**T.C**
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**
**TIP FAKÜLTESİ**

# BUĞDAY ALERJİSİNİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

**DR. GİZEM KARTAL**
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**
**UZMANLIK TEZİ**
**KOCAELİ**
**2025**

**T.C**
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**
**TIP FAKÜLTESİ**

# BUĞDAY ALERJİSİNİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

**DR. GİZEM KARTAL**
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. METİN AYDOĞAN**

**KOCAELİ**
**2025**

## TEŞEKKÜR

Beş yıl önce her gün aynı hayali kurarak başladığım bu yolda, çok kez düştüm, pes ettim ama buna karşılık da en güzel günlerimi, en büyük mutluluklarımı, iyi kilerimi, bu süreçte yaşayarak çocuk doktoru olmayı her şeyden çok sevip, çocukların hayatına dokunmayı her zaman kendime bir şans olarak gördüm.

Başta bu yolda, benden bilgilerini, deneyimlerini, öğütlerini esirgemeyen, eğitime olan bağlılığıyla bana örnek olan, tez hazırlama sürecimin her aşamasında benim yanımda olup beni destekleyen tez hocam Prof. Dr. Metin Aydoğan'a,

Öncelikle aralarına sonradan katıldığım ve asistanlık sürecimin iki buçuk yılını geçirdiğim Kocaeli Pediatri ailesinin bir üyesi olarak beni görüp; eğitimim süresince bana destek olup beni uzmanlık hayatıma hazırlayan çok değerli hocalarıma, yan dal uzmanlığı yapan abi ve ablalarıma, birlikte çalıştığım bütün asistan, hemşire, personel arkadaşlarıma,

Ek olarak Gazi Pediatri Anabilim Dalı'nda başladığım asistanlık sürecimde; bana bilgileri ve manevi destekleriyle yardımcı olup, hekim olma yolunda örnek olan ve aralarından ayrıldığım halde beni hala Gazi Pediatri ailesinin bir üyesi olarak gören hocalarıma,

Özellikle başarılı lider bir kadın hekim olarak ilham kaynağım olan; sevgisini, desteğini benden hiç esirgemeyen Prof. Dr. Esin Koç'a ve hem tıp hem de uzmanlık eğitim sürecimde; bilgisi ve daima yol göstericiliği ile yanımda olan Prof. Dr. Serdar Kula'ya

Beni koşulsuz seven, bana olan sabır ve inançlarıyla tüm hayatım boyunca beni destekleyen, bugün burada var olmamda en büyük payları olan canım anneme, babama, kardeşime, anne yarım teyzeme ve biricik anneanneme,

Dostluklarıyla her koşulda ve her kararımda yanımda olan canım arkadaşlarım Şilan, Milay ve Ezgi'ye,

Son olarak bana sonsuz inanan ve benim kendime inanmamı sağlayan çok değerli Prof. Dr. Önder Kavakçı'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

Besin alerjileri belirli diyet proteinlerine karşı oral, temas ya da inhalasyon yoluyla maruziyet sonucu alerjik reaksiyon semptomlarıyla karakterize bir hastalıktır. Dünyadaki çocuk popülasyonunun %4-6'sında mevcut olduğu bilinmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda besin alerjileri etkenleri olarak en sık yumurta ve inek sütü tespit edilmiş bunları sorasıyla fındık, fıstık, ceviz, mercimek, buğday ve kırmızı et takip etmiştir. Buğday proteini önemli bir diyet proteini olup dünyada en sık tüketilen tahıldır ve 11 tane alerjen protein yapıtaşı içermektedir. Önemli bir alerjik reaksiyon semptomları gösteren bir besin kaynağı olması nedeniyle Kocaeli Üniversitesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı olarak buğday alerjisinin klinik özelliklerini yaptığımız bu çalışmada göstermek istedik.

Kliniğimize besin alerjisi şüphesiyle başvuran hastalardan 18 olgunun buğday alerjisi şüphesi bulunduğu ve bu olgular ileri tetkik edildiğinde 8 tanesinde klinik olarak buğday alerjisi tanısı konulduğu retrospektif olarak bulundu. 18 olgunun alerjik reaksiyon semptomları tanı alma ve semptom gösterme yaşları, cinsiyetleri, ailede atopik hastalık öyküsü, inhaler alerjen duyarlılıkları, astım veya rinit semptomları, tekli ya da çoklu besin alerjisi varlığı, buğdaya karşı tolerans gösterme durumları ve laboratuvar bulguları retrospektif incelendi. Klinik olarak 8 hastanın 3'ünde izole buğday alerjisi olduğu tespit edildi. Buğday alerjisi olan hastaların %50 sinde anafilaksi görüldü. Buğday alerjisi tanısı mevcut olan 4 hastanın ortalama 25. ayda buğdaya karşı tolerans geliştirdiği öğrenildi. Yaptığımız çalışmada buğday alerjisinin erkek cinsiyette yaygın olduğu, anafilaksi riskinin yüksek bulunduğu, atopik dermatit alevlenmelerini tetiklediği ve semptom başlama yaşlarının 6. ayda olup ortalama 25. ayda tolerans geliştirdiği bulundu. Bu nbedenlerden dolayı uğdayın nadir görülmesine karşılık önemli bir alerjen besin olduğu ve bu konuda ülkemizde daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünüyoruz.



## ABSTRACT

Food allergies represent a type of hypersensitivity reaction to specific dietary proteins, manifesting through symptoms following oral ingestion, contact, or inhalation. The global prevalence of food allergies in the pediatric population is estimated to range from 4% to 6%. Studies conducted in our country have identified egg and cow's milk as the most common food allergens, followed by hazelnut, peanut, walnut, lentil, wheat, and red meat.

Wheat protein, an essential dietary component, is the most widely consumed grain worldwide and consists of 11 allergenic protein fractions. Given its dietary significance and the notable prevalence of allergic reactions, the Division of Pediatric Allergy and Immunology at Kocaeli University conducted a study to investigate the clinical characteristics and natural history of wheat allergy.

Among patients presenting to our clinic with suspected food allergies, 18 were evaluated for potential wheat allergy, and 8 were clinically diagnosed. A retrospective analysis was performed on these 18 patients, assessing various parameters, including the presence of allergic reaction symptoms,

age at diagnosis and symptom onset, gender, family history of atopic diseases, sensitization to inhalant allergens, asthma or rhinitis symptoms, presence of single or multiple food allergies, wheat tolerance, and laboratory findings. Clinical evaluation confirmed wheat allergy in 3 out of 8 patients. Anaphylaxis was observed in 50% of wheat allergy cases.

It was observed that four patients diagnosed with wheat allergy developed tolerance to wheat at a mean age of 25 months. Our study found that wheat allergy was more prevalent in male patients, carried a high risk of anaphylaxis, triggered exacerbations of atopic dermatitis, and typically presented with symptoms around the 6th month of life, with tolerance developing at an average of 25 months. Although wheat allergy is relatively rare, it remains a significant allergenic food, highlighting the need for further research on this subject in our country.

**İÇİNDEKİLER**

1. GİRİŞ ve AMAÇ
2. GENEL BİLGİLER
2.1. Besin Alerjisi Tanımı
2.2. Tarihçe
2.3. Epidemiyoloji
2.4. Risk Faktörleri
2.4.1. Atopi
2.4.2. Genetik yatkınlık
2.4.3. Çevresel faktörler
2.4.3.1. Sezaryenle doğum
2.4.3.2. Prematürite
2.4.3.3. Anne sütü ve formül mama
2.4.3.4. Multivitamin kullanımı
2.4.3.5. Sigara maruziyeti
2.5. IgE Aracılı Besin Alerjileri
2.6. Besin Alerjilerinin Klinik Semptomları
2.6.1. Cilt belirtileri
2.6.2 Solunum sistemi belirtileri
2.6.3 Gastrointestinal semptomlar
2.6.3.1 IgE aracılı gastrointestinal semptomlar
2.6.3.1.1 Erken hipersensitivite reaksiyonları
2.6.3.1.2 Oral alerji sendromu
2.6.3.2 Hem IgE/ hem IgE aracılı olmayan gastrointestinal semptomlar
2.6.3.3 IgE aracılı olmayan gastrointestinal semptomlar
2.6.4. Kardiyovasküler sistem
2.6.5 Anafilaksi
2.6.5.1. Besine bağlı egzersiz ilişkili anafilaksi
2.7 Tanı testleri:
2.7.1 Total IgE düzeyi:
2.7.2 Alerjen spesifik serum IgE düzeyi:
2.7.3 Deri delme testi:
2.7.5 Oral provakasyon testi:
2.8. Buğday proteini ilişkili besin alerjisi

3. GEREÇ VE YÖNTEM
3.1. Çalışma grubu
3.2. Çalışma tasarımı
3.3. Oral provokasyan testi
3.3. Oral provokasyan testi
3.5. Deri delme testi
3.6.İstatistiksel analiz
4. BULGULAR
5.TARTIŞMA
6. SONUÇLAR
7. KAYNAKLAR

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AD Atopik dermatit
BPE Besin proteini ilişkili enteropati
BPIAP Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit
BPIES Besin proteini ilişkili enterokolit sendrom
CD Cluster of differentiation
DPT Deri prik testi
FCεR Fragment constant epsilon receptor

FDEIA Egzersiz ile ilişkili besin anafilaksisi

FPIES Besin proteini ilişkili enterokolit sendrom

GİS Gastrointestinal sistem
HLA İnsan lökosit antijeni
Ig İmmünoglubulin
IL İnterlökin
LTP Lipid transfer protein
OPT Oral provokasyon testi
spIgE Spesifik immünoglobulin E
Th T yardımcı hücre
tIgE Total serum immünoglobulin E
TLP Taumatin benzeri protein

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Besin alerjileri, belirli diyet proteinlerine karşı maruziyet sonucu tekrarlayan semptomlarla karakterize bir hastalıktır. Dünyadaki çocuk popülasyonunun %4-6'sında besin alerjisi mevcut olduğu bildirilmiştir. Hayatın ilk 5 yılında besin alerjisi sık görülmekte olup 3 yaş altı tüm çocukların yaklaşık %6'sında besin alerjisi görülmektedir.

Alerjik reaksiyona neden olan besinler coğrafya, kültür, ırklara göre farklılık göstermekte olup ülkemizde yapılan çalışmalarda IgE aracılı besin alerjisi besin alerjisi tanısı alan çocuklarda en sık inek sütü, tavuk yumurtası ve kabuklu kuruyemişler etken olarak saptanmıştır. Bu hastalar polikliniğe akut ürtiker kliniği ile başvurmuş olup 1 yaşından önceki olgularda inek sütü ve tavuk yumurtası 1 yaşından sonraki olgularda ise yer fıstığı, ceviz ve fındık etken olarak ön planda bulunmuş bunları sırasıyla susam ve buğday takip etmiştir.

Besin alerjilerinde klinik özellikler altta yatan immün mekanizmaya göre gerçekleşir. IgE aracılı besin alerjileri alerjene maruziyet sonrası tipik olarak dakikalar ile ilk 2 saat içerisinde ortaya çıkan anafilaksi gibi ciddi klinik durumlar da dahil çeşitli reaksiyonlar ile kendisini gösterir. IgE aracılı olmayan besin reaksiyonları alerjen maruziyetinden birkaç saat veya günler içinde ortaya çıkar ve başlıca gastrointestinal sistem semptomları ile kendisini gösterir. Mikst besin alerjilerinde ise semptomlar genellikle 6-48 saat içerisinde ortaya çıkar ve klinik her iki mekanizmanın ortak sonucudur.

Buğday alerjisi, genellikle IgE aracılı mekanizma ile oluşur. Semptomlar yaşa göre değişir. Küçük yaştaki çocuklarda kusma, ishal, karın ağrısı gibi gastroenterolojik semptomlar görülür. Vakaların yarısında eritem, anjiyoödem, pruritus, atopik dermatit ortaya çıkar.
Besine bağlı egzersiz kaynaklı anafilaksi (FDEIA), buğday tüketiminden saatler sonra fiziksel egzersiz sırasında ortaya çıkar. Mesleki rinit ve astım (fırıncı astımı) buğday ve tahıl unlarının inhalasyonu sonucu oluşur. Kontakt ürtiker ise kozmetiklerin içerisindeki buğday proteinlerine karşı ortaya çıkan nadir bir kliniktir. Bebeklerde, buğday tüketiminden sonra saatler içerisinde gerçekleşen şiddetli kusma, ishal, genel durum düşkünlüğü buğday proteini kaynaklı enterokolit sendromu olup IgE aracılı olmayan bir reaksiyondur. Buğday besin proteinine karşı alerjik reaksiyonlar çocuklarda çeşitli klinik prezentasyonlar göstermekte olup buğday ülkemizde yaygın olarak tüketilen bir besindir. Ancak buğday proteinine karşı duyarlanma ve alerjik reaksiyonlara yönelik yapılan çalışmalar ve veriler yeterli değildir. İleri inceleme ve çalışmalara gereksinim mevcuttur.

