

# Besin Alerjilerinde Bileşene Dayalı Tanı Yöntemi: Yeni Bir Bakış

## Component Resolved Diagnosis in Food Allergy: A New Perspective

Uzm. Dr. Sevgi SİPAHİ ÇİMEN<sup>1</sup>  
Prof. Dr. Cevdet ÖZEMİR<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, <sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı

### Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Uzm. Dr. Sevgi SİPAHİ ÇİMEN  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Tel/phone: 0212 414 20 00  
mail: sevgisipahi1983@gmail.com

### Anahtar Kelimeler:

alerjen, besin alerjisi, bileşene dayalı tanı, moleküler tanı

### Keywords:

allergen, food allergy, component resolved diagnosis, molecular diagnosis

Geliş Tarihi - Received  
07/02/2020

Kabul Tarihi - Accepted  
09/03/2020

### Öz

Tüm dünyada sıklığı giderek artan besin alerjilerinin tanı ve takibine yönelik araştırmalar çoğalmakta, yeni tanısal yöntemler geliştirilmektedir. Bileşene dayalı tanı yöntemi, tanı aşamasında daha yüksek duyarlılığa sahip olması ile gerçek duyarlılığın çapraz reaksiyondan ayırımında kullanılabileceği gibi hastaların takibinde tolerans gelişimi ile ilgili öngörü sağlması ve besin yükleme testi sırasında ortaya çıkabilecek reaksiyonları öngörmesi nedeni ile besin alerjilerinde tanı ve takip amaçlı kullanılması önerilen yeni tanısal testlerdendir. Bu derlemede sık görülen besin alerjilerinde bileşene dayalı tanı yönteminin klinik kullanımı özetlenmiştir.

### Abstract

As the frequency of food allergy is increasing throughout the World, novel diagnostic methods are being developed and emerging.

Component-resolved diagnostic method is one of the novel methods of diagnostic tests, which is recommended for diagnosis and follow-up in food allergies. Component-resolved diagnosis has higher sensitivity at the stage of diagnosis, which can be used to differentiate true sensitivity from cross-reaction and provides predictions about tolerance development as well as predicting reactions that may occur during the food provocation tests. In this review, the clinical use of the component-resolved diagnosis method in common food allergies is summarized.

Tüm dünyada sıklığı giderek artan besin alerjilerinin tanı ve takibine yönelik araştırmalar da çoğalmakta, yeni tanısal yöntemler geliştirilmektedir. Besin alerjisi tanısında klinik hikâyeye ek olarak alerjen deri testleri ve spesifik-IgE (spIgE) düzey ölçümleri en sık kullanılan tanısal laboratuvar yöntemleridir. Bunların dışında bazofil aktivasyon testi, lenfoblastik transformasyon testleri ve histamin salınım testleri diğer ileri araştırma teknikleri olarak sayılabilir (1). Ancak bu yöntemler duyarlanma bilgisi, klinik seyir, prognoz ve bulguların şiddeti açısından her zaman tam ola-

rak yeterli olamamaktadır. Özellikle IgE aracılı besin alerjilerinin tanısı ve klinik takibinde kullanılan ve geleneksel tanısal testlerin doğruluğunu arttıran bileşene dayalı tanı (Component Resolved Diagnosis=CRD) yöntemi son yıllarda giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır.

Bir besine karşı oluşan sIgE düzeyleri saflaştırılmış doğal veya rekombinant proteinler kullanılarak immünasay yöntemler ile ölçülebilmektedir. Bu şekilde, bir besinin hem alerjenik, hem de alerjenik olmayan proteinleri dahil tüm bileşenlerine karşı oluşmuş IgE antikorları belirlenebilmektedir. Ancak yüksek total IgE düzeyleriyalancı pozitif sonuçlara yol açabilir (2, 3).

Bileşene dayalı tanı (BDT) yöntemi ise, bir besini oluşturan proteinlerin farklı gruplara ayrıştırılıp spesifik protein antijenlerine bağlanan IgE antikorlarının, mikroarray yöntem ile ölçülmesine dayanır. Bu şekilde kişiye özgü duyarlı olunan alerjenler moleküler düzeyde belirlenebilmektedir. Sonuçlar yüksek total IgE düzeyinden etkilenmemektedir (3-5).

BDT yöntemi, tanı aşamasında daha yüksek duyarlılığa sahip olması ile gerçek duyarlılığın çapraz reaksiyondan ayrımında kullanılabileceği gibi hastaların takibinde tolerans gelişimi ile ilgili öngörü sağlaması ve besin yükleme testi sırasında ortaya çıkabilecek reaksiyonları öngörmede klinisyenlere yol gösterici olması nedeni ile besin alerjilerinde tanı ve takip amaçlı kullanılması önerilen bir üst basamak testtir (6).

