta alerjisi olan 1-16 yaş arası 120 hasta incelenmiş ve YA sIgE için ImmunoCap ve Immulite sistemler arasında yüksek korelasyon saptanmıştır ($n=120$ $r= 0,950$ $p<0,001$) ve istatistiksel olarak bulunmuştur. ImmunoCap ile ölçülen YA sIgE düzeyleri ortanca 21,9 (0,45-536.1) kU_A/L sonuçlanırken Immulite ile ölçülen YA sIgE düzeyleri ortanca 98,7 (1,48-2370) kU_A/L olarak sonuçlanmıştır. Bununla birlikte Immulite/ImmunoCap oranları ortanca $4.85 \pm 1,79$ kU_A/L olarak Immulite ölçülen sIgE düzeyleri ImmunoCap sistemlere gör $4.85 \pm 1,79$ kat daha yüksek

ölçüldüğü bulunmuştur (115). Bu çalışman pediatrik yaş grubunda yapılmış olup bizim çalışmamızla çalışmamız ile uyumlu sonuçlara ulaşılmıştır.

Graham ve ark. 2016 yılında yayınlanan çalışmasında 2-13 yaş arası BYT kanıtlı ve/veya IgE aracılı yumurta alerjisi öyküsü olan 37 hasta incelenmiştir. Hastaların semptom başlangıç yaşı ortanca 12 (4-96) ay olarak saptanmıştır. Her iki sistem arasında yüksek korelasyon saptanmıştır ($r=0,864$ $n=37$ $p<0,001$) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Immulite ile ölçülen YA sIgE düzeyleri ortanca 24,8 (0,72-100) kUA/L sonuçlanırken ImmunoCap ile ölçülen sonuçlar 6,45 (0,33-100) kUA/L olarak sonuçlanmıştır. Bununla birlikte Immulite/ImmunoCap oranları ortanca $3,02 \pm 1,44$ kUA/L olarak Immulite ölçülen sIgE düzeyleri ImmunoCap sistemlere göre $3,02 \pm 1,44$ kat daha yüksek ölçüldüğü bulunmuştur (116). Bizim çalışmamıza alınan çocukların semptom başlama yaşlarının ortancası 4 (2-6) ay olarak sonuçlandı. İki çalışma arasındaki farklılığın sebebi bizim çalışmamızda besin ilişkili atopik dermatit semptomları gösteren hastaların dahil edilmesi ile ilişkili olabileceği düşünüldü. ImmunoCap ve Immulite sistemleri ile bakılan YA sIgE sonuçlarının çalışmamıza benzer şekilde korelasyon göstermiştir.

2016 yılında yayınlanan ve 1561 çocuk hastanın incelendiği daha kapsamlı bir çalışmada yumurta, süt ve buğday alerjenleri ImmunoCap ve Immulite sistemlerinde karşılaştırılmıştır. 436 hastanın YA sIgE düzeyleri değerlendirildiğinde Immulite ve ImmunoCap sistemler arasında yüksek korelasyon saptanmıştır ($n=436$ $r: 0,950$). Bu çalışmadaki hastaların cinsiyet dağılımının bizim çalışmamızla benzer oranlarda ve yarısından fazlasında atopik dermatit kliniğinin olması hasta grubumuza benzerlik göstermektedir. Çalışmamızdaki bulgularımızla uyumlu olarak bu çalışmada da yumurta akı sIgE düzeyleri Immulite sisteminde ImmunoCap sisteminden 3,7 kat daha yüksek sonuçlanmıştır (117).

Park ve ark. tarafından 6 yaşından büyük çocuklar ve erişkin hastaların da alındığı başka bir çalışmada, 209 hastada 8 inhalen ve 4 besin alerjenin Immulite ve ImmunoCap yöntemleriyle YA sIgE ölçümlerinin korelasyonunu incelenmiştir. Bizim çalışmamızdaki bulgulara benzer şekilde Immunocap ve Immulite sistemlerinde ölçülen yumurta akı sIgE düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif korelasyon ($r=0,890$ $p<0,001$) saptanmıştır (118).

Yang ve ark. tarafından 204 erişkin hastada yapılan 10 besin ve 6 inhalen alerjenin ImmunoCap ve Immulite sistemleriyle ölçümlerinde korelasyonunun incelediği çalışmada YA sIgE düzeylerine göre Immulite ve ImmunoCap arasında çalışmamıza benzer şekilde korelasyon ($r= 0,881$, $p<0,001$) saptanmıştır (119).

İyo ve Tagami' nin 2021 yılında yayınladığı 70 hastada ev tozu akarı ve yumurta alerjenleri ve komponentleri için Immulite ve ImmunoCap sistem korelasyonunu inceledikleri çalışmada 36 hastanın serum YA sIgE düzeyleri incelenmiştir. Yapılan çalışmada her iki sistemde ölçülen YA sIgE düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon ($r=0,885$ $n=36$ $p<0,001$) gösterilmiştir (120).