Bu nedenle bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniğinde 2018-2024 yılları arasında kliniğimize başvuran hastalar arasında buğday spesifik IgE pozitif tespit edilip, buğday alerjisi tanısı alan, takip ve tedavisi yapılan hastaların demografik özellikleri, klinik prezentasyonları, eşlik eden atopi mevcutluğu, aile öyküsü ve tanıya yönelik yapılan testlerin analizi ile hastaların prognozu retrospektif araştırılmış, çocukluk çağında buğday alerjisi klinik özelliklerinin ve doğal seyrinin ortaya konması tarafımızca amaçlanmıştır.

# 2.GENEL BİLGİLER

## 2.1 Tanım

Besin, pişirilmiş, fermente ya da çiğ olarak insanın tüketimi için hazırlanmış herhangi bir maddedir. Sıvı gıdalar, sakızlar, şekerlemeler, besin katkı içerikleri ve besin takviyeleri de bu grubun içine girer. İlaçlar, tütünler, dudak için kullanılan kozmetik maddeler bu gruba dahil değildir. Besin katkılarını yutma, temas veya inhalasyon sonucu vücutta ortaya çıkan beklenmeyen yanıtlar anormal besin reaksiyonlarıdır. (1)

Besin maddelerine karşı istenmeyen reaksiyonlar immünolojik ya da immünolojik olmayan mekanizmalara göre gelişir. Bu iki mekanizmanın ayrımını yapmak oldukça önemlidir. Toplumun %20-30'u besin alerjisi şüphesiyle kliniklere başvururken, besin alerjisi oranı yetişkinlerde %3-4 çocuklarda ise %6-8 oranındadır. Besin alerjisi besinlerin maruziyeti sonucunda immünolojik mekanizmalarla ortaya çıkan istenmeyen reaksiyonlardır. İmmünolojik olmayan besin reaksiyonlarında ise laktaz eksikliğine bağlı laktoz intoleransı, karbonhidrat emilim bozuklukları, bozulmuş balıklardan salgılanan toksinlere bağlı mide krampları, mide bulantısı, ürtiker, kusma, ishal gibi semptomlar, mantar toksinleriyle zehirlenme ve anoreksiya nervoza ya da besin fobisi gibi psikolojik hastalıklara bağlı gelişen besin alımı sonrası mide bulantıları ve kusmaları yer alır. (2)

Alerji; vücuda yabancı olan inorganik veya organik maddelerin oral yolla alınması, solunması, deriden temas ile maruziyeti sonucu vücudun savunma mekanizmasının aşırı reaksiyon göstermesi ile ortaya çıkar. Besin alerjisi, gıdaların maruziyeti sonucunda besin proteinlerine karşı immünolojik reaksiyon ile ortaya çıkan hastalık durumlarıdır. Besin alerjileri çocuklarda daha sık gözükmekle birlikte her yaşta gelişebilir. Belirtiler kişiden kişiye değişir. Bu klinik özellikler altta yatan immün mekanizmaya göre gerçekleşir. Besin alerjisi reaksiyonları; organizmanın savunma sisteminin bir parçası olan immunoglobulin E (IgE), T hücreleri (IgE aracılı olmayan) veya hem IgE aracılı hem de hücre aracılı olan mikst reaksiyonlarından oluşabilir. IgE aracılı besin alerjilerine akut ürtiker ve oral alerji sendorumu, IgE aracılı olmayan besin alerji reaksiyonlarına besin protein bağlı enterokolit sendromu (FPIES), besin protein ilişkili enteropati, çölyak hastalığı, mikst tip reaksiyonlara ise atopik dermatit verilebilir. (3)

## 2.2. Tarihçe

Besin ilişkili istenmeyen reaksiyonlar ilk olarak M.Ö. 100. yılda Lucretus tarafından fark edilmiştir. 2000 yıldan daha uzun süredir ise besin alerjileri konusunda araştırmalar yapılmaktadır. Bu konuda ilk adım 2000 yıl önce Hipokrat tarafından inek sütüne karşı anormal reaksiyonların olduğu tespit edilmesiyle başlamıştır.

Avusturyalı tıp profesörü Clemens von Pirquet 1906 yılında ilk kez alerji terimini kullanmış ve bağışıklık sisteminin aşırı tepkisi olarak tanımlamıştır. Bununla birlikte besin alerjileri de daha detaylı olarak incelenmeye başlanmıştır. (4)

1921 yılında Prausnitz ve Kustner ilk kez balık alerjisi reaksiyonunu tanımlamıştır. (5) 1950'lerden sonra, besin alerjilerinin daha fazla fark edilmiş ve alerjik reaksiyonların sayısının arttığı gözlemlenmiştir. 1980'lerden sonra ise besin alerjilerinin tanı yöntemleri geliştirilmiş ve alerjik reaksiyonların mekanizmaları üzerinde araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. (6)

## 2.3. Epidemiyoloji

Besin alerjisi sıklığı farklı toplumlarda etnik, beslenme alışkanlıkları, kültürel farklılıklardan kaynaklı değişiklik gösterir. Yapılan birçok çalışmada ailelerin sıklıkta besin alerjisi şüphesiyle kliniklere başvurduğu ancak ileri tetkik ve incelemede gerçekte çocuk popülasyonunun %4-6'sında besin alerjisi mevcut olduğu bildirilmiştir. Hayatın ilk 5 yılında besin alerjisi sık görülmekte olup 3 yaş altı tüm çocukların yaklaşık %6'sında besin alerjisi görülmektedir. Yaş grupları karşılaştırıldığında besin alerjilerinin pediatrik popülasyonda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. (7)

Besin alerjisi, Amerika ve Avrupa'da anafilaksi nedenli başvuruların en sık nedenidir. ABD'de her yıl besin alerjisi nedenleri yaklaşık 30.000 anafilaktik reaksiyon, 2000 hastaneye yatış ve 200 ölüm gerçekleşmektedir. (8)

Ağır atopik dermatit tanılı hastaların %10-30 civarında etyolojide besin alerjisi bulunmaktadır. Eozinofilik özofajitin %90'dan fazlasının nedeni ise yine besin alerjisidir. (9) Rona ve arkadaşları tarafından yapılan 51 yayının meta-analizini içeren çalışmasını incelendiğinde süt, yumurta, fıstık, balık ve kabuklu deniz ürünleriyle yetişkinler ve çocukların %12 ve %13 oranında herhangi bir besin alerjisi semptom ile hastane başvurusu tespit etmiş. İleri testlerle incelendiğinde %3 oranında gerçek bir gıda alerjisi görülmüş. İncelenen bu çalışma verilerinde hastaların gıda alerjisi ile aşırı başvurusu olduğu ve gerçek tanı için detaylı incelemenin gerekliliği belirtilmiştir. (10) Zuidmeer ve arkadaşları tarafından 33 yayında meyve ve sebze, fıstık dışı baklagiller, ağaç yemişleri, buğday ve soya alerjileri incelenmiş ve süt, yumurta, fıstık, balık ve kabuklu deniz ürünlerinden çok daha düşük olduğu saptanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda nüfusta fıstık alerjisinin görülme sıklığı yaklaşık %0,6'da bulunmuştur. Fransa, Almanya, İsrail, İsveç ve Birleşik Krallık'ta ise fıstık alerjisinin sıklığı %0,06 ile %5,9 arasındadır. (11)

Deniz ürünü alerjilerinde çocuklarda yetişkinlere oranla sıklık daha düşük olup oran nüfusun %0,6'sına karşılık %2,8'dir. (12) Danimarka'da yapılan bir kohort araştırmasında inek sütü alerjisi yaygınlığı %2.2 olarak saptanmış olup, bu vakaların %54'ünün IgE aracılı; %46'sının ise IgE aracılı olmayan reaksiyonlarla ortaya çıktığı görülmüştür. Norveç'te yapılan bir kohort çalışmasında ise yumurta alerjisi sıklığı %1.6 olarak belirtilmiştir. Bu alerjilerin çoğunda IgE aracılı mekanizmalar sorumlu tutulmuştur. (13)

Ülkemizde Aydoğan ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli araştırmada ülkemizde besin alerjileri ile ilişkili anafilaksi olgularında besin etkenleri arasında en yaygın olarak inek sütü, tavuk yumurtası ve kabuklu kuruyemişler saptanmıştır. Bu hastalar polikliniğe akut ürtiker kliniği ile başvurmuş olup 1 yaşından önceki olgularda inek sütü ve tavuk yumurtası 1 yaşından sonraki olgularda ise yer fıstığı ceviz ve fındık etken olarak ön planda bulunmuş bunları sırasıyla susam ve buğday takip etmiştir. (14) 2002 ve 2009 yılları arasında ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada ise besin alerjisi tanısı alan çocuk popülasyonunda en sık yumurta (%57.8) ve inek sütü (%55.9) etken olarak saptanmış olup . Bu alerjileri sırasıyla fındık (%21.9), yer fıstığı (%11.7), ceviz (%7.6), mercimek (%7), buğday (%5.7) ve kırmızı et (%5.7) takip etmiştir. (15)
Ülkemizde yapılan çalışmalarda buğday alerjisi süt, yumurta, ağaç yemişleri alerjisinden daha az sıklıkta olduğu tespit edilmiştir (14,15) Uluslararası verilerde ise, bitkisel protein alerjisi ile ilgili yapılan 250.000'den fazla çocuk ve yetişkin hastanın verisinin incelendiği sistematik bir çalışmada buğday protein alerjisinin sıklığı %1 altında tespit edilmiş olup, buğdaya karşı spesifik IgE duyarlanması %3,6 bulunmuştur. (11)

Stockholm'da 4 yaş grubundaki 2336 çocuk arasında yapılan araştırmada bu oran %4 olarak tespit edilmiştir. (16) Finlandiya'da yapılan bir araştırmada buğday alerjisi genellikle çoklu gıda alerjisi olan çocuklarda görülmüştür. Sıklık oranı yaşa ve bölgeye bağlı olarak değişmektedir. Finlandiya'da bu oran 1-4 yaş grubunda %0,9 tespit edilmiştir. (17)

## 2.4 Risk Faktörleri

### 2.4.1 Atopi

Atopik fenotipi bulunan, total serum IgE düzeyleri ve serum eozinofil sayıları yüksek olan hastaların çoğunda IgE aracılı besin alerjisi tanısı saptanmıştır. Atopiye sahip bu bireylerde genel popülasyona kıyasla besin alerjisinin ortaya çıkma ve atopik dermatit, alerjik rinit, astım, anafilaksi geçirme riskinin yüksek olduğu görülmüştür. (15)

### 2.4.2 Genetik yatkınlık

Astım egzema ve besin alerjisi gibi atopik hastalıklara yatkınlık oluşturan genetik faktörler bulunmaktadır. Aile öyküsünde veya ikiz eşinde atopi öyküsü bulunan bireylerde atopik hastalıkların bulunma riskinde artış olduğu görülmüştür. (18) Sicherer ve arkadaşlarının fıstık alerjisi konusunda yaptığı derlemede monozigotik ikizler arasında ikiz kardeşinde fıstık alerjisi bulunan çoçuklarda fıstık alerjisi bulunma ihtimalinin %64 olduğu tespit edilmiştir. (19)

Yapılan birçok çalışmada atopi gelişimindeki IgE üretiminin genetik faktörlere bağlı olduğu gösterilmiştir. Blanco ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada belirli HLA alelleri ile lateks-besin alerjisi arasında genetik bir bağlam bulunduğu ve bu alellerin DQB1 0201, DRB1 0301 ve DRB1 0901 olduğu belirtilmiştir. (20) Diğer bir çalışmada CD14 genindeki polimorfizmin besin alerjisi ile ilgisi olduğu belirtilmiştir. Yapılan bu çalışmada besin alerjisi olan hastaların, alerjisi bulunmayan kontrol gruplarına göre 5 kat daha fazla TT genotipini bulundurduğu tespit edilmiştir. (21) Japonyadaki bir araştırmada IL10 gen polimorfizminin gıda alerjisiyle bağlantılı olduğu bulunmuştur. Diğer bir araştırmada ise IL13 gen polimorfizminin gıda alerjisiyle ilgisi görülmüştür. (22)

### 2.4.3 Çevresel faktörler

Besin alerjisi bulunma durumu bireydeki prenatal ve postnatal olmak üzere çevresel faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Annenin gebelikte uyguladığı diyet, doğum şekli, anne sütü alma süresi, ev içinde alerjenle karşılaşma, sigara dumanı maruziyeti bireydeki alerjik hastalıklara yatkınlıkları etkilemektedir.