Çocukluk çağında besin alerjisinde doğru tanı çok önemlidir. Yanlış pozitif tanı sonrasında gereksiz kaçınma diyetleri büyüme gelişme geriliğine, artmış endişe ve gereksiz tedavi planlamalarının yapılmasına neden olabilirken, yanlış negatif tanı ise beklenmedik ve hayatı da tehdit edebilen alerjik reaksiyonlara ve bu durumlara kurtarıcı ilaç birlikteliği olmadan maruz kalmaya neden olabilir.

Bu derlemede sık görülen besin alerjilerinde bileşene dayalı tanı yönteminin klinik kullanımı özetlenmiştir.

### İnek Sütü

İnek sütü, çocukluk çağında besin alerjilerinin sık nedenlerindedir (7, 8). İnek sütü proteinlerin %80'i kazein, %20'si whey proteinlerinden oluşur. Kazein (Bos d 8); s1-kazein (Bos d 9), s2-kazein (Bos d 10), -kazein (Bos d 11), ve -kazein (Bos d 12) proteinlerinden oluşmakta iken whey proteini -laktoglobulin (Bos d 5), -laktalbumin (Bos d 4), bovine (sığır) serum albümini (Bos d 6), immünoglobulinler (Bos d 7) ve laktoferrin içerir (9). Çocukluk çağında bu bileşenlerin birçoğuna karşı duyarlılık gelişebilmekte iken bunların arasında en önemlisi kazein (Bos d8), -laktoglo-

bulin (Bos d 5) ve -laktalbumin (Bos d 4)'dir (10). Bovin serum albümin (Bos d 6) ise inek sütü alerjisi olan çocuklarda sığır eti ile olan çapraz reaksiyonun göstergesidir (6). İnek sütü proteinlerinin bileşenleri Tablo1'de gösterilmiştir. Kazein ısı ile denatüre olmaz iken Bos d 4, Bos d 5, Bos d 6 ve Bos d 7'den oluşan whey proteinleri 95°C 'de 20 dakika ısıtmak ile denatüre olur ve IgE ile bağlanma özelliklerini yani alerjen özelliklerini yitirebilirler. Ancak pastörizasyon ile denatüre olmazlar (11). Bileşene dayalı tanı yönteminin, inek sütü alerjisinde prognozu öngörmede, tolerans gelişiminin takibinde faydalı olabileceği çeşitli klinik çalışmalarda öne sürülmüştür (12-14). Özellikle yüksek kazein sIgE düzeyine sahip hastalarda inek sütü alerjisinin kalıcı olabileceği gösterilmiş ve tersine düşük kazein sIgE değerlerine sahip hastaların tolerans geliştirme ihtimalinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (15, 16). BDT yönteminin, inek sütü alerjisi tanısında besin yükleme testi kararını vermede, fırınlanmış süt ürünlerinin tüketilip tüketilmeyeceği konusunda yol gösterici olmaktadır (17, 18). Yüksek kazein sIgE düzeylerinin fırınlanmış ürünlere karşı reaksiyon gelişme ihtimalini arttırdığı, kazein sIgE değerinin >10 kUA/l olması halinde fırınlanmış süt ile yapılan provokasyon testinde >%95 oranında reaksiyon görüleceği; <5kUA/l olması durumunda ise <%50 reaksiyon görülmeyeceği gösterilmiştir (19). BDT aynı zamanda hangi hastada provokasyon sırasında şiddetli reaksiyon görülebileceği konusunda belirleyici olabilmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada Petersen ve ark., inek sütü alerjisi tanısı ile izlenen 78 olguyu retrospektif olarak incelemiş, inek sütü sIgE ve kazein sIgE düzeyleri ile provokasyon sırasında görülebilen alerjik reaksiyonun şiddeti arasında korelasyon olduğunu göstermiştir (20). Son yıllarda IgE aracılı inek sütü alerjisi tanısı olan ve henüz 6 yaşına kadar tolerans geliştiremeyen ve geliştirmesi öngörülemeyen olgularda inek sütü ile desensitizasyon tercih edilmesi önerilen tedavi yöntemidir. Oral, sublingual ve epikutanöz immünoterapi olarak değişik yollarla uygulanabilmektedir (21). Hangi hastanın bu immünoterapiden fayda göreceği sorusuna BDT yöntemi ile cevap alınmaya çalışılmış ve yüksek kazein, -laktalbumin ve -laktoglobulin sIgE düzeyleri daha düşük idame dozu ile ilişkili bulunmuştur (22).

### Yumurta

Yumurta alerjisi, çocukluk çağında en sık görülen IgE aracılı besin alerjisidir (6). Yumurta beyazı, sarısına göre daha alerjendir ve saptanabilen en önemli yumurta beyazı alerjenleri ovomukoid (Gal d 1), ovalbumin (Gal d 2), ovotransferrin/conalbumin (Gal d 3) ve lizozimdir (Gal

d 4) (23). Serum albumin (-livetin, Gal d 5) ve vitellojenin-1 prekürsör fragmanı (Gal d 6) ise yumurta sarısı alerjenleridir (24). Ovalbumin, yumurta beyazında en fazla bulunan ve çoğu reaksiyondan sorumlu olan alerjen olup ısı ve proteazlara karşı hassastır. Ovomukoid (Gal d 1) ise yumurta beyazının majör alerjenidir, ısı ve proteazlar ile parçalanmaya karşı dirençlidir (11).