Önceki çalışmalarda oluşturulan ve YA sIgE düzeylerine göre reaksiyon öngörüsünde bulunan %95 pozitif kestirim değerlerinin (cut-off değerleri) oluşturulduğu çalışmaların tamamı ImmunoCap sistemi ile yapılmıştır (121). Bununla beraber yumurta ve diğer besin alerjileri için prognoz öngörücü değerlerin oluşturulduğu çalışmalar da ImmunoCap sistemi ile yapılmıştır (7). Çalışmaların çoğunda kullanıldığı için ImmunoCap sistem sIgE ölçümü için göreceli altın standart kabul edilmiştir. Bu veriler klinisyenlerin yaygın kullandığı yararlı verilerdir. Eliminasyon yapılan hastada BYT kararı vermek için ya da BYT öncesi reaksiyon riskini öngörmek için kullanılmaktadırlar. Bununla birlikte persistan besin alerjisi riskini öngermeye ve prognoz hakkında bilgi vermektedir(7).

Ülkemizde YA sIgE'nin tam katı ve yarı katı olarak iki farklı yöntemle bakılıp korelasyonunun gösterildiği, bildiğimiz ilk çalışma olması açısından bulgularımız değerlidir. Besin alerjilerinin genetik, çevresel ve kültürel etmenlerden etkilendiği bilindiğinden, çalışmamız kendi popülasyonumuzun verilerini yansıtmaktadır. Bununla birlikte uluslararası yapılan diğer çalışmaların çoğunda tüm yaş grupları değerlendirilirken, çalışmamız 0-18 yaş arası bireylerde YA sIgE düzeyleri araştırılmıştır. Hasta yaş grubumuzun da yumurta alerjisi prevalansının en yüksek olduğu yaş grubunda [(6 (4-8) ay] olması ve oldukça çok sayıda hastanın çalışmaya alınmış olması çalışmamızın önemini arttırmaktadır.

Çalışmamızda çoklu besin alerjisi düşünülen hastalarda YA ve süt sIgE'leri pozitif olan hastaların YA sIgE'lerinin iki yöntem arası korelasyonu ile sadece YA

sIgE pozitif olan hastaların iki yöntem arası korelasyonu benzer olup çoklu besin alerjisinin sIgE ölçümünü etkilemediği gösterilmiştir.

Ancak literatürde de bildirildiği üzere iki ölçüm yöntemi arasında, test için kullanılacak örneklerin hazırlanma şeklinden, analiz yöntemine kadar olan aşamalarda farklılıklar olduğu için, bu iki ölçüm yöntemiyle elde edilen sIgE değerleri birbirlerinin yerlerine kullanılması uygun değildir. Kullanımı ve erişimi daha kolay ve ekonomik olan daha kısa sürelerde sonuç veren yarı katı yöntem için BYT planlanmasında yardımcı olacak cut-off değerlerini belirlemek için çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniğine Ocak 2022- Ağustos 2023 tarihleri arasında yumurta alerjisi şüphesi ile başvuran veya takip edilen 0-18 yaş arası 164 hasta dahil edildi.
2. Hastaların 100'ü (%61) erkek, 64'ü (%39) kız cinsiyetteydi.
3. Hastaların 50'sinde (%30,5) sadece tekli besin olarak yumurta alerjisi şüphesi varken, 114'ünde (%69,5) çoklu besin alerjisi şüphesi vardı.
4. Hastaların semptomların başlama yaşlarının ortancası 4 (2-6) iken, ilk başvuru yaşlarının ortancası 6 (4-8) aydı.
5. Hastaların yumurta akı (YA) sIgE ölçüm yaşlarının ortancası 11,4 (6,3-17,6) ay olarak saptandı.
6. Doğum öyküsü bilgisine ulaşabilen 102 hastanın, 66'sı (%64,7) sezaryen (C/S), 36'sı (% 35,3) normal spontan vajinal yol (NSVY) ile doğum öyküsüne sahipti. Hastaların gestasyonel yaşlarının ortancası 39 (38-40) hafta, doğum ağırlıklarının ortancası 3288 (2980- 3580) gramdı.
7. Hastaların sadece anne sütü alımı sürelerinin ortancası 6 (6-6) ay, ek gıda başlangıç yaşlarının ortancası 6 (6-6) ay, toplam anne sütü alımı sürelerinin ortancası 9 (6-14) aydı.
8. Hastaların yumurta alımı ile ilişkili öykülerine bakıldığında; 152 hastanın (%92,6) cilt semptomları, 26 hastanın (%15,8) gastrointestinal sistem semptomları, 10 hastanın (%6,1) solunum semptomları, 2 hastanın (%1,2) kardiyovasküler sistem semptomları mevcuttu.
9. Cilt semptomları gösteren 152 hastada klinik 137'sinde (%90,1) atopik dermatit, 15'inde (%9,9) ürtiker-anjiyoödem şeklindeydi.
10. Anafilaksi öyküsü olan 6 (%3,6) hastada vardı ve tamamı çoklu besin alerjisi olan hastalardı.
11. Hastaların eşlik eden alerjik hastalıkları incelendiğinde; 155 hastada (%94,5) atopik dermatit, 5 hastada (%3) astım, 6 hastada (%3,6) ürtiker ve anjiyoödem, 6 hastada (%3,6) proktokolit, 1 hastada (%0,60) eozinofilik özofajit tanısı vardı.