#### 2.4.3.1 Sezaryenle doğum

Sezaryen ile doğan çocuklarla vajinal doğum ile doğan çocuklar karşılaştırıldığında besin alerjenlerine duyarlanmasının oranları %17'ye karşılık %9 olarak bulunmuştur. Sezaryen yoluyla doğan bebeklerde Th2 lenfositlerinde artış mevcutken, vajinal doğum ile doğan bebeklerde Th1 lenfosit hücrelerinin gelişimi daha ön plandadır. Vajinal yol ile doğum esnasında annenin doğum kanal florasıyla temas etmek de çocuklar için alerjik hastalıklara karşı koruyucu faktördür. (23)

#### 2.4.3.2. Prematürite

Miadından erken doğan bebeklerde intestinal geçirgenlik artışı mevcuttur. Bu durum bağırsak membranın henüz olgunlaşmasını tamamlamamasına bağlıdır ve sonuç olarak besin alerjen geçirgenliğini de artırır. Bu araştırmaların sonucuna göre erken doğan bebeklerde dolaylı olarak IgE aracılı besin alerjisi sıklığının arttığı düşünülmektedir. (24)

#### 2.4.3.3. Anne sütü ve formül mama

Anne sütü ile beslenen bebeklerle inek sütü proteini içeren formül mamalarla beslenen bebekler karşılaştırıldığında, formül mama ile beslenen bebeklerde atopik dermatit, astım, besin alerjisi gibi hastalıklara karşı riskin daha yüksek olduğu görülmüştür. (25) Anne sütü yoluyla salgısal IgA'nın anneden bebeğe geçişi, bebeği inek sütü alerjisine karşı koruduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. (26) Anne sütündeki yüksek CD14 miktarının bebekte Th1 üretimini desteklediği ve bunun da alerjik hastalıklara karşı koruyuculuğu artırdığı bilinmektedir. (27)

#### 2.4.3.4. Multivitamin kullanımı

Son yıllarda çocuklarda diyette multivitamin kullanımında artış olduğu ve bu oranın Amerika Birleşik Devletleri'nde %50 oranına kadar çıktığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda diyetteki multivitamin alımının besin alerjisi ve astım riskini artırdığı ortaya konmuştur. (28)

#### 2.4.3.5. Sigara maruziyeti

Sigara dumanı maruziyeti alerjik hastalık riskini artırmaktadır. Bu hastaların astım ve bronşiolit hastalıklarına yakalanma riskinin arttığı yapılan çalışmalar sonucunda kanıtlanmıştır. Sigara maruziyetinin besin alerjisi ile ilişkisi bilinmemekle birlikte Kulig ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hayatın ilk 3 yılındaki sigara maruziyetinin besin alerjilelerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir. (29)

## 2.5. IgE aracılı besin alerjileri

IgE aracılı besin alerjisi, vücut besin proteini ile karşılaştıktan sonra immün sistemin cevabıyla birlikte mast ve bazofil hücrelerin salgılanmasıyla hedef hücrelerdeki Fc reseptörlerine IgE bağlanması ile gerçekleşir. Bu bağlanma sonucu T helper 2 yanıtı oluşur. Bu yanıt sonucunda hızlıca histamin salgılanması meydana gelir. (3)

IgE aracılı besin alerji reaksiyonlarında, besin proteinine karşılık IgE antikoları oluşumu sonrası tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişir. Bu hastalarda dolaşımda bulunan IgE antikorları besin proteini bağırsak epitel duvarını geçtiğinde IgE antikorları besin proteinine bağlanmasıyla birkaç dakika içinde semptomlar başlar. IgE aracılı besin alerjilerinin semptomları hızlı başlamakla birlikte ölüme kadar sonuçlanabilir. (30)

IgE aracılı besin alerjisi, besin proteinine maruziyet sonrası tipik olarak dakikalar ile ilk 2 saat içerisinde ortaya çıkar ve hızlıca ilerler. Cilt, solunum yolu, gastrointestinal, kardiyovasküler ve nörolojik semptomlar meydana gelebilir. (31)

| **IgE aracılı besin alerjileri** |
|---|
| Ürtiker |
| Erken gastroinstestinal hipersensitivite reaksiyonları |
| Polen ilişkili besin alerji sendromu |
| Anafilaksi |
| Besin ilişkili gecikmiş tip anafilaksi |
| Egzersiz ile indüklenen besin alerjisi |

Tablo1: IgE aracılı besin reaksiyonları (7)

## 2.6. Besin alerjilerinin klinik semptomları

### 2.6.1. Cilt belirtileri

Döküntü, pruritus(kaşıntı), eritem ve anjiyoödem meydana gelebilir. Ürtiker genellikle basmakla solan, kaşıntılı, etrafi eritemli sınırlı dermal ödemle karakterizedir. Besinin hemen alınmasından sonra ortaya çıkar ve saatlerce devam edebilir. Antihistaminik kullanımı semptomu azaltabilir. Anjiyoödem, yüz, dudak ve göz kapağının şişmesi olarak tanımlanır. Kaşıntı IgE aracılı besin alerjilerinin cilt bulgularına eşlik eden önemli bir semptomdur. (32) Cilt bulguları IgE aracılı besin alerjilerinin en sık görülen bulgularıdır. Cilt bulguları akut olarak ortaya çıkar ancak %2 oranında kronik ürtiker olarak da semptom verebilir. (33)

Bir başka besin alerjisi ilişkili atopik dermatit hem IgE hem de hücre ilişkili reaksiyonlarla meydana gelir. Yapılan araştırmalara göre orta-ağır atopik dermatit hastası bebeklerin %35 civarında IgE besin alerjisi eşlik edebilir. IgE aracılı olmayan geç tip atopik dermatit alevlenme belirtileri T helper hücrelerinin etkisiyle meydana gelen gecikmiş besin alerjisiyle ilgilidir. Alerjen besinler maruziyet sonrası 6-48 saat sonra oluşur. Atopik dermatit hastalarında akut gelişen reaksiyondan Th2, uzun süreli kronik reaksiyonlardan ise Th1, Th17 ve Th22 sorumludur. (34) En yaygın görülen atopik dermatit hastası vakaların altta yatan IgE aracılı alerjen besin ise yapılan çalışmalara göre süt ve yumurtadır. (35)

### 2.6.2 Solunum sistemi belirtileri

IgE aracılı besin alerjilerinde üst ve alt solunum yolları semptomları meydana gelebilir ve akut başlangıç ile ortaya çıkar. Hafif vakalarda burun çekme, burun kaşıntısı, orta veya ağır vakalarda ise rinore, burun tıkanıklığı görülebilir. Üst solunum yolu semptomlarına göz kaşıntısı, göz yaşarması veya gözde şişlik, periorbital ödem eşlik edebilir. (31)

Solunum yolu semptomlarından hırıltı en sık semptomdur. Besin protein inhalasyonu ile birlikte astım alevlenmesi ortaya çıkabilir. Hafif şiddetli vaka semptomlarında geniz temizleme hareketi, öksürük, orta şiddetli vakalarda kuru öksürük ve ses kısıklığı görülür. En şiddetli semptom hava yolunun tam tıkanıklığı ile oluşan stridordur. (31)

Alerjen maddenin inhalasyon yolu ile solunması sonucu erişkin grupta fırıncı astımı gibi meslek hastalığı ortaya çıkar. Alerjen madde maruziyetinin hem IgE hem de hücre aracılı mekanizmalarla astım hastalığı için risk faktörüdür. (36)

### 2.6.3 Gastrointestinal semptomlar

#### 2.6.3.1 IgE aracılı gastrointestinal semptomlar

##### 2.6.3.1.1 Erken hipersensitivite reaksiyonları

Mide bulantısı, karın ağrısı, kusma, ishal gastrointestinal semptomlar arasında yer alır. Ağır vakalarda 3'ten fazla kusma veya ishal atağı gözükür. Semptomlar aniden başlar 4 saatten uzun sürmez. (37)

##### 2.6.3.1.2 Oral alerji sendromu (Polen besin alerjisi)

Atopik yatkınlığı olan bireylerde bitkisel besinlere yönelik ortaya çıkan IgE aracılı Tip 1 hipersensitivite reaksiyonlarına oral alerji sendromu/polen-besin alerji sendromu denir. Altta yatan mekanizma besin proteinine yönelik alerji değil inhaler alerjen ile gösterilen antijenik benzerlik sonucu alınan besin sonrası ortaya çıkan çapraz reaksiyondur. Semptomlar besin alımı sonrası dakikalar veya saatler içinde ortaya çıkıp çoğunlukla hafif klinik gösterirler. Pişmiş olan besinlerle ise semptom vermeyebilirler. Genellikle semptomlar yüz bölgesinde kızarıklık burun tıkanıklığı akıntı, kaşıntı, göz kızarıklığı ve yaşarması şeklindedir. (38)

#### 2.6.3.2 Hem IgE/ hem IgE aracılı olmayan gastrointestinal semptomlar

Alerjik eozinofilik özofajit ve allerjik eozinofilik gastroenterit hem IgE hem de hücre aracılı mekanizmalarla meydana gelir. Özefagus, mide, bağırsak duvarlarında eozinofil infiltrasyonu artışı, bazal hücre hiperplazisi ve periferik kanda eozinofiliden klinik tablodur. (39)

Patogenezinde IL-5'in önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Genç erkek popülasyonunda sıktır. Yutma zorluğu, bulantı hissi, kusma, pirozis, gelişim geriliği, gastroözefageal reflü hastalıklarına benzer semptomlarla karakterizedir. Tedavide ilk olarak eliminasyon diyeti yapılır. 4-12 hafta içinde yanıt alınması beklenir. (40)

Alerjik eozinofilik gastroenterit ise yine çoğunlukla genç erişkin popülasyonda görülmektedir. Karın ağrısı, kusma, ishal, gastrointestinal kanama, protein kaybettiren enteropati, demir eksikliği anemisi, kilo kaybı gibi klinik spektruma sahiptir. (41)

#### 2.6.3.3 IgE aracılı olmayan gastrointestinal semptomlar

Besin proteini ilişkili enterokolit sendrom (BPIES), besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP) ve besin proteini ilişkili enteropati (BPE) IgE aracılı olmayan gastrointestinal hastalıklar grubuna girer.