Yumurta alerjisinin tanısında öncelikle en sık görülen majör alerjenleri içerdiğinden yumurta beyazı spIgE düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir. Ancak spIgE ile birlikte Gal d 1 ve Gal d 2 spIgE ölçümünün tanısal testlerin duyarlılığını arttırdığı görülmüştür. Aynı zamanda duyarlılaşmayı klinik alerjiden ayırmak için ikinci aşamada BDT yönteminin kullanılması ve majör alerjen olan ovomukoid spIgE ölçümü önerilmiştir (11, 25). Yumurta alerjisi olan çocukların %64 ila %84 kadarının yüksek ısıda pişmiş (fırınlanmış) yumurtayı tolere ettiği ve buğday ile birlikte pişirilmiş yumurtanın matriks etkisi ile toleransı arttırdığı görülmüştür (26, 27). Ayrıca, pişmiş yumurta içeren ürünlerin diyetten eklenmesinin sıkı eliminasyona nazaran toleransı arttırdığı düşünülmektedir (28). Yumurta alerjisi tanısı ile yumurta eliminasyonu yapılan hastalarda pişmiş yumurtanın tolere edilip edilemeyeceği konusunda BDT yöntemi yol gösterici olabilmektedir. Isı ile denatüre olmayan ovomukoid (Gal d 1) spIgE yüksekliği kalıcı yumurta beyazı alerjisi ile ilişkili bulunmuş, Gal d 1 spIgE değeri negatif saptanan hastaların pişmiş besinleri tolere edebildiği bildirilmiştir (29, 30) (28,29). Yapılan bir çalışmada 10.8 kUA/l üzerinde ovomukoid spIgE düzeyinin, pişmiş yumurta ile reaksiyon gelişme riskini arttırdığı; 1 kUA/l ve altında değerlere sahip hastalarda pişmiş yumurtaya reaksiyon geliştirme riskinin düşük olduğu gösterilmiştir (31). Yumurta alerjisinin kalıcı olduğu olgularda denenen oral immunoterapinin başarılı olup olmayacağı ile ilgili yapılan bir çalışmada yüksek ovomukoid spIgE değeri oral immunoterapiye yanıtızsızlık ile ilişkili bulunmuştur (14).

### Buğday

Buğday (*Triticum aestivum*) alerjisi prevalansı yaşa ve coğrafik bölgeye göre değişmekle birlikte %0.4 ve %4 civarında saptanmıştır (32). Buğday alerjisi; besin alerjisi, fırıncı astımı, kontak ürtiker ve buğday bağımlı egzersiz ile tetiklenen anafilaksi gibi birçok farklı klinik tablo ile prezente olabilir (33). Buğday proteinleri suda/tuzda çözünen (albumin, globülin) ve suda çözünmeyen (gliadin ve gluten) olarak iki gruba ayrılır (Tablo 1) (6, 34). Buğday proteini bileşenlerinden bazıları belirli klinik tablolardan sorumlu tutulmaktadır. Suda çözünmeyen gliadin

fraksiyonlarından /-gliadin (Tri a 21), -gliadin (Tri a 20), omega (-)1,2-gliadin, -5-gliadin (Tri a 19) ile düşük molekül ağırlıklı glutenin alt uniteleri (Tri a 36) ve yüksek molekül ağırlıklı glutenin alt uniteleri (Tri a 26) buğday bağımlı egzersiz ile tetiklenen anafilaksi ile ilişkili alerjenlerdir ve aynı zamanda fırıncı astımı, besin alerjisi ve atopik dermatit ile de ilişkilendirilir. Suda çözünen alerjenlerden alfa-amilaz inhibitörleri ve lipid transfer pro-