12. Hastaların 135'nin (%82,3) ailesinde alerjik hastalık öyküsü yokken 29'unun (%17,7) ailesinde alerjik hastalık öyküsü vardı. Ailesinde alerjik öyküsü olan hastaların; 5'inin (%3) ailesinde astım, 13'ünün (%8) ailesinde alerjik rinit, 8'inin (%4,9) ailesinde atopik dermatit, 2'sinin (%1,2) ailesinde besin alerjisi, 5'inin (%3) ailesinde ilaç alerjisi olan birey mevcuttu.
13. Tüm hastaların yapılan tam kan sayımındaki eozinofil sayılarının ortancası 400 (230- 620) $\times 10^6/L$ olarak sonuçlandı.
14. Tüm hastaların ölçülen total IgE düzeylerinin ortancası 30,4 (8,3-106,6) IU/mL olarak sonuçlandı.
15. Yumurta akı ekstresi ile DPT yapılan 60 hastanın 58'i (%96,6) pozitif, 2'si (%3,4) negatif sonuçlandı. Pozitif deri prik testlerinde endurasyon çaplarının ortancası 4 (3-5) mm olarak sonuçlandı.
16. Hastaların Immulite sistemiyle ile ölçülen YA sIgE düzeylerinin ortancası 1,60 (0,10- 8,49) kUA/ L olarak sonuçlanırken, aynı anda alınan serumlarında ImmunoCap sistemiyle ile ölçülen YA sIgE sonuçlarının ortancası 0,45 (0,03- 2,4) kUA/ L sonuçlandı.
17. Immulite sistemi ile ölçülen düzeylerin ortancası ImmunoCap sistemi ile ölçülen düzeylerin ortancasından 3,55 kat daha fazlaydı.
18. Yapılan çapraz karşılaştırmada Immulite ile yapılan ölçümlerde ile Class 0 sonuçlanan 54 serum örneğinin ImmunoCap ile yapılan ölçümlerde 53'ü Class 0 (%98,1), 1'i Class 3 (%1,9) olarak sonuçlandı.
19. ImmunoCap ile yapılan ölçümlerde Class 0 olarak sonuçlanan 80 serum örneğinin Immulite ile yapılan ölçümlerde 53'ü (%66,30) Class 0 olarak sonuçlanırken, 10'u (%12,50) Class 1, 14'ü (%17,50) Class 2, 3'ü (%3,80) Class 3 olarak sonuçlandı.
20. Immulite ve ImmunoCap sistemleriyle ölçülen tüm YA sIgE düzeyleri karşılaştırıldıklarında, iki yöntem arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon görüldü ($r= 0,946$, $p<0,001$).
21. Immulite sistemiyle Class 0 sonuçlanan YA sIgE düzeyleri ImmunoCap ile karşılaştırıldıklarında, iki yöntem arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon görüldü ($r=0,408$, $p= 0,002$).

22. Immulite sistemiyle Class 1-2 sonuçlanan YA sIgE düzeyleri ImmunoCap ile karşılaştırıldıklarında, iki yöntem arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon görüldü ($r=0,568$, $p<0,001$).
23. Immulite sistemiyle Class 3-4 sonuçlanan YA sIgE düzeyleri ImmunoCap ile karşılaştırıldıklarında, iki yöntem arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon görüldü ($r=0,881$, $p<0,001$).
24. Immulite sistemiyle Class 5-6 sonuçlanan YA sIgE düzeyleri ImmunoCap ile karşılaştırıldıklarında, iki yöntem anlamlı korelasyon görülmedi ($r=0,441$, $p=0,152$).
25. Immulite sistemiyle Class 1-2-3 sonuçlanan YA sIgE düzeyleri ImmunoCap ile karşılaştırıldıklarında, iki yöntem arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon görüldü ($r=0,821$, $p<0,001$).
26. Immulite sistemiyle Class 4-5-6 sonuçlanan YA sIgE düzeyleri ImmunoCap ile karşılaştırıldıklarında, iki yöntem arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon görüldü ($r=0,702$, $p<0,001$).
27. Immulite sistemiyle ölçülen YA sIgE düzeyleri pozitif sonuçlan hastalar Immulite sistemiyle ölçülen süt sIgE düzeylerinin pozitif ve negatif olmasına göre iki gruba ayrılarak tekrar korelasyon analizi yapıldı.
28. Hem süt sIgE hem YA sIgE pozitif olan 45 hasta vardı. Bu hastaların ImmunoCap sistemiyle ve Immulite sistemiyle ölçülen YA sIgE düzeyleri karşılaştırıldıklarında, iki yöntem arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon görüldü ($r=0,940$, $p<0,001$).
29. Immulite ile ölçülen süt sIgE düzeyleri negatif sonuçlanan ve Immulite sistemiyle ölçülen YA sIgE düzeyleri pozitif sonuçlanan 21 hasta vardı. Bu hastaların ImmunoCap sistemiyle ve Immulite sistemiyle ölçülen YA sIgE düzeyleri karşılaştırıldıklarında, iki yöntem arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon görüldü ($r=0,812$, $p<0,001$).
30. Çalışmamızda çoklu besin alerjisi düşünülen hastalarda YA ve süt sIgE'leri pozitif olan hastaların YA sIgE düzeylerinin iki yöntem arası korelasyonu ile sadece YA sIgE düzeyleri pozitif olan hastaların iki yöntem arası korelasyonu benzer olup çoklu besin alerjisinin sIgE ölçümünü etkilemediği görüldü.