BPIES genellikle bebeklik döneminde ek gıda ile beslenen 6-9 aylık infantlarda gözükür. Ancak daha geç dönemde de görüldüğü vakalar olmuştur. Diyet ile 1-3 hafta içinde klinik iyileşme görülür. BPIES, hastalığın belirtileri besin alımının ardından 1-3 saat sonra sıklıkla fışkırır tarzda kusma ve daha az ishal ile ortaya çıkar. (42)

Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP) anne sütünden bebeğe geçen besin proteinleri ile ilişkili yaşamın ilk aylarında ortaya çıkan ve bağırsak epitel yüzeyinde eozinofil infiltrasyonu ve ödem yapmasıyla meydana gelir. Klinikte gaitada çizgi şeklinde kan görülmesi şikayeti mevcuttur. Tedavide ilk olarak anneye diyet eliminasyonu yaptırılır. (43)

Besin proteini ilişkili enteropati (BPE) yaşamın ilk aylarında ishal ve yetersiz kilo alımı ile gözükür. Bu hastalarında histopatolojisinde villöz atrofi eozinofil ve mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttur. Bu hastalarda da diyet eliminasyonu yapılır ve 1-3 hafta içinde klinik iyileşme görülür. (44)

### 2.6.4. Kardiyovasküler sistem

Baş dönmesi, taşikardi, hipotansiyon, senkop, bilinç kaybı ve ölüm görülebilir. Bu semptomlar IgE aracılı besin alerjilerinin en şiddetli reaksiyon belirtileridir. Çoğunlukla solunum ve cilt tutulmalarına eşlik eder. (37)

### 2.6.5 Anafilaksi

Anafilaksi akut başlangıçlı olup cilt mukozal doku veya her ikisine birden solunum yetmezliği veya hipotansiyonun eşlik etmesi ya da belirli bir alerjene maruziyet sonrası cilt, mukoza tutululumu, solunum zorluğu, hipotansiyon veya gastrointestinal semptomlardan 2 veya daha fazlasının eşlik etmesidir. (31)

Besin ilişkili anafilaksi gelişimi çocukluk çağında %6-8 oranındadır. IgE aracılı besin alerjisi reaksiyonlarında çocukluk çağında en sık etken inek sütü, tavuk yumurtası ve fıstık iken yetişkin yaşlarda fıstık ve deniz ürünleri olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Anafilaksi semptomlarından ürtiker ve kusma çoğunlukla bebeklerde, hışıltı ve stridor ise okul öncesi çocuklarda daha yaygın görülmektedir. (45)

#### 2.6.5.1. Besine bağlı egzersiz ilişkili anafilaksi

Besine bağlı egzersiz ilişkili anafilaksi besin maruziyeti sonrası 2-4 saat sonra yapılan egzersiz ile meydana gelen anafilaksi durumudur. Hasta egzersiz yapmaz ise besin maruziyeti olmuş olsa bile reaksiyon gerçekleşmeyebilir. Egzersiz ilişkili anafilakside alerjen etkeni olarak buğdayda bulunan omega-5-gliadin proteinin ilişkisi olduğu düşünülmektedir. (46)

## 2.7 Tanı testleri

### 2.7.1 Total IgE düzeyi

Total IgE atopik hastalıklarda serum düzeyinde artmakla birlikte besin alerjilerinde sensitivite ve spesifisitesi düşüktür. (47) Rutin olarak kullanımı önerilmez. (1)

### 2.7.2 Alerjen spesifik serum IgE düzeyi

Spesifik IgE düzeyi çocuk popülasyonunda besin alerjisi tanısında faydalı olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Testin negatif olması besin alerjisini dışlamak için yararlı olmakla birlikte pozitif olması durumunda besin yükleme testi ile doğrulamak gerekmektedir. Alerjene karşı spesifik IgE antikor değerinin 0.35 kU/L ve üzerinde ise sonuç anlamlıdır. Bu düzeyin yüksek olması besin alerjisi görülme ihtimalini artırır. Klinik reaksiyonun şiddeti düzeyin yüksek ya da düşük olmasından bağımsızdır. Serumda spesifik IgE değerinin deri delme testine göre sensitivitesi daha düşüktür. Yapılan bir çalışmada besin spesifik IgE'si pozitif saptanan hastaların oral gıda provokasyon testi ile yapılan ileri incelemede hastaların %40'ında besin alerjisi olduğu görülmüştür. (48) Şiddetli atopik dermatiti bulunan deri delme testine uygun deri bölgesi bulunmayan antihistaminik veya steroid kullanma hikayesi bulunan bu nedenlerle de deri delme testi yapılamayan hastalarda birinci tercih spesifik IgE düzeyi serumda bakılabilir. (47,49)

### 2.7.3 Deri delme testi

Deri delme testi (DPT) IgE aracılı alerjik reaksiyon için en yaygın kullanılan birincil test yöntemidir. Yan etki riski çok düşüktür. Deri delme testi ön kol iç yüze ya da sırt bölgesine yapılır. Şüpheli alerjen besine lanset batırıldıktan sonra deriye küçük prik olacak şekilde lanset batırılır. Derideki mast hücrelerinde spesifik IgE bulunma durumunda alerjen madde spesifik IgE'ye bağlanarak mast hücrelerinden histamin, triptaz, substans P gibi mediatörlerin salgılanmasına yol açar. Bu aracı maddeler, öncelikli olarak histamin, derideki lokal kan akımını, damar geçirgenliğini artırır. Deride kabarıklık, kızarıklık, kaşıntı oluşmasına yol açar. (50)

### 2.7.5 Oral provakasyon testi:

Oral provakasyon testi (OPT) besin alerjisi tanısında altın standarttır. Şüpheli alerjen besinin bir süre alımı kesildikten sonra acil durum ekipmanlarının hazırlanması ve sağlık çalışanlarının gözetimi altında besin alımı hastanede gerçekleştilir. Hasta son doz verildikten 2 saat sonra bir semptom geliştirmezse hastaneden taburcu edilebilir. Hastada ürtiker, hışıltı, nefes darlığı, öksürük, mide bulantısı, mide krampı, kusma, ishal gibi semptomlar gelişirse hekime haber verilmeli, hekimin kararı doğrultusunda antihistaminik, beta agonist, steroid ve adrenalin tedavisi uygulanmalıdır. Hastada anafilaksi semptomları gelişmesi durumunda hastanede bir gece boyunca gözlem önerilmektedir. (51)

## 2.8. Buğday proteini ilişkili besin alerjisi

Triticum aestivum yani ekmek buğdayı dünyanın neredeyse her yerinde ve her iklimde üretilmesi çok kolay ve verimliliği çok yüksek tüm dünyada en yaygın yetiştirilen tahıl ürünüdür. Yüksek besin değerine sahip olması nedeniyle çok önemli bir diyet proteinidir. (52) Buğday proteini tuzda çözünüp çözünmemelerine göre iki gruba ayrılır. Tuzda çözünebilen globülinler ve su/tuzda çözünebilen albüminler buğday proteininin %20'sidir. Bu alt grup proteinler lipit taşıyıcı proteinler ve amilaz-tripsin yapılarını da içermektedir. (53) Su ve tuzda çözünmeyen grubu glutenler oluşturur. Glutenler de gliadin ve gluteninden oluşmaktadır. Bu grup ise buğday proteinin %80'lik büyük kısmını oluştur. %80'lik kısmın yarısını da glüten oluşturmaktadır. (54) Gluteninler yüksek ve düşük moleküler ağırlıklı asit bazda çözünen proteinlerdir. Gliadinler a/b, g ve v-gliadinler olarak sınıflandırılır, içeriği glutaminden zengindir. (55)

11 çeşit buğday unu alerjen proteini bulunmaktadır. Bunlar aşağıdaki tablo 2'de listelenmiştir.

| Alerjen proteinleri | Alerjen kodları |
|---|---|
| α-purothionin | Tri a 37 |
| α-amilaz/tripsin inhibitörü | Tri a 28 and Tri a 29.01 |
| Peroksidaz | Tri a Bd36 kd |
| Thioredoksin | Tri a 25 |
| Lipit protein transferi | Tri a 14 |
| Serine proteinaz inhibitorü | Tri a 29 |
| Thaumatin benzeri protein (TLP) | |
| Gliadin | ω-5-gliadin |
| Thiol redüktaz | Tri a 27 |
| 1-cys-peroksiredoksin | Tri a 32 |
| Serin proteaz benzeri inhibitor | Tri a 39 |

Tablo2: Buğday unu alerjen proteinleri (56)

Yaygın olarak kullanılan buğday diyet proteini hem IgE aracılı hem de IgE aracılı olmayan besin alerjilerinden de sorumludur. IgE aracılı besin alerjisinde sorumlu olan mekanizma Th2 hücrelerinin aşırı salınımı sonucu interlökin 4,13 ve 5 ile birlikte T helper 2 hücrelerinin yarattığı inflamasyon ile birlikte B hücrelerinden IgE salınımıdır. IgE aracılı olmayan besin alerjilerinde ise T hücreleri ve eozinofillerin yarattığı kronik inflamasyon sonucu besin alerjisi meydana gelir. (56)
IgE aracılı buğday alerjisi buğday ununun oral yolla alınması, solunması ve teması yoluyla oluşmaktadır. Buğday proteini alerjenleriyle maruziyet sonrası besin alerjisi, egzersiz kaynaklı anafilaksi, mesleki astım, alerjik rinit, ürtiker/anjiyoödem, karın ağrısı, kusma gibi geniş spektrumlu klinik tablolar ortaya çıkmaktadır. Buğday proteine maruziyet T hücre aracılı bağırsak inflamasyonu ile ortaya çıkan çölyak hastalığı ve bir deri hastalığı olan dermatitis herpetiformise de yol açabilir. Bu hastalıkların mekanizmasında IgE rol oynamamaktadır. (57)

Buğday protein ilişkili IgE aracılı alerjilerde solunum semptomları olarak buğdayın inhalasyonu sonucu ortaya çıkan astım ve rinit bulguları meslek hastalığı olarak tanımlanır. Yapılan araştırmalarda mesleğe başlamadan önce fırıncıların astım hastalığına sahip olmadıkları ve uzun saatler buğday ile maruziyet sonucu astım geliştiği görülmüştür. α-Amilaz/tripsin inhibitörü ve lipit transfer proteininin spesifik IgE'ye bağlanma sonucu fırıncı astımını indüklediği ve önemli bir alerjen olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca buğday proteinlerinden peroksidaz da fırıncı astımı bulunan vakaların yaklaşık %60'ında peroksidaz spesifik IgE gösterilmiştir. (53,58,59)

Almanya'da yapılan çok merkezli bir araştırmada buğdaya karşı IgE duyarlılığının yaşla birlikte arttığı, primer olarak gıda alerjisinin erken bebeklikte ortaya çıktığı ancak okul döneminde polen alerjisine sekonder IgE artışının mevcut olduğu, bu duyarlanmadaki artıştan sorumlu olarak da çimen ve huş polenleri ile çapraz reaksiyon mekanizması gösterilmiştir. (60) Buğday proteini alerjisi bulunan hastalarda anafilaksi riskinin yüksek olduğu görülmüştür. Yapılan bir araştırmada buğday alerjisi bulunan çocuklarda anafilaksi oranın %50 civarında olduğu tespit edilmiştir. (61)

Buğday protein alerjisi görülen çocuklarda aynı zamanda süt veya yumurta protein alerjisinin de eşlik ettiği, bu popülasyonda orta ya da ağır atopik dermatitin bulunma sıklığının arttığı yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Buğday proteini ile maruziyet sonrası IgE aracılı ürtiker anjiyoödem mide bulantısı karın ağrısı ve daha ağır vakalarda anafilaksi reaksiyonları görülmektedir. Gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları ise buğday proteini maruziyetinden 6-24 saat sonra görülmekte olup, gastrointestinal semptomlar ve atopik dermatit alevlenmelerinden sorumludur. (62)

Buğday proteini ile ilk 6. aydan sonraki temas eden bebeklerle ilk 6 ayda temas eden bebekler kıyaslandığında buğday alerjisi gelişme riskinin 6. aydan sonra buğday proteiniyle karşılaşan bebeklerde daha yüksek olduğu görülmüştür. 6. aydan sonra buğday proteinine maruziyet gösteren bebeklerin kandaki spesifik buğday IgE seviyeleri daha yüksek görülmüştür. (63)

Çocuk popülasyonunda buğday alerjisinin daha yaygın olduğu yapılan araştırmalarla gösterilmiş olup bunun nedeni olarak çocuklardaki çoğu olguda, hastaların buğdaya karşı tolerans geliştirmesi olduğu görülmüştür. (64)

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. Çalışma grubu

2018-2024 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı'na alerji yakınmaları ile başvuran ve besin alerjisi şüphesi bulunan ve besin alerjisi tanısı ile takip edilmiş ve takibine günümüzde devam edilen 0-18 yaş hastaların bilgi işlem kayıtlı verilerine dayalı olarak hasta dosyaları, klinik verileri ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak incelenerek buğday alerjisi tanısı olan, buğday alerjisi şüphesi mevcut olup sonradan tolerans geliştiren, herhangi bir alerjik reaksiyon sonrası besin alerjisi tanısı alan ve buğday IgE düzeyleri 0.35 kU/L ya da deri prik mm endurasyon ölçümleri 3 mm üzerinde olan, buğday proteini teması ya da oral yolla maruziyeti sonrası alerjik reaksiyon gösteren 18 hasta çalışmaya dahil edildi. İzlemine devam edilmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.
Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu tarafından 2025/06/09 karar numaralı yazısı onaylanmış ve çalışma izni alınmıştır. (Proje No: 2025/81)

## 3.2. Çalışma tasarımı

Hastaların demografik özellikleri, tanıları, kliniğe başvurudaki şikayet yakınmaları, gıda alerji testlerinden besin alerjen spesifik IgE değerleri, deri prik mm endurasyon ölçümleri ve oral provokasyon testleri incelenerek buğday alerjisi şüphesi taşıyan 18 olgu tespit edildi. Bu 18 olgunun semptom ve tanı anındaki yaşları, cinsiyetleri, klinik özellikleri, alerjik reaksiyon yakınmaları, ürtiker, anjiyoödem, gastrointestinal semptomları ve anafilaksi öyküleri detaylı olarak sorgulandı. Aile atopi öyküsü ve inhaler alerjen duyarlılık varlığı, eşlik eden astım veya rinit bulguları kayıt edildi. Laboratuvar bulgularından serumda eozinofil düzeyleri, Total IgE ve buğday spesifik IgE değerlerine bakıldı. Bu bilgilere Kocaeli Üniversitesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı'ndaki hasta dosyalarından ve Nucleus üzerinden bilgi işlem kayıtlarına bakılarak ulaşıldı. Bu verilerden hasta bilgi formu hazırlandı.