**Tablo 1.** Besinlerin moleküler alerjen bileşenleri (6, 69)

| Besin  | Alerjen adı                            | IUIS* adı                         |
|--|--|-----------------------------------|
| Süt  | Whey:                                  |                                   |
|  | -Laktalbumin                           | Bos d 4                           |
|  | $\beta$ -Laktoglobulin                 | Bos d 5                           |
|  | Bovin serum albumin                    | Bos d 6                           |
|  | İmmunoglobulin                         | Bos d 7                           |
|  | Kazein:                                |                                   |
|  | s1-Kazein                              | Bos d 9                           |
|  | s2-Kazein                              | Bos d 10                          |
|  | -Kazein                                | Bos d 11                          |
|  | -Kazein                                | Bos d 12                          |
| Yumurta  | Ovomukoid                              | Gal d1                            |
|  | Ovalbumin                              | Gal d 2                           |
|  | Ovotransferrin                         | Gal d 3                           |
|  | Lizozim                                | Gal d 4                           |
|  | Serum albumin                          | Gal d 5                           |
|  | Vitellogenin-1 fragmentleri            | Gal d 6                           |
|  | Buğday                                 | <i>Su/tuz çözünebilen protein</i> |
| Profilin   |  | Tri a 12                          |
| LTP 1  |  | Tri a 14                          |
| -Amilaz inhibitörleri                                  |  | Tri a 15                          |
|  |  | Tri a 28                          |
|  |  | Tri a 29                          |
|  |  | Tri a 30                          |
| <i>Su/tuzda çözünmeyen protein</i>                     |  |                                   |
| $\alpha/\beta$ -gliadin                                |  | Tri a 21                          |
| $\gamma$ -gliadin                                      |  | Tri a 20                          |
| w1,2 gliadin   |  | Tri a 12                          |
| w5-gliadin   |  | Tri a 19                          |
| <i>Yüksek moleküler ağırlıklı glutenin subunitleri</i> |  | Tri a 26                          |
| <i>Düşük moleküler ağırlıklı glutenin subunitleri</i>  | Tri a 36                               |                                   |
| Soya   | Soya gövde proteini                    | Gly m 1,Gly m 2                   |
|  | Profilin                               | Gly m 3                           |
|  | PR-10                                  | Gly m 4                           |
|  | Kunitz tripsin inhibitör               |                                   |
|  | Thiol proteaz                          | Gly m Bd 30k                      |
|  | $\beta$ -conglycinin $\alpha$ subuniti | Gly m 5                           |

|             |  |  |
|-------------|--|--|
|             | Glycinin G1 subunit asidik zinciri<br>Glycinin G2 subunit ana zinciri  | Gly m 6  |
| Yer fıstığı | Cupin (7S globulin)<br>Conglutin (2S albumin)<br><br>Cupin (11s globulin)<br>Profilin<br>PR-10<br>LTP-1<br>Oleosin<br><br>Defensin | Ara h 1<br>Ara h 2<br>Ara h 6<br>Ara h 7<br>Ara h 3<br>Ara h 5<br>Ara h 8<br>Ara h 9<br>Ara h 10<br>Ara h 11<br>Ara h 12<br>Ara h 13 |
| Fındık      | PR-10<br>Profilin<br>PR-14 nsLTP<br>11S globulin<br>7S globulin<br>Oleosin<br>2S albumin   | Cor a 1<br>Cor a 2<br>Cor a 8<br>Cor a 9<br>Cor a 11<br>Cor a 12, 13<br>Cor a 14   |
| Ceviz       | 2S albumin<br>Visilin<br>LTP   | Jug r 1<br>Jug r 2<br>Jug r 3  |

\* **IUIS:** International Union of Immunological Societies

teini-LTP (Tri a 14) ise fırıncı astımı, IgE aracılı buğday alerjisi ve kontak ürtikere sebep olurlar. Özellikle omega-5 gliadin (Tri a 19) egzersiz ilişkili anafilaksi ve IgE aracılı besin alerjisinden sorumlu en önemli alerjendir ve ağır klinik reaksiyonlar ile ilişkilidir (35-38).

Buğday ile arpa ve yulaf gibi diğer tahıllar homolog proteine sahiptir ve kendi aralarında çapraz reaksiyon görülebilir. Aynı şekilde ot poleni ile de homolog proteinler çapraz reaksiyona neden olabilir ve klinik olarak anlamlı olmayan deri testi veya sIgE pozitifliğine yol açabilir (39). Ot polenine duyarlı kişilerde buğdaya karşı yanlış pozitif sonuçlar elde edilebileceğinden buğday alerjisinde sIgE'nin özgüllüğü düşüktür (40). Sonuç olarak buğdaya karşı IgE antikörlerinin gösterilmesi her zaman klinik olarak buğday alerjisini göstermeyebilir ve BDT yöntemi ile tanısal testlerin duyarlılığı artabilir. Ayrıca BDT yöntemi buğday alerjisinde prognozu öngörmeye ve provokasyon sırasında şiddetli reaksiyon gelişimini öngörmeye de faydalı olabilir. Yüksek omega-5 gliadinin sIgE düzeylerinin buğday ile besin provokasyonu testi sırasında şiddetli reaksiyon görülmeye riskini arttırdığı gösterilmiştir (41). Çocuklarda yüksek gliadin sIgE düzeylerinin buğday alerjisinin kalıcı olması ve astım gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (42).

## Soya

Soya (*Glycine max*) baklagiller ailesindedir. Soya, et ürünleri, çikolata gibi birçok işlenmiş gıdanın içerisinde gizli alerjen kaynağı olarak kullanılmakta olup, eser miktarlarda bile alerjik reaksiyona yol açabildiğinden önemli bir alerjen olarak kabul görmektedir (11). Major soya alerjenleri Gly m 5 (7S Globulin), Gly m 6 (11S Globulin) ve Gly m 8 (2S albumin)'dir (Tablo 1). Primer duyarlanmayı gösteren bu alerjenler yüksek ısı ve sindirime karşı dirençlidir ve sistemik reaksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir (43-45). Soya proteinine karşı gelişen reaksiyonlar primer soya alerjisi veya huş ağacı poleni (Bet v 1) duyarlılığına ikincil ortaya çıkan çapraz reaksiyon olarak iki farklı şekilde görülebilir (11, 43-45). Bu iki kliniğin birbirinden ayrımında BDT yönteminden faydalanılır.