31. Çalışmamız sonucunda Immulite ile ImmunoCap arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon görüldü ancak iki yöntemin çalışma prensiplerinde farklılık olması nedeniyle iki yöntemin birbiri yerine kullanılması veya dönüştürülmesi önerilmemektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007 Sep;120(3):638–46.
2. Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Soyer OU, Tuncer A, Sekerel BE, et al. Phenotypes of IgE-mediated food allergy in Turkish children. *Allergy Asthma Proc*. 2011 Nov;32(6).
3. Alessandri C, Calvani M, Rosengart L, Madella C. Anaphylaxis to quail egg. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005 Jan;60(1):128–9.
4. Tan JW, Joshi P. Egg allergy: An update. Vol. 50, *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2014. p. 11–5.
5. Sicherer SH, Wood RA, Abramson S, Chipps BE, Fleisher T, Lester MR, et al. Allergy testing in childhood: Using allergen-specific IgE tests. *Pediatrics*. 2012 Jan;129(1):193–7.
6. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;107(5 SUPPL.):891–6.
7. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007 Dec;120(6):1413–7.
8. Hamilton RG, Williams PB. Human IgE antibody serology: A primer for the practicing North American allergist/immunologist. Vol. 126, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010. p. 33–8.
9. Hamilton RG. Clinical laboratory assessment of immediate-type hypersensitivity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010 Feb;125(2 SUPPL. 2).
10. Cobbaert CM, Jonker GJ. Allergy testing on the IMMULITE 2000 random-access immunoanalyzer - A clinical evaluation study. *Clin Chem Lab Med*. 2005 May 16;43(7):772–81.
11. Lee YW, Sohn JH, Lee JH, Hong CS, Park JW. Allergen-specific IgE measurement with the IMMULITE 2000 system: Intermethod comparison of detection performance for allergen-specific IgE antibodies from Korean allergic patients. *Clinica Chimica Acta*. 2009 Mar;401(1–2):25–32.

12. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;107(5 SUPPL.):891–6.
13. Wang J, Godbold JH, Sampson HA. Correlation of serum allergy (IgE) tests performed by different assay systems. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008 May;121(5):1219–24.
14. Graham F, Bégin P, Paradis L, Lacombe-Barrios J, Paradis J, Des Roches A. Comparison of ImmunoCAP and Immulite serum specific IgE assays for the assessment of egg allergy. Vol. 12, *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. BioMed Central Ltd.; 2016.
15. Cox AL, Sicherer SH. Classification of adverse food reactions. *Journal of Food Allergy*. 2020 Sep 1;2(1):3–6.
16. Hill DJ, Hosking CS, De Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V, et al. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: An international study. *Clinical and Experimental Allergy*. 2008 Jan;38(1):161–8.
17. Caubet JC, Wang J. Current Understanding of Egg Allergy. Vol. 58, *Pediatric Clinics of North America*. 2011. p. 427–43.
18. Warren CM, Jiang J, Gupta RS. Epidemiology and Burden of Food Allergy. Vol. 20, *Current Allergy and Asthma Reports*. Springer; 2020.
19. Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Høst A, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2005 Nov;16(7):567–73.
20. Peters RL, Koplin JJ, Gurrin LC, Dharmage SC, Wake M, Ponsonby AL, et al. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017 Jul 1;140(1):145-153.e8.
21. Botha M, Basera W, Facey-Thomas HE, Gaunt B, Gray CL, Ramjith J, et al. Rural and urban food allergy prevalence from the South African Food Allergy (SAFFA) study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019 Feb 1;143(2):662-668.e2.
22. Kucukosmanoglu E, Yazi D, Yesil O, Akkoc T, Gezer M, Bakirci N, et al. Prevalence of egg sensitization in Turkish infants based on skin prick test. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008 Jun;36(3):141–4.

23. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Aksoy A, Baki A, Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. *Clinical and Experimental Allergy*. 2009 Jul;39(7):1027–35.
24. Mustafayev R, Civelek E, Orhan F, Yüksel H, Boz AB, Şekerel BE. Similar prevalence, different spectrum: IgE-mediated food allergy among Turkish adolescents. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013 Nov;41(6):387–96.
25. Zeyrek D, Koruk I, Kara B, Demir C, Cakmak A. Prevalence of IgE mediated cow's milk and egg allergy in children under 2 years of age in Sanliurfa, Turkey: the city that isn't almost allergic to cow's milk. *Minerva Pediatr*. 2015 Dec;67(6):465–72.
26. Mehl A, Wahn U, Niggemann B. Anaphylactic reactions in children - A questionnaire-based survey in Germany. Vol. 60, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005. p. 1440–5.
27. Koplin JJ, Dharmage SC, Ponsonby AL, Tang MLK, Lowe AJ, Gurrin LC, et al. Environmental and demographic risk factors for egg allergy in a population-based study of infants. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012 Nov;67(11):1415–22.
28. Grimshaw KEC, Roberts G, Selby A, Reich A, Butiene I, Clausen M, et al. Risk Factors for Hen's Egg Allergy in Europe: EuroPrevall Birth Cohort. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020 Apr 1;8(4):1341-1348.e5.
29. Österlund J, Granåsen G, Bodén S, Silfverdal SA, Domellöf M, Winberg A, et al. Revised Swedish infant feeding guidelines are associated with earlier introduction of allergenic foods. *Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]*. 2023 Oct; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674923012496>
30. McWilliam V, Venter C, Greenhawt M, Perrett KP, Tang MLK, Koplin JJ, et al. A pragmatic approach to infant feeding for food allergy prevention. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2022 Sep 1;33(9).
31. Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, Martin PE, Gurrin LC, Robinson MN, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010 Oct;126(4):807–13.
32. Peters RL, Krawiec M, Koplin JJ, Santos AF. Update on food allergy. Vol. 32, *Pediatric Allergy and Immunology*. Blackwell Publishing Ltd; 2021. p. 647–57.
33. Holmgren J, Czerkinsky C. Mucosal immunity and vaccines. *Nat Med*. 2005;11(4S):S45.