## 3.3. Oral provokasyan testi

Kocaeli Üniversitesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları kliniğinde doktor eşliğinde oral provokasyon testleri yapıldı. Oral provokasyon testinden önce hastalara bilgi vererek oral provokasyon testinde yanlış sonuç verdirecek ilaçların alınmaması söylendi. Buğday proteini testten önceki iki hafta diyetten kesinlikle çıkarıldı. Hastaya testten en az 4 saat önce yemek yememesi söylendi ve teyit edildi.

Buğday hastalara ekmek olarak sunuldu. Hastaya verilecek olan ekmek miktarı alerji protokollerinde yer alan hastanın alması gereken protein gram miktarı belirlenerek ekmekte o miktar gr olacak şekilde hekimin belirlediği dozda 1/16, 1/8, 1/4 ve kalan miktar 15 dakikalık aralıklarla hastalara sunulur. Her doz uygulanmadan önce hastanın doktor tarafından tekrar fizik muayenesi yapıldı. Eşlik eden atopik dermatitli hastalarda, oral provokasyon sırasında cilt dikkatle kontrol edildi

Cilt reaksiyonları (ürtiker, anjiyoödem veya atopik dermatit alevlenmesi), gastrointestinal (kusma) veya solunum (rinokonjonktivit veya bronkospazm) belirtileri gibi son dozun 2 saati içinde alerjik semptomlar ortaya çıkarsa oral provokasyon testi sonlandırıldı ve pozitif kabul edildi. Kısa sürede gçeen bir iki dakika içinde kaybolan ve tekrar ortaya çıkmayan ağız çevresi kızarıklıklar pozitif belirteç olarak değil temas ile ilgili tahriş olarak kabul edildi.

Negatif sonuçlanan oral provokasyon testi sonrası 2 saat gözlemden sonra eve taburcu edildi ve diyete kademeli olarak düzenli buğday ürünleri eklenmesi için hastaya bilgi verildi. Hastaların sonrasında sorunsuz bir şekilde buğday tüketimi yaptıklarını kontrol etmek için 2 hafta sonra hasta kontrole çağrıldı. Hastalara buğday tüketimi sırasında ortaya çıkacak olumsuz alerjik reaksiyonlar hakkında bilgi verildi acil durumlarda hastaneye başvurmaları söylendi.

12 ay öncesinde anafilaksi öyküsü bulunan hastalara buğday oral provokasyon testi yapılmadı.

### 3.3. Total IgE ve Spesifik IgE ölçümü

Buğday sIgE seviyeleri UniCAP (Phadia UniCAP; Pharmacia Diagnostics, Uppsala, İsveç) kullanılarak değerlendirildi; tespitin alt sınırı 0,35kU/L olarak kabul edildi.

### 3.5. Deri delme testi

Deri delme testi negatif salin ve pozitif histamin kontrolü ile gerçekleştirildi. Cilt testi yanıtının boyutu, 15 dakikada ölçülen kabarıklık ortalama çap hesaplandı.

### 3.6.İstatistiksel analiz

İncelenen ve toplanan hasta bilgi formlarındaki veriler IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanılarak veri tabanına kaydedildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (25.-75. q) olarak hesaplandı kaydedildi. Veri tabanına kayıt edilen verilerin istatistiksel analizi yapıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Kİ Kare testi kullanıldı. İkili grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiki anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

2018-2024 yılları arasında Kocaeli Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı'na alerji yakınmaları ile başvuran hastalardan 8 buğday alerjisi tanısı alan, 10 hastada ise buğday alerjisi olmayıp duyarlanması olan hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların demografik ve klinik verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik bulguları Tablo 3'de sunuldu.

Tablo 3: Buğday alerjisi mevcut olan ve buğday alerjisi olmayıp duyarlılığı bulunan hastaların yaş, cinsiyeti, klinik özellikleri, aile öyküsü ve inhaler alerjen duyarlılık oranları ve laboratuvar bulguları

| | **Buğday alerjisi olan hastalar N=8** | **Buğday alerjisi olmayıp duyarlılığı olan hastalar N=10** | **P Değeri** |
|---|---|---|---|
| **Tanı yaşı (ay) Median (25-75q)** | 6 (4-21.5) | 7.5 (4-12) | 0.823 |
| **Semptom başlangıç yaşı (ay) Median (25-75 q)** | 4.5 (4-32.5) | 5 (3-12) | 0.655 |
| **Erkek cinsiyet** | 5 (%62.5) | 8 (%80) | 0.410 |
| **KLİNİK ÖZELLİKLER** | | | |
| **Atopik dermatit** | 5 (%62.5) | 8 (%80) | 0.769 |
| **Ürtiker** | 3 (%37.5) | 2 (%20) | 0.703 |
| **Anafilaksi** | 4 (%50) | 3 (%30) | 0.387 |
| **Gastrointestinal semptomlar** | 2 (%25) | 2 (%20) | |
| **Astım/rinit varlığı** | 3 (%37.5) | 3 (%30.0) | 0.737 |
| **Aile atopi öyküsü** | 2 (%25) | 4 (%40) | 0.502 |
| **İnhaler alerjen duyarlılığı** | 5 (%62.5) | 4 (%40) | 0.232 |
| **Çoklu besin alerjisi** | 5 (%62.5) | 4(%40) | 0.063 |
| **LABORATUVAR BULGULARI** | | | |
| **Total IgE (IU/mL)** | 597 (203-1568) | 148.5 (120-826) | 0.131 |
| **Eozinofil (hücre/µL)** | 870 (507.5-888.5) | 870 (410-1200.8) | 0.961 |
| **Buğday SpIgE kU/L** | 3.1 (0.3-9.7) | 3.48 (0.1-11.8) | 0.755 |

| Buğday alerjisi olan hastalar N=8 | Cinsiyet | Tanı alma yaşı | Semptom yaşı | Başvurudaki alerjik semptomlar | Anafilaksi geliştirği besin | İnhaler allerjen | Ailede atopi varlığı | OPT | Buğday tüketme durumu | Tekli ya da çoklu besin alerjisi varlığı | Astımrinit | Alerji olan besin |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Olgu 1 | E | 5 ay | 4 ay | atopik dermatit | yok | yok | yok | yok | Sorunsuz | çoklu | yok | buğday, yumurta, dana eti |
| Olgu 2 | K | 4 yaş | 7 ay | atopik dermatit | ekmek, yoğurt, mercimek, tavuk eti | var | var | yok | tüketmiyor | çoklu | var | yoğurt, buğday, mercimek, tavuk |
| Olgu 3 | K | 7 ay | 1 ay | döküntü+hırıltı | buğday | var | yok | yok | 18. ay | tek | yok | buğday |
| Olgu 4 | K | 6 ay | 5 ay | atopik dermatit + mukuslu gaita | yok | var | yok | pozitif | 2.5 yaş | tek | yok | buğday |
| Olgu 5 | E | 6 ay | 4 ay | atopik dermatit + mukuslu gaita | yok | bilinmiyor | yok | pozitif | 3 yaş | çoklu | var | buğday karabuğday fındık yoğurt |
| Olgu 6 | E | 2 ay | 2 ay | atopik dermatit | ekmek kuruyemiş | var | var | pozitif | tüketmiyor | çoklu | var | buğday yumurta kuruyemiş |
| Olgu 7 | E | 6.5yaş | 3 yaş | ürtiker + gözde şişme | yok | yok | yok | pozitif | diyete devam ediyor | tek | yok | buğday |
| Olgu 8 | E | 3 ay | 2.5 ay | ürtiker | buğday | var | yok | yok | tüketmiyor | çoklu | yok | süt ekmek yumurta |

Tablo 4: Klinik olarak buğday alerjisi bulunan 8 olgunun yaş, cinsiyet, semptom başlama, tanı alma yaşları, başvuru anındaki şikayetleri, anafilaksi geçirdiği besinler, OPT sonuçları, buğday tüketim durumları, inhaler alarjen duyarlılıkları ve ailede atopi varlığı

| Total IgE (IU/mL) | Eozinofil (hücre/µL) | Buğday SpIgE kU/L |
|---|---|---|
| 106 | 350 | 0,271 |
| 348 | 1710 | 0,128 |
| 165 | 560 | 0,212 |
| 1632 | 0 | 0,3 |
| 241 | 890 | 19,4 |
| 846 | 888 | 5,91 |
| 1504 | 790 | 62,6 |
| 2000 | 870 | 6,48 |

Tablo5: 8 olgunun laboratuvar değerleri

| Buğday alerjisi olmayıp duyarlılığı olan hastalar N=10 | Cinsiyet | Tanı alma yaşı | Semptom başlama yaşı | Başvuruda semptomlar | Anafilaksi geliştirdiği besin | İnhaler allerjen | Ailede atopi varlığı | OPT | Buğday tüketme durumları | Tekli ya da çoklu besin alerjisi | Astım rinit | Alerji olan besin |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Olgu 1 | E | 2 | 2 | mukuslu gaita+ döküntü | yok | yok | var | negatif | tüketiyor | yok | yok | |
| Olgu 2 | E | 7 | 4 | AD | yok | yok | yok | yok | tüketiyor | yok | yok | |
| Olgu 3 | E | 17 | 14 | AD | yok | yok | yok | negatif | tüketiyor | yok | yok | |
| Olgu 4 | E | 8 | 6 | AD | yok | yok | var | negatif | tüketiyor | yok | yok | |
| Olgu 5 | E | 8 | 6 | AD | yok | yok | var | negatif | tüketiyor | yok | yok | |
| Olgu 6 | K | 12 | 12 | AD | yok | var | yok | negatif | tüketiyor | yok | yok | |
| Olgu 7 | E | 17 | 16 | süt ile ürtiker gözde şişlik kusma | süt | var | yok | yumurta ve süt pozitif | tüketiyor | çoklu | var | süt, yumurta beyazı |
| Olgu 8 | E | 6 | 4 | AD,Rinit | ceviz | var | yok | ceviz ile pozitif | tüketiyor | çoklu | var | kuruyemiş |
| Olgu 9 | E | 2 | 1 | AD + mukuslu gaita | süt, yumurta beyazı | var | var | negatif | tüketiyor | çoklu | var | süt , yumurta beyazı |
| Olgu 10 | K | 4 | 3 | AD | yok | yok | yok | negatif | tüketiyor | çoklu | yok | süt, yumurta beyazı |

Tablo 6: Klinik olarak buğday alerjisi bulunmayan buğdaya karşı duyarlılık geliştiren 10 olgunun yaş, cinsiyet, semptom başlama, tanı alma yaşları, başvuru anındaki şikayetleri, anafilaksi geçirdiği besinler, OPT sonuçları, buğday tüketim durumları, inhaler alarjen duyarlılıkları ve ailede atopi varlığı