Soya alerjisi gastrointestinal sistem yoluyla duyarlaşma sonucu gerçekleşmektedir. Primer soya alerjisinden sorumlu tutulan majör alerjen Gly m 8'dir (44, 45). Gly m 4 ise huş ağacı poleni alerjeni Bet v 1'in homolog proteindir ve huş ağacı polenine duyarlı olan kişilerde pozitif saptanır. Isıya duyarlı olan bu alerjen, huş ağacı polenine duyarlı kişilerde soya tüketimi sonrası şiddetli reaksiyon gelişimi ve oral alerji sendromu ile ilişkilidir (46, 47). Fermantasyon ile yapısı bozulduğundan soya sütüne reaksiyon gösteren bu olgular fermente soya ürünlerini tüketebildiği bildirilmiştir (11, 48). Tanı amaçlı kullanılan soya ekstratlarında Gly m 4 yeterli miktarda bulunmadığından bu olguların tanısı BDT yöntemi ile daha doğru konulabilmektedir (11).

## Yer Fıstığı

Yer fıstığı (*Arachis hypogaea*) alerjisi, çapraz reaksiyona bağlı yanlış pozitiflik oranının yüksek olması nedeni ile bileşene dayalı tanı yönteminin sıklıkla kullanıldığı besin alerjilerindedir. Yer fıstığı alerjisi prevalansı %0.5 ile %2.5 arasında değişmektedir (11, 49). Yer fıstığı alerjen bileşenleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Ara h 2 yer fıstığının majör alerjenidir ve şiddetli sistemik reaksiyon ile ilişkilidir (50). Ballmer-Weber ve ark., Ara h 2 sIgE için 1.0 kUA/l ve üzeri değerleri yer fıstığına karşı sistemik reaksiyon gelişimi ile ilişkili bulmuştur (51). Diğer tohum depo proteinleri ve majör alerjenler olan Ara h 1, Ara h 3 ve Ara h 6 da daha az sıklıkta ağır sistemik reaksiyon ile ilişkili bulunmuştur. Ara h 2'nin yer fıstığı alerjisinde gerçek duyarlanmanın çapraz reaksiyon ile ayrımında tanısal değeri yüksektir (52-54). Yer fıstığı alerjisinin tanısında bileşenlere karşı oluşan sIgE değerinin tanısal doğruluğunu inceleyen bir sistematik derlemede 21'i pediatrik popülasyon ile

yapılan toplam 22 çalışma dahil edilmiş, yer fıstığı alerjisi tanısında yer fıstığı ekstraktının kullanıldığı deri delme testi ve sIgE ile karşılaştırıldığında Ara h 2 (2S albumin)'ye karşı oluşan sIgE ölçümünün tanıda daha üstün olduğu belirtilmiştir (54). Tanısal öngörü amaçlı Ara h 2 sIgE için eşik değerleri belirlenmeye çalışılmış ancak muhtemel coğrafi farklılıklar ve hasta popülasyonları nedeni ile çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Yer fıstığı alerjisi tanısında sIgE ve bileşene dayalı tanı yönteminin tanısal değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, yer fıstığı sIgE'nin 15 kUA/l üzerindeki değerler için pozitif prediktif değeri %95, özgüllüğü %98 ve duyarlılığı %26 bulunmuşken, Ara h 2 için 1.19 kUA/l düzeyi ile özgüllük %98, duyarlılık %60 saptanmış ve yer fıstığı alerjisi tanısında Ara h 2'nin öngörü düzeyinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (51)). Bir başka çalışmada Ara h 2 için yer fıstığı besin yükleme testini %95 olasılıkla öngören sIgE prediktif değeri 42.5 kUA/L bulunmuştur (52).

Bir PR-10 proteini olan ve huş ağacının majör alerjeni Bet v 1 ile homolog olan Ara h 8, polenler ile çapraz reaksiyon sorumludur. Ara h 8 pozitifliği olan kişilerde semptomsuz duyarlılaşma görülebileceği gibi, huş ağacı poleni alerjisine bağlı, yer fıstığı tüketimi sonrası hafif/lokal reaksiyonlar (oral alerji sendromu) gelişebilir (55, 56). Ara h 9 (LTP) ise Akdeniz Bölgesinde yaşayan kişilerde şiddetli sistemik reaksiyonlara yol açabilen alerjendir. Yer fıstığı ile sistemik reaksiyon gelişen bir kişide majör tohum depo proteinleri (Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3) ile duyarlılığın gösterilemediği durumlarda bu alerjene karşı hassasiyet akılda tutulmalıdır (56-58).

Diğer besinlerde olduğu gibi, yer fıstığı alerjisinde de oral immünoterapinin başarısını öngörmeye BDT yönteminden faydalanılabilir. Bu konuda yapılan bir çalışmada Vickery ve ark., Ara h 2, Ara h 3 ve yer fıstığı sIgE düzeylerinin düşüklüğü ile immünoterapi başarısı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptamıştır (59).