34. Wambre E, Jeong D. Oral Tolerance Development and Maintenance. Vol. 38, Immunology and Allergy Clinics of North America. W.B. Saunders; 2018. p. 27–37.
35. Martorell A, Alonso E, Boné J, Echeverría L, López MC, Martín F, et al. Position document: IgE-mediated allergy to egg protein. Vol. 41, Allergologia et Immunopathologia. 2013. p. 320–36.
36. Faria AMC, Weiner HL. Oral tolerance. Vol. 206, Immunological Reviews. 2005. p. 232–59.
37. Berin MC, Shreffler WG. Mechanisms Underlying Induction of Tolerance to Foods. Vol. 36, Immunology and Allergy Clinics of North America. W.B. Saunders; 2016. p. 87–102.
38. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2008 Jun;121(6):1331–6.
39. Vance GHS, Grimshaw KEC, Briggs R, Lewis SA, Mullee MA, Thornton CA, et al. Serum ovalbumin-specific immunoglobulin G responses during pregnancy reflect maternal intake of dietary egg and relate to the development of allergy in early infancy. Clinical and Experimental Allergy. 2004 Dec;34(12):1855–61.
40. Palmer DJ, Gold MS, Makrides M. Effect of cooked and raw egg consumption on ovalbumin content of human milk: A randomized, double-blind, cross-over trial. Clinical and Experimental Allergy. 2005 Feb;35(2):173–8.
41. Oyoshi MK, Murphy GF, Geha RS. Filaggrin-deficient mice exhibit TH17-dominated skin inflammation and permissiveness to epicutaneous sensitization with protein antigen. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2009;124(3).
42. Bonds RS, Midoro-Horiuti T, Goldblum R. A structural basis for food allergy: the role of cross-reactivity. Curr Opin Allergy Clin Immunol [Internet]. 2008 Feb;8(1):82–6. Available from: <https://journals.lww.com/00130832-200802000-00015>
43. Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. Allergy Asthma Proc. 2019 Nov 1;40(6):470–3.
44. Pichler WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. Vol. 24, Immunology and Allergy Clinics of North America. 2004. p. 373–97.
45. Pichler WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. Vol. 24, Immunology and Allergy Clinics of North America. 2004. p. 373–97.

46. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1999 May;103(5 Pt 1):717–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10329801>
47. Guérin-Dubiard C, Pasco M, Mollé D, Désert C, Croguennec T, Nau F. Proteomic analysis of hen egg white. *J Agric Food Chem*. 2006 May 31;54(11):3901–10.
48. Heine RG, Laske N, Hill DJ. *The Diagnosis and Management of Egg Allergy*. 2006;
49. Mine Y, Yang M. Recent advances in the understanding of egg allergens: Basic, industrial, and clinical perspectives. Vol. 56, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2008. p. 4874–900.
50. Suzuki M, Fujii H, Fujigaki H, Shinoda S, Takahashi K, Saito K, et al. Lipocalin-type prostaglandin D synthase and egg white cystatin react with IgE antibodies from children with egg allergy. *Allergology International*. 2010;59(2):175–83.
51. Quirce S, Marañón F, Umpiérrez A, De Las Heras M, Fernández-Caldas E, Sastre J. Chicken serum albumin (Gal d 5*) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;56(8):754–62.
52. Martos G, Lopez-Exposito I, Bencharitiwong R, Berin MC, Nowak-Węgrzyn A. Mechanisms underlying differential food allergy response to heated egg. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(4).
53. Bloom KA, Huang FR, Bencharitiwong R, Bardina L, Ross A, Sampson HA, et al. Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2014 Dec 1;25(8):740–6.
54. Des Roches A, Nguyen M, Paradis L, Primeau MN, Singer S. Tolerance to cooked egg in an egg allergic population. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006 Jul;61(7):900–1.
55. Konstantinou GN, Giavi S, Kalobatsou A, Vassilopoulou E, Douladiris N, Saxoni-Papageorgiou P, et al. Consumption of heat-treated egg by children allergic or sensitized to egg can affect the natural course of egg allergy: Hypothesis-generating observations. Vol. 122, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008. p. 414–5.
56. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;122(5).

57. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(3):668-676.e2.
58. Samady W, Warren C, Wang J, Das R, Gupta RS. Egg Allergy in US Children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020 Oct 1;8(9):3066-3073.e6.
59. Alessandri C, Zennaro D, Scala E, Ferrara R, Bernardi ML, Santoro M, et al. Ovomucoid (Gal d 1) specific IgE detected by microarray system predict tolerability to boiled hen's egg and an increased risk to progress to multiple environmental allergen sensitisation. *Clinical and Experimental Allergy*. 2012 Mar;42(3):441–50.
60. Yamada K, Urisu A, Kakami M, Koyama H, Tokuda R, Wada E, et al. IgE-binding activity to enzyme-digested ovomucoid distinguishes between patients with contact urticaria to egg with and without overt symptoms on ingestion. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000;55(6):565–9.
61. Misirlioglu ED, Vezir E, Toyran M, Capanoglu M, Guvenir H, Civelek E, et al. Clinical diagnosis and management of anaphylaxis in infancy. *Allergy Asthma Proc*. 2017 Jan 1;38(1):38–43.
62. Macdougall CF, Cant AJ, Colver AF. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Child* [Internet]. 2002 Apr;86(4):236–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919093>
63. Kondo M, Fukao T, Omoya K, Kawamoto N, Aoki M, Teramoto T, et al. Protein-Losing Enteropathy Associated With Egg Allergy in a 5-Month-Old Boy. Vol. 18, *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008.
64. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Franciosi J, Shuker M, Verma R, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2009 Jan;48(1):30–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19172120>
65. Anvari S, Miller J, Yeh CY, Davis CM. IgE-Mediated Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Oct 1;57(2):244–60.
66. Colver AF, Nevantaus H, Macdougall CF, Cant AJ. Severe food-allergic reactions in children across the UK and Ireland, 1998-2000. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2005 Jun;94(6):689–95.

67. Ross MP, Ferguson M, Street D, Klontz K, Schroeder T, Luccioli S. Analysis of food-allergic and anaphylactic events in the National Electronic Injury Surveillance System. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008 Jan;121(1):166–71.
68. Brown SGA, Stone SF, Fatovich DM, Burrows SA, Holdgate A, Celenza A, et al. Anaphylaxis: Clinical patterns, mediator release, and severity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;132(5).
69. Povesi Dascola C, Caffarelli C. Exercise-induced anaphylaxis: A clinical view. Vol. 38, *Italian Journal of Pediatrics*. 2012.
70. Escudero C, Quirce S, Fernández-Nieto M, De Miguel J, Cuesta J, Sastre J. Egg white proteins as inhalant allergens associated with baker's asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003 Jul 1;58(7):616–20.
71. Quirce S, Marañón F, Umpiérrez A, de las Heras M, Fernández-Caldas E, Sastre J. Chicken serum albumin (Gal d 5*) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome. *Allergy* [Internet]. 2001 Aug;56(8):754–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11488669>
72. Nevot Falcó S, Casas Ramisa R, Leonart Bellfill R. Bird-egg syndrome in children. In: *Allergologia et Immunopathologia*. Ediciones Doyma, S.L.; 2003. p. 161–5.
73. Milk-and soy-induced enterocolitis of infancy Clinical features and standardization of challenge.
74. Ruffner MA, Ruymann K, Barni S, Cianferoni A, Brown-Whitehorn T, Spergel JM. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Insights from review of a large referral population. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2013 Jul;1(4):343–9.
75. Kondo M, Fukao T, Omoya K, Kawamoto N, Aoki M, Teramoto T, et al. Protein-Losing Enteropathy Associated With Egg Allergy in a 5-Month-Old Boy. Vol. 18, *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008.
76. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, et al. Eosinophilic Esophagitis: A 10-Year Experience in 381 Children. 2005;
77. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002;109(2):363–8.
78. noel2004.

79. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2000;11(3):162–7.
80. Kondo N, Fukutomi O, Agata H, Motoyoshi F, Shinoda S, Kobayashi Y, et al. Immunodeficiency and other clinical immunology The role of T lymphocytes in patients with food-sensitive atopic dermatitis. 1993.
81. Besin Alerjisi Türk Ulusal Rehberi 2017.
82. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013 Feb 1;3(1):1–10.
83. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013 Feb 1;3(1):1–10.
84. Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, Lang DM, Bernstein IL, Nicklas RA, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. Vol. 115, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc.; 2005.
85. DOLOVICH J, HARGREAVE F, CHALMERS R, SHIER K, GAULDIE J, BIENENSTOCK J. Late cutaneous allergic responses in isolated IgE-dependent reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 1973 Jul;52(1):38–46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/009167497390119X>
86. Sampson HA. Update on food allergy☆. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2004 May;113(5):805–19. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674904011455>
87. Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2004 Oct;15(5):435–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15482519>
88. Boyano Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Muñoz FM, García Sánchez G, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clinical & Experimental Allergy* [Internet]. 2001 Sep 20;31(9):1464–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2222.2001.01175.x>
89. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Tang MLK, Koplin JJ, Ponsonby AL, et al. Skin prick test responses and allergen-specific IgE levels as predictors of peanut, egg, and sesame allergy in infants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013 Oct;132(4):874–80.

90. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: A practice parameter update - 2014. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014 Nov 1;134(5):1016-1025.e43.
91. Goikoetxea M, Sanz M, García B, Mayorga C, Longo N, Gamboa P, et al. Specific IgE Determination Techniques Recommendations for the Use of In Vitro Methods to Detect Specific Immunoglobulin E: Are They Comparable? Vol. 23, *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013.
92. Hamilton RG, Williams PB. Human IgE antibody serology: A primer for the practicing North American allergist/immunologist. Vol. 126, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010. p. 33–8.
93. Goikoetxea MJ, Sanz ML, García BE, Mayorga C, Longo N, Gamboa PM, et al. Recommendations for the use of in vitro methods to detect specific immunoglobulin E: are they comparable? *J Investig Allergol Clin Immunol* [Internet]. 2013;23(7):448–54; quiz 2 p preceding 455. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24654308>
94. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: Oral food challenge testing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009 Jun;123(6 SUPPL.).
95. Clark AT, Skypala I, Leech SC, Ewan PW, Dugué P, Brathwaite N, et al. British Society for Allergy and Clinical Immunology guidelines for the management of egg allergy. Vol. 40, *Clinical and Experimental Allergy*. 2010. p. 1116–29.
96. Fleischer DM, Perry TT, Atkins D, Wood RA, Burks AW, Jones SM, et al. Allergic reactions to foods in preschool-aged children in a prospective observational food allergy study. *Pediatrics*. 2012;130(1).
97. Langeland T. A Clinical and Immunological Study of Allergy to Hen's Egg White. *Allergy* [Internet]. 1983 Aug;38(6):399–412. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.1983.tb05083.x>
98. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2022-2023. *Pediatrics* [Internet]. 2022 Oct 1;150(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36065750>
99. Freigang B, Jadavji TP, Freigang DW. Lack of adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine in egg-allergic children. *Ann Allergy*. 1994 Dec;73(6):486–8.

100. Leech SC, Ewan PW, Skypala IJ, Brathwaite N, Erlewyn-Lajeunesse M, Heath S, et al. BSACI 2021 guideline for the management of egg allergy. *Clinical and Experimental Allergy*. 2021 Oct 1;51(10):1262–78.
101. Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Godbold J, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130(2).
102. Clark A, Islam S, King Y, Deighton J, Szun S, Anagnostou K, et al. A longitudinal study of resolution of allergy to well-cooked and uncooked egg. *Clinical and Experimental Allergy*. 2011 May;41(5):706–12.
103. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(2).
104. Järvinen KM, Beyer K, Vila L, Bardina L, Mishoe M, Sampson HA. Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007 Jul;62(7):758–65.
105. Gradman J, Mortz CG, Eller E, Bindslev-Jensen C. Relationship between specific IgE to egg components and natural history of egg allergy in Danish children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016 Dec 1;27(8):825–30.
106. Dang TD, Peters RL, Koplin JJ, Dharmage SC, Gurrin LC, Ponsonby AL, et al. Egg allergen specific IgE diversity predicts resolution of egg allergy in the population cohort HealthNuts. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019 Feb 1;74(2):318–26.
107. Shek LPC, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004 Aug;114(2):387–91.
108. Boyano-Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Martín-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002;110(2):304–9.
109. Clark A, Islam S, King Y, Deighton J, Szun S, Anagnostou K, et al. A longitudinal study of resolution of allergy to well-cooked and uncooked egg. *Clinical and Experimental Allergy*. 2011 May;41(5):706–12.

110. Peters RL, Dharmage SC, Gurrin LC, Koplin JJ, Ponsonby AL, Lowe AJ, et al. The natural history and clinical predictors of egg allergy in the first 2 years of life: A prospective, population-based cohort study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(2).
111. Xepapadaki P, Fiocchi A, Grabenhenrich L, Roberts G, Grimshaw KEC, Fiandor A, et al. Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life - The EuroPrevall birth cohort study. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016 Mar 1;71(3):350–7.
112. Boyano Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Muñoz FM, García Sánchez G, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clinical & Experimental Allergy* [Internet]. 2001 Sep 20;31(9):1464–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2222.2001.01175.x>
113. Nacaroglu HT, Erdem SB, Karaman S, Dogan D, U.Karkiner CS, T. Kanık E, et al. Diagnostic values for egg white specific IgE levels with the skin prick test in Turkish children with egg white allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017 Sep 1;45(5):445–51.
114. Goikoetxea MJ, Mayorga C. Recommendations for the Use of In Vitro Methods to Detect Specific Immunoglobulin E: Are They Comparable? [Internet]. Article in *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2013. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/261476010>
115. Hamilton RG, Mudd K, White MA, Wood RA. Extension of food allergen specific IgE ranges from the ImmunoCAP to the IMMULITE systems. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2011 Aug;107(2):139–44.
116. Graham F, Bégin P, Paradis L, Lacombe-Barrios J, Paradis J, Des Roches A. Comparison of ImmunoCAP and Immulite serum specific IgE assays for the assessment of egg allergy. Vol. 12, *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. BioMed Central Ltd.; 2016.
117. Sato S, Ogura K, Takahashi K, Sato Y, Yanagida N, Ebisawa M. Usefulness of antigen-specific IgE probability curves derived from the 3gAllergy assay in diagnosing egg, cow's milk, and wheat allergies. *Allergology International*. 2017 Apr 1;66(2):296–301.
118. Park KH, Lee J, Lee SC, Son YW, Sim DW, Lee JH, et al. Comparison of the immunoCAP assay and advansure™ alloscreen advanced multiplex specific IgE detection assay. *Yonsei Med J*. 2017 Jul 1;58(4):786–92.
119. Yang J, Lee H, Choi AR, Park KH, Ryu JH, Oh EJ. Comparison of allergen-specific IgE levels between Immulite 2000 and ImmunoCAP systems against six inhalant allergens and ten food allergens. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018 Nov 17;78(7–8):606–12.