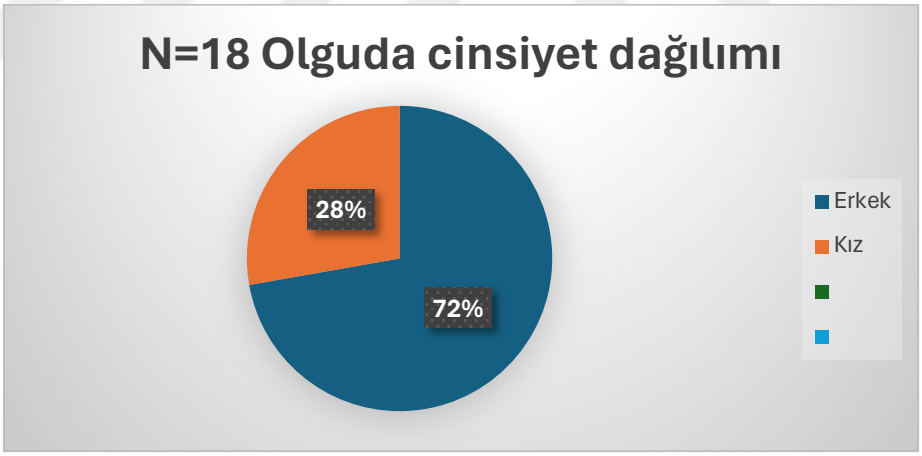
| Total IgE (IU/mL) | Eozinofil (hücre/µL) | Buğday SpIgE kU/L |
|---|---|---|
| 2 | 700 | 0 |
| 33 | 1040 | 0 |
| 152 | 350 | 0,3 |
| 145 | 1110 | 0 |
| 123 | 1231 | 13 |
| 120 | 110 | 21,4 |
| 346 | 590 | 2,97 |
| 1934 | 300 | 19,2 |
| 1468 | 1280 | 8 |
| 826 | 1950 | 4 |

Tablo7: duyarlanması 10 hastanın labarotuvar değerleri

2018-2024 arasında kliniğimize başvuran 0-18 yaş grubu hastalar retrospektif olarak incelendi. Buğday alerjisi veya klinik olarak buğday alerjisi bulunmayıp duyarlanması mevcut olan toplam 18 hasta tespit edildi. 8 olguda (%44.4) klinik olarak buğday alerjisi bulundu. 10 olguda (%55.8) klinik olarak buğday alerjisi mevcut olmadığı duyarlanma geliştirdiği görüldü. Olguların semptom başlama yaşı, tanı yaşı, cinsiyet, klinik özellikleri (atopik dermatit, ürtiker, gastrointestinal semptomlar, anafilaksi öyküsü) başvuru şikayetleri, inhaler alerjen duyarlılığı, ailede atopi öyküsü, çoklu besin alerjisi varlığı, laboratuvar bulgularından serumda total IgE (IU/mL), eozinofil (hücre/µL) sayısı, buğday SpIgE kU/L değerleri incelendi. OPT reaksiyonları değerlendirildi.

Buğday alerjisi mevcut olan 8 olgunun semptomlarının başlama yaşı median (25-75q) 4.5 ay (4-32.5), klinik olarak buğday alerjisi bulunmayıp duyarlanma geliştiren 10 olgunun semptomlarının başlama yaşı median (25-75q) 5 ay (3-12) olarak, hastaneye başvurma ve tanı yaşları ise buğday alerjisi mevcut olanlarda median (25-75q) 6 ay (4-21.5), duyarlanması mevcut olan olgularda median (25-75q)  7.5 ay (4-12) olarak hesaplandı.

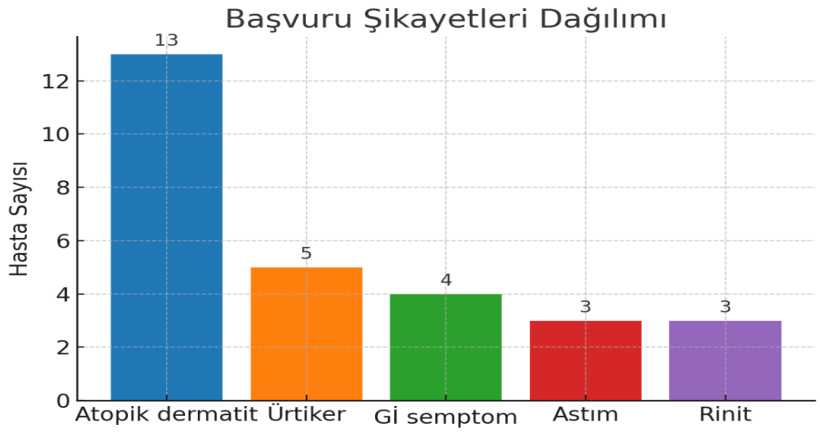
Hasta grubumuzda cinsiyet dağılımına bakıldığında erkek cinsiyetin %72 oranında olduğu, 18 hastanın 13'ünün erkek 5'inin kız cinsiyet dağılımı mevcuttu. ( Tablo: 4) Buğday alerjisi olan grupta erkek cinsiyet sayısının 5 (62.5), buğday duyarlanması mevcut olan grupta ise 8 (%80) olarak görüldü.




Tablo: N=18 Olguda cinsiyet dağılım oranları

18 olgunun 13'ünde (%72.2) başvuru anında atopik dermatit varlığı mevcuttu. Buğday alerjisi mevcut olan 8 hastanın 5'inde (%62.5), duyarlanması mevcut olan 10 hastanın 8'inde (%80) atopik dermatit varlığı görüldü. Klinik olarak buğday alerjisi bulunan hastaların cilt bulguları (ürtiker) n=3 %32.5, gastrointestinal sistem semptomları n=2 (%25) tespit edildi. 18 olguda eşlik eden astım ve alerjik rinit varlığı n=6 (%33.3) bulundu. Duyarlanma geliştiren hastlarda rinit varlığı %20 olarak tespit edildi. 10 olgudan 1 tanesi astım nedeniyle takipliydi. Buğday alerjisi mevcut olan hastalardan ise rinit semtomları olan 1 (%12.5), astım tanısı mevcut olan 2 (%25) hasta görüldü.

Tablo: Kliniğimize başvuran ve buğday alerjisi şüphesi bulunan hastaların başvuru şikayetlerinin dağılımı




Tablo5: Olguların başvuru şikayetleri dağılımı

Klinik olarak buğday alerjisi mevcut olmayıp duyarlanma geliştiren hastalardan 2 olguda atopik dermatit şikayetlerine mukuslu gaitanın eşlik ettiği, klinik olarak buğday alerjisi tespit edilen 8 hastada da 2 olguda mukuslu gaita şikayeti mevcut olduğu tespit edildi. 18 olgudan 1 tanesi sütü oral yolla alma sonrası ürtiker anjiyoödem kusma semptomları acile başvurusu sonrası süt anafilaksisi olarak değerlendirildi. İleri tetkiklerde buğday spesifik IgE pozitifliği saptandı ancak buğdayı sorunsuz tükettiği görüldü. Tekrarlayan ürtiker şikayetleri ile başvuran 2 hastada buğday unu ile yapılan oral provokasyon testi sonucu pozitif olarak değerlendirildi. Bu hastaların klinik olarak buğday alerjisi mevcut olduğu kabul edildi. 18 olgunun 9 (%50) tanesinde çoklu besin alerjisi olduğu, klinik olarak buğday alerjisi olan hastalardan 5 tanesinde buğdayın yanında ek olarak farklı besinlerle de alerji geliştirdiği görüldü. Bu 8 olguda %62.5 oranında tespit edildi. Duyarlanma geliştiren olguların %40'ında çoklu besin alerjisi mevcuttu.

18 hastanın 7'sinde (%38.8) anafilaksi semptomları görüldü. 4 olgu klinik olarak buğday alerjisi mevcut olup buğday unu ile anafilaksi geliştirdi. Bu oran N=8 hastada %50 olarak tespit edildi. 3 hastada klinik olarak buğday alerjisi bulunmayıp bir olguda süt ile, diğer olguda ise ceviz ile anafilaksi gelişti. Klinik olarak buğday alerjisi mevcut olan ve anafilaksi geliştiren 4 olgunun 2 sine çoklu besin alerjisi eşlik etmekte olup ek olarak bir olguda yumurta ceviz fındık anafilaksisi, diğer olguda ise yoğurt, buğday, mercimek anafilaksisi görüldü.

18 hastanın serumda toplam IgE değeri median (25-75q) 293,5 IU/mL (127-14778) ölçüldü. Klinik olarak buğday alerjisi olan hastalarda n=8 bu değer 597 IU/mL (203-1568), duyarlanması mevcut olan n=10 hastada 148.5 (120-826) şeklindeydi. N=18 olguda eozinofil (hücre/µL) sayısı 870 (455-1170), klinik olarak buğday alerjisi olan n=8 hastada 870 (507-887), duyarlanması mevcut olan n=10 hastada 870 (410 -1200) ölçüldü.

Olguların buğday SpIgE kU/L n=18 hastada 3.48 kU/L (0.21-13), klinik olarak buğday alerjisi olan n=8 hastada 3.1 kU/L (0.3-9.7), duyarlanması mevcut olan n=10 hastada 3.48 kU/L (0.1-11.8) bulundu.

18 olgunun 6'sında (%33) ailede atopi öyküsü mevcuttu. Bu oran klinik olarak buğday alerjisi olanlarda %25, duyarlanması mevcut olanlarda %40 olarak görüldü. Olgularda inhaler alerjen bulunma oranı toplamda %50 olarak tespit edildi. Bu buğday alerjisi olan hastalarda %62.5, duyarlanması mevcut olanlarda %40'tı. Rinit semptomları ve atopik dermatit ile başvuran ve buğday duyarlanması olan 1 hastada yüksek oranda çim duyarlılığı tespit edildi.

Klinik olarak buğday alerjisi bulunan N=8 olgunun 4'ünde (%50) sonradan buğdaya karşı tolerans geliştirildiği görüldü. Bu hastaların tolerans geliştirme yaşları median (25-75q), 24 ay (18-33) olarak bulundu. Diğer 4 olguda anafilaksi öyküsü olması nedeniyle buğday diyeti yapılmaya devam edildi. Tolerans geliştiren hastalardan biri 6. ayında bebe bisküvisi ile ürtiker ve hırıltı semptomları geliştirmiş, acil durum şartlarında anafilaksi kabul edildi ve ileriki takibinde 18. ayında yapılan OPT sonucuyla sorunsuz olarak buğday unu tüketimine devam etti.

Diğer izole buğday alerjisi olgusu ise 2.5 yaşında tolerans geliştirmiş olup atopik dermatit ile 5 aylıktan itibaren kliniğimizde takip edildi. Hastanın takiplerinde ekmak ile temasta kızarıklık ve atopik dermatit alevlenmesi olması nedeniyle uzun dönem diyette buğday eliminasyonuna devam edilip hasta 2.5 yaşında OPT'nin negatif sonuçlanması ile birlikte buğday tüketimine başladı.

Çalışmamızda klinik olarak buğday alerjisi mevcut olan ve klinik olarak buğday alerjisi semptomları mevcut olmayıp duyarlanması bulunan olgular iki grup halinde incelendi. Hastaların tanı alma yaşları, semptom başlama yaşları, alerjik reaksiyon ilişkili klinik özelliklerinden atopik dermatit, ürtiker, anafilaksi, eşlik eden atopik aile öyküsü, inhaler alerjen duyarlılıkları, astım ve rinit tanısı mevcutluğu, tekli ya da çoklu besin alerjisine sahip olma durumları, laboratuvar bulgularından total IgE (IU/mL), eozinofil (hücre/µL) sayısı, buğday SpIgE kU/L değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

# 5.TARTIŞMA

Besin alerjisi günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu olup, sıklığı farklı popülasyonlarda ve coğrafyada değişmektedir. Besin alerjisi görülme sıklığı son yıllarda giderek artış göstermiş olup, çocuklar arasında yapılan bir çalışmada 10 yılda yüzde 18.8 arttığı gösterilmiştir. (65) Buğday proteinin diyette sık kullanılan bir diyet proteini olduğu, içeriğinde 11 farklı alerjen protein yapıtaşının bulunduğu, bunların özellikle IgE aracılı alerjik reaksiyonlarda bir etken olup, ürtiker, anjiyoödem, karın ağrısı, kusma, anafilaksi gelişme riskini artırdığı bilinmektedir. Buğday ununun solunması ile fırıncılarda mesleki astım ve rinite neden olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. (56)

Buğday alerjisi yapılan bir çalışmada çocuk popülasyonundaki yaygınlığı %0.4-1 olarak belirlenmiştir. Biz de diyette sık olarak kullanılan ve önemli bir besin alerjisi etkeni olan buğday proteini alerjisi hakkında kliniğimize besin alerjisi şüphesi ile başvurmuş ve buğday alerjisi tanısı alan veya buğday alerjisi olmayıp buğdaya karşı duyarlanma gösteren hastaları retrospektif olarak demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları ile inceledik. Bizim çalışmamızda buğday alerjisi ve duyarlanması olan olgularda, erkek cinsiyet oranı 18 olguda, %72 klinik olarak buğday alerjisi olanlarda ise %62.5 olarak bulundu. 2024 yılında 231 çocuk arasında yapılan bir çalışmada ise erkek cinsiyet oranı %68.4 olarak tespit edilmiş. (66) Bu buğday alerjisinde erkek cinsiyet baskınlığını göstermekte olup bizim çalışmamıza benzerdir. Kore'de Yoonha ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadaki bulgular da erkek cinsiyet baskınlığını göstermekte olup bizim çalışmamızı destekler nitelikteydi.