### Fındık

Fındık (*Corylus avellana*), Avrupa'da en sık saptanan kuruyemiş alerji etkenidir (60). Huş ağacı poleni ile ve diğer kuruyemişler ile sıklıkla çapraz reaksiyon nedeni ile duyarlılık oranı çok daha fazla saptanmakta ve fındık alerjisi tanısında BDT yöntemi faydalı olmaktadır (11). Fındık için BDT yöntemi ile belirlenen alerjenler Tablo 1'de gösterilmiştir. Bunlardan en önemlileri; huş ağacı poleni Bet v 1 ile homolog PR-10 proteini olan Cor a 1, lipid transfer proteini olan Cor a 8 ve tohum depo proteinleri Cor a 9 (11S globülin) ve Cor a 14 (2S albumin)'dir ve her biri farklı coğrafik bölgelerde ağır sistemik reak-

siyondan sorumlu tutulmuşlardır (52). Bu alerjenler içinde özellikle Cor a 9 ve Cor a 14'ün klinik olarak alerjik reaksiyonları öngörmeye önemli oldukları gösterilmiştir (52, 61). Kattan ve ark. gerçekleştirdiği bir kohort çalışmasında alerji tanısını öngörmeye 2.0 kUA / L ve üzerinde Cor a 9 sIgE değerinin; 1.0 kUA / L ve üzerinde Cor 14 sIgE değerinin %92 duyarlılığa ve %93 özgüllüğe sahip olduğunu bildirmiştir (61). Fındık bileşenlerinin tanısal öngörü değerleri ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir (62). Fındık duyarlılığı öntanısı ile oral provokasyon testi uygulanan hastaların bileşene dayalı olarak Cor a 1, Cor a 8, Cor a 9 ve Cor a 14 sIgE düzeyleri ölçüldüğü yakın zamanda gerçekleştirilen bir çalışmada da ispatlanmış fındık alerjisi olanlarda Cor a 1 düzeyleri yüksek bulunmuştur (63). Ülkemizde yapılan çalışmada klinik olarak alerjik reaksiyonu en iyi öngören bileşenin Cor a 14 olduğu gösterilmiş ve %95 olasılıkla öngörü değeri 1 kUA/l olarak belirtilmiştir (64).

Şiddetli reaksiyon gösteren hastaların, sadece huş ağacı polenine duyarlılığı olan ve semptomu olmayan ya da hafif oral semptomu olan hastalardan ayırımında Cor a 9 ve Cor a 14 bileşenlerinin kullanılması önerilmekte ve geleneksel tanı yöntemlerine göre özgüllüklerinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir (11, 65).

### Ceviz

Ceviz (*Juglans regia*), Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'de kaju ve Brezilya cevizi ile birlikte en sık kuruyemiş alerjisi nedeni iken; Japonya'da anafilaksiye en sık neden olan kuruyemiş olarak saptanmıştır (11, 66). Ceviz için tanımlanan bileşenler Jug r 1, Jug r 2 ve Jug r 3 ve Jug r 4'tur (Tablo 1).

Jug r 1(2S albumin) tohum depo proteindir ve ceviz alerjisinden esas sorumlu alerjendir. Jug r 2 (visilin) depo proteindir ve düşük reaktiviteye neden olur. Bir lipid transfer proteini (LTP) olan Jug r 3 ise lokal semptomlar ve sistemik reaksiyonlar ile ilişkilidir. Ceviz spesifik IgE yüksekliği olan hastaların bileşene dayalı tanı yöntemiyle değerlendirilen sIgE Jug r 1, sIgE Jug r 2 ve sIgE Jug r seviyelerinin tespiti sonucunda klinik olarak ceviz alerjisi olan 32 hastanın 31'inde Jug r 1 yüksekliği tespit edilmiştir. Bu değer tolere hastalarda düşük olarak ölçülmüştür (67). Öte yandan, bir başka çalışmada da bu üç bileşene karşı sIgE pozitifliği ağır reaksiyon ile ilişkili bulunmuştur (68).

### Sonuç

Bileşene dayalı tanı günümüzde besin alerjisi tanısı veya şüphesi olan hastalara bireysel yaklaşıma olanak sağlayan önemli tanısal araçlardandır. Halihazırda besin aler-

jisinin tanısında altın standart test olan besin yükleme testinin henüz yerini alacak kadar yüksek duyarlılığı ve özgülüğü olmasa da öykü ile geleneksel tanı yöntemlerinin uyumsuz olduğu özellikli hastalarda, gerçek duyarlanmayı çapraz reaksiyona bağlı olan duyarlanmadan ayırt ederek, gereksiz besin eliminasyon diyetlerinden önüne geçmeyi sağlamaktadır.

Bileşene dayalı tanı ile hastalarda besin provokasyonu kararı verme sürecinde ve provokasyon sırasında görülebilecek şiddetli sistemik reaksiyonu öngörme, ayrıca olası tolerans gelişimini ve hastaların uzun dönem takibinde klinisyenlere yol göstermek mümkün olmaktadır.