120. Ito K, Tagami K. Distinct differences in analytical performance of two commercially available assays for specific IgE to egg white and house dust mite allergens. *Clinical and Molecular Allergy*. 2021 Dec 1;19(1).
121. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;107(5 SUPPL.):891–6.



8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Ömer KOÇ

Yabancı dili

II- Eğitimi

III- Ünvanları

IV- Mesleki Deneyimi

VII- Bilimsel Etkinlikleri

9. EKLER

EK 1. ETİK KURUL KARARI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-22-1906 No’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji Kliniği’nde yapılması planlanan; Prof. Dr. Ersoy CİVELEK’in sorumlu araştırmacısı olduğu “Yumurta Allerjisi Şüphesi Olan Çocuklarda Tam Katı ve Yarı Katı Yöntemle Ölçülen Serum Yumurta Spesifik İge Ölçümleri Arasındaki Korelasyonun Belirlenmesi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

17/08/2022

Prof. Dr. [✓]Fuat Emre Canpolat
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yumurta Alerjisi Şüphesi Olan Çocuklarda Tam Katı ve Yarı Katı Yöntemle Ölçülen Serum Yumurta Spesifik İge Ölçümleri Arasındaki Korelasyonun Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ersoy CİVELEK			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
DESTEKLEYİCİ	-			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz: Anket Çalışması(Dr. Ömer KOÇ'un tez çalışması)			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yumurta Allerjisi Şüphesi Olan Çocuklarda Tam Katı ve Yarı Katı Yöntemle Ölçülen Serum Yumurta Spesifik İge Ölçümleri Arasındaki Korelasyonun Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:E2-22-1906	Tarih: 17/08/2022				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yumurta Allerjisi Şüphesi Olan Çocuklarda Tam Katı ve Yarı Katı Yöntemle Ölçülen Serum Yumurta Spesifik Ige Ölçümleri Arasındaki Korelasyonun Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒
Prof. Dr. Bedi DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi (S.B.Ü)	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL	Biyomedikal Mühendis	Ankara Şehir Hastanesi/ CCN Teknik	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

EK 2. HASTA TAKİP FORMU

HASTA TAKİP FORMU				
T.C. KİMLİK NO				
AD- SOYAD				
DOĞUM TARİHİ				
CİNSİYET		0. KIZ 1. ERKEK		
TELEFON				
DOĞUM ŞEKLİ:		0. NSVY 1. C/S		
DOĞUM KİLOSU (GR)				
SADECE ANNE SÜTÜ ALIM SÜRESİ (AY)				
EK GIDAYA BAŞLAMA SÜRESİ (AY)				
AİLEDE ALERJİK HASTALIK ÖYKÜSÜ				
CİLT SEMPТОMLARI	GİS SEMPТОMLARI	SOLUNUM SEMPТОMLARI	NÖROLOJİK SEMPТОMLAR	KVS SEMPТОMLARI
0. YOK 1. ATOPİK DERMATİT 2. ÜRTİKER 3. ANJİOÖDEM	0. YOK 1. VAR	0. YOK 1. VAR	0. YOK 1. VAR	0. YOK 1. VAR
ANAFİLAKSİ				
EŞLİK EDEN ALERJİK HASTALIK				
EOZİNOFİL SAYISI				
TOTAL IGE				
DPT				
YUMURTA sİGE (IMMULITE)				
YUMURTA sİGE (IMMUNOCAP)				

EK 3. TEZ DANIŞMANI DEĞİŞİKLİĞİ FORMU

Formun Tarihi ve Sayısı: 12.09.2023-210004



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü

Sayı : E-46418926-100--276862
Konu : Dr.Ömer KOÇ'un Tez Danışmanı
Değişikliği Hk.

12.09.2023

GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Asistanı Dr.Ömer KOÇ'un Tez Konusundaki Tez Danışmanı Prof.Dr. Ersoy ÇİVELEK'in, Hastanemizdeki görevinden ayrılması sebebi ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusununda onayı ile yeni Tez Danışmanı Doç.Dr.Betül KARAATMACA olarak belirlenmiş olup;
Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Aziz Ahmet SUREL
SUAM Müdürü

Ek:Dilekçe (1 Sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BS9KC40H2E* Pin Kodu :09042

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres:Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Kampüsü, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon:216 346 36 38 Faks:216 346 36 40

Web:sbu.edu.tr
Kep Adresi:sbu@hs01.kep.tr

Bilgi için: Aziz Ahmet SUREL
Unvanı: SUAM Müdürü



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.