Buğday alerjisi mevcut olan 8 olgunun semptomlarının başlama yaşı median, 25-75 q 4.5 ay (4-32.5), klinik olarak buğday alerjisi bulunmayıp duyarlanma geliştiren 10 olgunun semptomlarının başlama yaşı median, 25-75 q 5 ay (3-12) olarak, hastaneye başvurma ve tanı yaşları ise buğday alerjisi mevcut olanlarda median, 25-75 q 6 ay (4-21.5), duyarlanması mevcut olan olgularda median, 25-75 q 7.5 ay (4-12) olarak hesaplandı. Tayland'da yapılan bir araştırmada buğday alerjisi semptomları geliştirme başlangıç yaşı median 7 ay olarak bulunmuş olup sonuçlar bizim çalışmamız ile benzerdir. (67)

Tarafımızca hastaların ilk kez buğdayla bu aylarda tanışması ve ek gıda sürecine başlamaları bu sonucun nedeni olarak yorumlandı. Bizim çalışmamızda klinik olarak buğday alerjisi bulunan 8 olgunun 4'ünde sonradan buğdaya karşı tolerans geliştirildiği görüldü ve bu hastalar sırasıyla, 18, 18, 30, ve 36. ayda sorunsuz bir şekilde buğday tüketmeye başladı. Bu hastaların ortalama yaşı 2.1 olarak tespit edildi. Japonya'da yapılan bir araştırmada 6 yaşına kadar takip edilen hastaların tolerans geliştirme oranları 6 yaşına kadar %66.3 olarak görülmüş ve bu hastaların sorunsuz bir şekilde buğday tüketmeye başladığı tespit edilmiş. (68)

Bir başka yapılan kohort çalışmasında buğday alerjisinin ve duyarlılığının yaşam boyu azaldığı tolerans gelişimi gösterdiği görülmüştür. (69) Bu çalışmalar bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Çalışmamızdaki hasta popülasyonun alerjik reaksiyon semptomları incelendiğinde atopik dermatiti bulunan hastaların oranı %72.2 olarak tespit edildi. Bu oran buğday alerjisi olan grupta %62.5 olarak görüldü. Buğday alerjisi olan hastaların atopik dermatite yatkınları mevcut olup, buğday ile temasta alevlenme yaşadıkları tespit edildi. Yapılan bir araştırma sonuçlarına göre buğday alerjisi klinik semptomlarında cilt semptomlarının yaygın olduğu ve popülasyonun yarısından fazlasında atopik dermatit kliniğinin görüldüğü ortaya konmuştur. Bizim sonuçlarımızda da olguların %50'den fazlasında atopik dermatit yakınmalarının mevcut olduğu ve yaptığımız çalışmanın sonuçları Pakit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarına benzer olarak bulundu. (70)

Buğday alerjisinde fatal anafilaksi reaksiyonları gelişme riskinin yüksek olduğu görülmektedir. Özellikle besin proteini ile indüklenen egzersiz ilişkili anafilaksi reaksiyonlarında (FDEIA) buğday önemli bir etken olarak saptanmaktadır. Çocuklar arasında yapılan bir çalışmada buğday ilişkili ölümcül anafilaksi reaksiyonunun gelişme riskinin %50'den fazla olduğu gösterilmiştir. (61) Bizim çalışmamızda klinik olarak buğday proteini alerjisi gösteren %50 hasta anafilaksi geliştirmiş olup bu çalışmaya benzer olarak sonuç bulunmuştur.

Çalışmamızda anafilaksi geliştiren hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında %71.4'ünün erkek cinsiyette olduğu görülmüş, ülkemizde Aydoğan ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada da anafilaksi geliştiren hastaların erkek cinsiyet oranı %70.5 saptanmıştır. (45) Bizim çalışmamızın sonuçları bu çalışma ile benzer bulunmuş olup, bu durum erkek cinsiyetin anafilaksi için bir risk faktörü olduğu ve anafilaksi geliştirme yatkınlığının yüksek olduğunu göstermektedir.

Buğdayın çim familyasındaki diğer tahıllarla çapraz reaksiyon gösterdiği kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki bir olguda inhaler alerjen duyarlılıklarında çim polenlerine karşı yüksek duyarlılık gösterdiği ve alerjik rinit astım semptomları taşıdığı yüksek atopik özellikler gösterdiği süt ve yumurta beyazı ile anafilaksi geliştirdiği görülmüştür. Hastada buğday spIgE pozitifliği saptanmış olmuş buğdaya karşı duyarlanma geliştirdiği ve sorunsuz tükettiği gösterilmiştir. Bu durum buğday spIgE pozitifliğinin çim polenlerine karşı yüksek duyarlılıkla ilgili bir çapraz reaksiyon olabileceğini düşündürmektedir. (71)

Buğday alerjsi astım ve rinit için bir risk faktörü oluşturmaktadır. Özellikle mesleki astım ve rinit için bir etiyolojik neden olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Yapılan bir çalışmada buğday ilişkili astım oranı %5-10, rinit semptomları oranı ise %15-20 olarak görülmüştür. Bizim çalışmamızda 18 olguda eşlik eden astım ve alerjik rinit varlığı %33.3 olarak bulundu.

Duyarlanma geliştiren hastlarda rinit varlığı %20 olarak tespit edildi. Buğday alerjisi mevcut olan hastalarda ise rinit semtomları %12.5, astım tanısı mevcut olanlarda ise %25 oranda mevcuttu. Bu sonuçlar Santiago ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarına benzer olarak yorumlandı.

Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında 18 olguda çoklu besin alerjisi bulunma oranı %50 olarak görüldü. Bu klinik olarak buğday alerjisi bulunan hastalarda %62.5, duyarlanması mevcut olan hastalarda %40 olarak bulundu. Klinik olarak buğday alerjisi geliştiren 8 olguda sadece 3 olgunun izole buğday alerjisine sahip olduğu görüldü. Bu olgulardan birinin 6. ayda anafilaksi semptomlarıyla tanısının konduğu ve 18. Aydan sonra sorunsuz şekilde buğday tüketimine devam ettiği belirlendi. İkinci olgunun 2.5 yaşında sorunsuz bir şekilde buğday tüketimine başladığı izlendi. Diğer olguda ise tekrarlayan ürtiker semptomları nedeniyle klinik olarak buğday alerjisinin devam ettiği bilinmektedir ve buğday diyetine devam etmekte olup kliniğimize takip ve tedavisi sürmektedir. Bu sonuçlar bizim çalışmamızda izole buğday alerjisinin nadir olduğunu genellikle çoklu besin alerjilerine eşlik ettiğini düşündürmektedir. Daha kesin sonuçlar, olgu sayısının daha fazla olduğu popülasyonla yapılacak çalışmaların verilerine ihtiyaç bulunmaktadır.

# 6.SONUÇLAR

Buğday önemli bir diyet proteini içermekte olup alerjen yapıtaşlarına sahip olup dünyada en fazla miktarda üretilen ve tüketilen tahıl ürünüdür. Buğday alerjisi dünyada yapılan çalışmalarda önemli bir alerjen besin olduğu ancak süt yumurta kuruyemiş gıdalarına kıyasla nadir besin alerjilerinde sayıldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ülkemizde buğday alerjisi yaygınlığı ile ilgili yapılan çalışmaların az olması nedeniyle Kocaeli Üniversitesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı olarak buğday alerjisinin klinik özellikleri ve doğal öyküsünü yaptığımız bu çalışmada göstermek istedik.

1.Kliniğimize 2018-2024 yılları arasında alerjik semptomlarla başvuran ve besin alerjisi öntanısıyla ileri tetkik ve inceleme yapılan hastalardan 18 olguda buğday alerjisi şüphesi bulundu. Bu olguların 8 tanesinde klinik olarak buğday alerjisi saptandı. 10 olgunun klinik olarak buğday alerjisi olmadığı ancak deri prik mm endurasyon ölçümlerine ya da serumda buğday spesifik IgE sonuçlarına bakılarak buğday alerjisi şüphesi taşıdığı, ancak buna karşılık buğdaya tolerans geliştirdiği ve sorunsuz tükettiği bulundu.

2. Klinik olarak buğday alerjisi bulunan 8 olgunun 4'ünde buğdaya karşı anafilaksi öyküsünün bulunduğu bu nedenle buğdayın anafilaktik reaksiyonlar nedeniyle önemli bir risk faktörü olduğu görüldü.

3. Olgularımızın %72.2 sinde atopik dermatit yakınmaları bulunduğu, buğday proteinine karşılık alerjinin ya da duyarlanmanın bulunmasının atopik dermatit semptomları açısından önemli bir risk faktörü olduğu ve buğday duyarlanmaları ve alerjisi bulunan vakalarda buğday ile temasta atopik dermatit alevlenmesi gerçekleştiği tespit edildi.

4. 18 olgunun 3 tanesinde izole buğday alerjisi bulunduğu, buna karşılık klinik olarak buğday alerjisi tanısı mevcut olan 8 hastanın 5'inde çoklu besin alerjisi olduğu görüldü. 18 hastanın 9'u ise çoklu besin alerjisi ile takip edilmektedir.

5.Olguların cinsiyet dağılımında erkek cinsiyet baskınlığı %72.2 olarak tespit edildi.

6. Buğdaya karşı alerjisi bulunan olgulardan 4 tanesinin ortalama 25. ayda buğdaya tolerans geliştirdiği görülmüştür.

## 7.KAYNAKLAR


1. Panel N-SE. (2010). Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Report of the NIAID-sponsored expert panel. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 126(6), S1-S58.
2. Mansoor, D. K., & Sharma, H. P. (2011). Clinical presentations of food allergy. Pediatric Clinics, 58(2), 315-326.
3. Anvari, S., Miller, J., Yeh, C. Y., & Davis, C. M. (n.d.). IgE-mediated food allergy.
4. Akoğlu, A., & Oruç, M. (2018). Metabolik gıda intoleransları. Harran Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi, 22(2), 284-295. https://doi.org/10.29050/harranziraat.296641
5. Özçeker, D., & Tamay, Z. (2015). Çocuklarda inek sütü alerjisine yaklaşım. İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi, 1(2), 108-114.
6. Sicherer, S. H., & Sampson, H. A. (2018). Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 141(1), 41-58.
7. Satitsuksanoa, P., Jansen, K., Głobińska, A., van de Veen, W., & Akdis, M. (2018). Regulatory immune mechanisms in tolerance to food allergy. Frontiers in Immunology, 9, Article 1889.
8. Yocum, M. W., Butterfield, J. H., Klein, J. S., Volcheck, G. W., Schroeder, D. R., & Silverstein, M. D. (1999). Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: A population-based study. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 104(4), 452-456.
9. Forbes, L. R., Saltzman, R. W., & Spergel, J. M. (2009). Food allergies and atopic dermatitis: Differentiating myth from reality. Pediatric Annals, 38(2), 84-90.
10. Rona, R. J., Keil, T., Summers, C., Gislason, D., Zuidmeer, L., & Sodergren, E. (2007). The prevalence of food allergy: A meta-analysis. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 120(3), 638-646.
11. Zuidmeer, L., Goldhahn, K., Rona, R. J., Gislason, D., Madsen, C., & Summers, C. (2008). The prevalence of plant food allergies: A systematic review. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 121(5), 1210-1218.
12. Sicherer, S. H., Munoz-Furlong, A., & Sampson, H. A. (2004). Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 114, 159-165.
13. Host, S., & Halken, A. (1990). A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life: Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. Allergy, 45(8), 587-596.
14. Aydoğan, M., Topal, E., Uysal, P., & Acar, H. C. (n.d.). Proven food-induced acute urticaria and predictive factors for definitive diagnosis in childhood.
15. Yavuz, S. T., Sahiner, U. M., Buyuktiryaki, B., Soyer, O. U., Tuncer, A., & Sekerel, B. E. (2011). Phenotypes of IgE-mediated food allergy in Turkish children. Allergy and Asthma Proceedings.
16. Ostblom, E., Lilja, G., Ahlstedt, S., et al. (2008). Patterns of quantitative food-specific IgE-antibodies and reported food hypersensitivity in 4-year-old children. Allergy, 63, 418–424.
17. Pyrhonen, K., Näyhää, S., Kaila, M., Hiltun, L., & Läärä, E. (2009). Occurrence of parent-reported food hypersensitivities and food allergies among children aged 1-4 years. Pediatric Allergy and Immunology, 20, 328–338.