### Kaynaklar

- Ozdemir C. Alerjide in vitro tanı yöntemleri. *Astum Allerji İmmünoloji*. 2008;6:27-8.
- Federly TJ, Jones BL, Dai H, Dinakar C. Interpretation of food specific immunoglobulin E levels in the context of total IgE. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111:20-4.
- Treudler R, Simon JC. Overview of component resolved diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13:110-7.
- Gupta M, Cox A, Nowak-Węgrzyn A, Wang J. Diagnosis of Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38:39-52.
- Shreffler WG. Microarrayed recombinant allergens for diagnostic testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:843-9; quiz 50-1.
- Besin Alerjisi Türk Ulusal Rehberi 2017. *Asthma Allergy Immunol*. 2017:1-81.
- Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27 Suppl 23:1-250.
- Kucukosmanoglu E, Yazi D, Yesil O, Akkoc T, Gezer M, Ozdemir C, et al. Prevalence of immediate hypersensitivity reactions to cow's milk in infants based on skin prick test and questionnaire. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36:254-8.
- Fiocchi A, Schunemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Tronccone R, et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:1119-28 e12.
- Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:1442-60.
- Borres MP, Maruyama N, Sato S, Ebisawa M. Recent advances in component resolved diagnosis in food allergy. *Allergol Int*. 2016;65:378-87.
- Ito K, Futamura M, Moverare R, Tanaka A, Kawabe T, Sakamoto T, et al. The usefulness of casein-specific IgE and IgG4 antibodies in cow's milk allergic children. *Clin Mol Allergy*. 2012;10:1.
- Ahrens B, Lopes de Oliveira LC, Grabenhenrich L, Schulz G, Niggemann B, Wahn U, et al. Individual cow's milk allergens as prognostic markers for tolerance development? *Clin Exp Allergy*. 2012;42:1630-7.
- Martorell-Aragones A, Echeverria-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, Bone-Calvo J, Martin-Munoz MF, Nevot-Falco S, et al. Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43:507-26.
- Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Pedrosa M, Diaz-Pena JM, Quirce S. Accidental allergic reactions in children allergic to cow's milk proteins. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:883-8.
- Nowak-Węgrzyn A, Muraro A. Cow's milk allergy. *EAACI Molecular Allergology User's guide* 2016. p. 157-65.
- Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:342-7, 7 e1-2.
- Ford LS, Bloom KA, Nowak-Węgrzyn AH, Shreffler WG, Masilamani M, Sampson HA. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:180-6 e1-3.
- Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A, Moshier E, Godbold J, Wang J, Sampson HA. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:222-4 e1-4.
- Petersen TH, Mortz CG, Bindlev-Jensen C, Eller E. Cow's milk allergic children-Can component-resolved diagnostics predict duration and severity? *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29:194-9.
- Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018;73:799-815.
- Kuitunen M, Englund H, Remes S, Moverare R, Pelkonen A, Borres MP, et al. High IgE levels to alpha-lactalbumin, beta-lactoglobulin and casein predict less successful cow's milk oral immunotherapy. *Allergy*. 2015;70:955-62.
- Mann K. The chicken egg white proteome. *Proteomics*. 2007;7:3558-68.
- Andersen MB, Hall S, Dragsted LO. Identification of European allergy patterns to the allergen families PR-10, LTP, and profilin from Rosaceae fruits. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;41:4-19.
- Bartnikas LM, Sheehan WJ, Tuttle KL, Petty CR, Schneider LC, Phipatanakul W. Ovomucoid specific immunoglobulin E as a predictor of tolerance to cooked egg. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2015;6:198-204.
- Saifi M, Swamy N, Crain M, Brown LS, Bird JA. Tolerance of a high-protein baked-egg product in egg-allergic children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116:415-9.
- Miceli Sopo S, Greco M, Cuomo B, Bianchi A, Liotti L, Monaco S, et al. Matrix effect on baked egg tolerance in children with IgE-mediated hen's egg allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:465-70.
- Calamelli E, Liotti L, Beghetti I, Piccinno V, Serra L, Bottau P. Component-Resolved Diagnosis in Food Allergies. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55.
- 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. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:441-50.
- Ohtani K, Sato S, Syukuya A, Asaumi T, Ogura K, Koike Y, et al. Natural history of immediate-type hen's egg allergy in Japanese children. *Allergol Int*. 2016;65:153-7.
- Ando H, Moverare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:583-8.
- Longo G, Berti I, Burks AW, Krauss B, Barbi E. IgE-mediated food allergy in children. *Lancet*. 2013;382:1656-64.
- Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivasiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012;10:13.
- Savilahti EM, Rantanen V, Lin JS, Karinen S, Saarinen KM, Goldis M, et al. Early recovery from cow's milk allergy is associated with decreasing IgE and increasing IgG4 binding to cow's milk epitopes. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1315-21 e9.