18. Lack, G. (2008). Epidemiologic risks for food allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 121(6), 1331-1336.
19. Blanco, C., Sanchez-Garcia, F., Torres-Galvan, M. J., et al. (2004). Genetic basis of the latex-fruit syndrome: Association with HLA class II alleles in a Spanish population. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 114, 1070–1076.
20. Woo, J., Assa'ad, A., & Heizer, A. B. (2003). The –159 C to T polymorphism of CD14 is associated with nonatopic asthma and food allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 112, 438–444.
21. Campos Alberto, E. J., Shimojo, N., Suzuki, Y., Mashimo, Y., Arima, T., & Matsuura, T. (2008). IL-10 gene polymorphism, but not TGF-beta1 gene polymorphisms, is associated with food allergy in a Japanese population. Pediatric Allergy and Immunology.
22. Laubereau, B., Filipiak-Pittroff, B., Von Berg, A., et al. (2004). Caesarean section and gastrointestinal symptoms, atopic dermatitis, and sensitization during the first year of life. Archives of Disease in Childhood, 89, 993–997.
23. Quirce, S., & Diaz-Perales, A. (2013). Diagnosis and management of grain-induced asthma. Allergy, Asthma & Immunology Research, 5(6), 348–356.
24. Weaver, L. T., Laker, M. F., & Nelson, R. (1984). Intestinal permeability in the newborn. Archives of Disease in Childhood, 59, 236-241.
25. Friedman, N. J., & Zeiger, R. S. (2005). The role of breastfeeding in the development of allergies and asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology.
26. Casas, R., Bottcher, M. F., Duchen, K., & Bjorksten, B. (2000). Detection of IgA antibodies to cat, beta-lactoglobulin, and ovalbumin allergens in human milk. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 105, 1236-1240.
27. Labeta, M. O., Vidal, K., Nores, J. E. R., Arias, M., Vita, N., Morgan, B. P., et al. (2000). Innate recognition of bacteria in human milk is mediated by a milk-derived highly expressed pattern recognition receptor, soluble CD14. Journal of Experimental Medicine, 191, 1807-1812.
28. Milner, J., Stein, D. M., & McCarter, R., et al. (2004). Early infant multivitamin supplementation is associated with increased risk for food allergy and asthma. Pediatrics, 114, 27–32.
29. Keet, C. A., Matsui, E. C., Dhillon, G., Lenehan, P., Paterakis, M., & Wood, R. A. (2009). The natural history of wheat allergy. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 102(5), 410–415.
30. Meiler, F., Klunker, S., Zimmermann, M., Akdis, C. A., & Akdis, M. (2008, Kasım). T düzenleyici hücreler ve toll benzeri reseptörler tarafından IgE, IgG4 ve IgA'nın ayrı düzenlenmesi. Allergy, 63(11), 1455–1463.
31. Ho, M. H., Wong, W. H., & Chang, C. (2014). Gıda alerjilerinin klinik spektrumu: kapsamlı bir inceleme. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 46(3), 225–240.
32. Sharma, H. P., Bansil, S., & Uygungil, B. (2015). Gıda alerjisi ve gıda kaynaklı anafilaksinin belirtileri ve semptomları. Pediatric Clinics of North America, 62(6), 1377–1392. https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.07.008
33. Sicherer, S. H., & Sampson, H. A. (2010). Food allergy. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 125(2 Suppl 2), S116-25.
34. Gittler, J. K., Shemer, A., Suarez-Farinas, M., Fuentes-Duculan, J., Gulewicz, K. J., Wang, C. Q., et al. (2012). Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 130(6), 1344-1354.

35. Yu, W., Freeland, D. M. H., & Nadeau, K. C. (2016). Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. Nature Reviews Immunology, 16(12), 751-765.
36. Sampson, H. A. (2004). Update on food allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 113(5), 805-819.
37. Boyce, J. A., Assa'ad, A., Burks, A. W., Jones, S. M., Sampson, H. A., Wood, R. A., et al. (2011). Amerika Birleşik Devletleri'nde gıda alerjisinin tanısı ve yönetimi için kılavuzlar: NIAID tarafından desteklenen uzman panel raporunun özeti. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 126, 1105–1118. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.008
38. Price, A., Ramachandran, S., Smith, G. P., Stevenson, M. L., Pomeranz, M. K., & Cohen, D. E. (2015). Oral allergy syndrome (pollen-food allergy syndrome). Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug, 26(2), 78-88.
39. Rothenberg, M. E., Mishra, A., Collins, M. H., & Putnam, P. E. (2001). Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 108(6), 891-894.
40. Papadopoulou, A., Koletzko, S., Heuschkel, R., Dias, J., Allen, K., & Murch, S. (2013). Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood.
41. Kelly, K. J. (2000). Eosinophilic gastroenteritis. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 30(1), S28-S35.
42. Dupont, C., & Heyman, M. (2000). Food protein-induced enterocolitis syndrome: laboratory perspectives. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 30(1), S50-S57.
43. Lake, A. M. (2000). Food-induced eosinophilic proctocolitis. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 30(Suppl), S58-60.
44. Savilahti, E. (2000). Food-induced malabsorption syndromes. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 30(Suppl), S61-66.
45. Aydogan, M., Topal, E., Uysal, P., Acar, H. C., & Cavkaytar, O. (n.d.). Food-induced anaphylaxis in early childhood and factors associated with its severity.
46. Palosuo, K., Alenius, H., Varjonen, E., Koivuluhta, M., Mikkola, J., & Keskinen, H., et al. (1999). A novel wheat gliadin as a cause of exercise-induced anaphylaxis. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 103(5), 912-917.
47. Sampson, H. A., Aceves, S., Bock, S. A., James, J., Jones, S., Lang, D., et al. (2014). Food allergy: a practice parameter update—2014. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 134(5), 1016-1025.
48. Lemon Mule, H., Nowak-Wegrzyn, A., Berin, C., & Knight, A. K. (2008). Pathophysiology of food-induced anaphylaxis. Current Allergy & Asthma Reports, 8, 201-208.[03:03, 27.03.2025]
49. Sampson, H. A. (1999). Food allergy. Part 2: Diagnosis and management. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 103(6), 981-989.
50. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. (2020). Skin prick testing guide for diagnosis of allergic disease. Accessed April 26, 2023. www.allergy.org.au/members/committees#wpim
51. Bindslev-Jensen, C., Ballmer-Weber, B. K., Bengtsson, U., Blanco, C., Ebner, C., Hourihane, J., et al. (n.d.). Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods–position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology.
52. Fasano, A., Sapone, A., Zevallos, V., & Schuppan, D. (2015). Nonceliac gluten sensitivity. Gastroenterology, 148(6), 1195–1204. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.12.049

53. Pastorello, E. A., Farioli, L., Conti, A., et al. (2007). Wheat IgE-mediated food allergy in European patients: Alpha-amylase inhibitors, lipid transfer proteins, and low-molecular-weight glutenins. International Archives of Allergy and Immunology, 144(1), 10–22. https://doi.org/10.1159/000102609

54. Palosuo, K., Alenius, H., Varjonen, E., et al. (1999). A novel wheat gliadin as a cause of exercise-induced anaphylaxis. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 103(5 Pt 1), 912–917. https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70438-0

55. Hoffmann-Sommergruber, K., de las Vecillas, L., Dramburg, S., Hilger, C., Matricardi, P., & Santos, A. B. R. (2022). Molecular Allergology User's Guide 2.0. Zurich, Switzerland: European Academy of Allergy and Clinical Immunology.

56. Cianferoni, A. (2016). Wheat allergy: Diagnosis and management. Clinical and Translational Allergy, 6, 7. https://doi.org/10.1186/s13601-016-0103-0

57. Johansson, S. G., Hourihane, J. O., Bousquet, J., et al. (2001). A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy, 56, 813–824.

58. Quirce, S., & Diaz-Perales, A. (2013). Diagnosis and management of grain-induced asthma. Allergy, Asthma & Immunology Research, 5(6), 348–356. https://doi.org/10.4168/aair.2013.5.6.348

59. Sánchez-Monge, R., García-Casado, G., López-Otín, C., Armentia, A., & Salcedo, G. (1997). Wheat flour peroxidase is a prominent allergen associated with baker's asthma. Clinical and Experimental Allergy, 27(10), 1130–1137.

60. Matricardi, P. M., Bockelbrink, A., Beyer, K., et al. (2008). Soya ve buğdaya karşı birincil ve ikincil immünoglobulin E duyarlılığı: Multicenter Allergy Study kohort çalışması. Clinical and Experimental Allergy, 38, 493–500.

61. Cianferoni, A., Khullar, K., Saltzman, R., et al. (2013). Oral food challenge to wheat: A near-fatal anaphylaxis and review of 93 food challenges in children. World Allergy Organization Journal, 6(1), 14. https://doi.org/10.1186/1939-4551-6-14

62. Inomata, N. (2009). Wheat allergy. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology, 9, 238–243.

63. Poole, J. A., Barriga, K., Leung, D. Y., Hoffman, M., Eisenbarth, G. S., & Rewers, M., et al. (2006). Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. Pediatrics, 117(6), 2175-2182.

64. Keet, C. A., Matsui, E. C., Dhillon, G., Lenehan, P., Paterakis, M., & Wood, R. A. (2009). The natural history of wheat allergy. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 102(5), 410–415.

65. Branum, A., & Lukacs, S. L. (2009). Food allergy among children in the United States. Pediatrics.

66. Hwang, Y., Kim, J., Ahn, K., Jeong, K., Lee, S., & Hong, S.-J. (n.d.). Diagnostic decision point for IgE-mediated wheat allergy in children.

67. Srisuwatchari, W., Vichyanond, P., Jirapongsananuruk, O., Visitsunthorn, N., & Pacharn, P. (2020). Characterization of children with IgE-mediated wheat allergy and risk factors that predict wheat anaphylaxis. Asia Pacific Allergy.

68. Koike, Y., Yanagida, N., Sato, S., Asaumi, T., Ogura, K., Ohtani, K., et al. (2018). Predictors of persistent wheat allergy in children: A retrospective cohort study. International Archives of Allergy and Immunology, 176(3-4), 249–254. https://doi.org/10.1159/000489337

69. Zheng, W., Wai, C. Y. Y., Sit, J. K. C., Cheng, N. S., Leung, C. W. M., & Leung, T. F. (2024). Routinely used and emerging diagnostic and immunotherapeutic approaches for wheat allergy. Allergy & Immunology.
70. Srisuwatchari, W., Vichyanond, P., Jirapongsananuruk, O., Visitsunthorn, N., & Pacharn, P. (2020). Characterization of children with IgE-mediated wheat allergy and risk factors that predict wheat anaphylaxis. Asia Pacific Allergy.
71. Jones, S. M., Magnolfi, C. F., Cooke, S. K., & Sampson, H. A. (n.d.). Immunologic cross-reactivity among cereal grains and grasses in children with food hypersensitivity.
72. Quirce, S., & Diaz-Perales, A. (2013). Diagnosis and management of grain-induced asthma. Allergy, Asthma & Immunology Research, 5(6), 348–356.