35. Palosuo K, Varjonen E, Kekki OM, Klemola T, Kalkkinen N, Alenius H, et al. Wheat omega-5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:634-8.
36. Makela MJ, Eriksson C, Kotaniemi-Syrjanen A, Palosuo K, Marsh J, Borres M, et al. Wheat allergy in children - new tools for diagnostics. *Clin Exp Allergy.* 2014;44:1420-30.
37. Gomez-Casado C, Garrido-Arandia M, Pereira C, Catarino M, Parro V, Armentia A, et al. Component-resolved diagnosis of wheat flour allergy in baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:480-3.
38. Nilsson N, Sjolander S, Baar A, Berthold M, Pahr S, Vrtala S, et al. Wheat allergy in children evaluated with challenge and IgE antibodies to wheat components. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:119-25.
39. Tatham AS, Shewry PR. Allergens to wheat and related cereals. *Clin Exp Allergy.* 2008;38:1712-26.
40. Constantin C, Quirce S, Poorafshar M, Touraev A, Niggemann B, Mari A, et al. Micro-arrayed wheat seed and grass pollen allergens for component-resolved diagnosis. *Allergy.* 2009;64:1030-7.
41. Ito K, Futamura M, Borres MP, Takaoka Y, Dahlstrom J, Sakamoto T, et al. IgE antibodies to omega-5 gliadin associate with immediate symptoms on oral wheat challenge in Japanese children. *Allergy.* 2008;63:1536-42.
42. Kotaniemi-Syrjanen A, Palosuo K, Jartti T, Kuitunen M, Pelkonen AS, Makela MJ. The prognosis of wheat hypersensitivity in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:e421-8.
43. Holzhauser T, Wackermann O, Ballmer-Weber BK, Bindslev-Jensen C, Scibilia J, Perono-Garoffo L, et al. Soybean (*Glycine max*) allergy in Europe: Gly m 5 (beta-conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:452-8.
44. Ebisawa M, Brostedt P, Sjolander S, Sato S, Borres MP, Ito K. Gly m 2S albumin is a major allergen with a high diagnostic value in soybean-allergic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:976-8 e1-5.
45. Kattan JD, Sampson HA. Clinical reactivity to soy is best identified by component testing to Gly m 8. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:970-2 e1.
46. Mittag D, Vieths S, Vogel L, Becker WM, Rihs HP, Helbling A, et al. Soybean allergy in patients allergic to birch pollen: clinical investigation and molecular characterization of allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:148-54.
47. Berneder M, Bublin M, Hoffmann-Sommergruber K, Hawranek T, Lang R. Allergen chip diagnosis for soy-allergic patients: Gly m 4 as a marker for severe food-allergic reactions to soy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161:229-33.
48. Kosma P, Sjolander S, Landgren E, Borres MP, Hedlin G. Severe reactions after the intake of soy drink in birch pollen-allergic children sensitized to Gly m 4. *Acta Paediatr.* 2011;100:305-6.
49. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:638-46.
50. Dang TD, Tang M, Choo S, Licciardi PV, Koplin JJ, Martin PE, et al. Increasing the accuracy of peanut allergy diagnosis by using Ara h 2. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1056-63.
51. Ballmer-Weber BK, Lidholm J, Fernandez-Rivas M, Seneviratne S, Hanschmann KM, Vogel L, et al. IgE recognition patterns in peanut allergy are age dependent: perspectives of the EuroPrevall study. *Allergy.* 2015;70:391-407.
52. Beyer K, Grabenhenrich L, Hartl M, Beder A, Kalb B, Ziegert M, et al. Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. *Allergy.* 2015;70:90-8.
53. Lieberman JA, Glaumann S, Batelson S, Borres MP, Sampson HA, Nilsson C. The utility of peanut components in the diagnosis of IgE-mediated peanut allergy among distinct populations. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:75-82.
54. Klemans RJ, van Os-Medendorp H, Blankestijn M, Bruijnzel-Koomen CA, Knol EF, Knulst AC. Diagnostic accuracy of specific IgE to components in diagnosing peanut allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:720-30.
55. Asarnoj A, Nilsson C, Lidholm J, Glaumann S, Ostblom E, Hedlin G, et al. Peanut component Ara h 8 sensitization and tolerance to peanut. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:468-72.
56. Sicherer SH, Wood RA. Advances in diagnosing peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:1-13; quiz 4.
57. Krause S, Reese G, Randow S, Zennaro D, Quarantino D, Palazzo P, et al. Lipid transfer protein (Ara h 9) as a new peanut allergen relevant for a Mediterranean allergic population. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:771-8 e5.
58. Kleine-Tebbe J, Beyer K, Ebisawa M. Peanut allergy. *EAA-CI Molecular Allergology User's guide 2016.* p. 235-44.
59. Vickery BP, Scurlock AM, Kulis M, Steele PH, Kamilaris J, Berglund JP, et al. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:468-75.
60. McWilliam V, Koplin J, Lodge C, Tang M, Dharmage S, Allen K. The Prevalence of Tree Nut Allergy: A Systematic Review. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15:54.
61. Kattan JD, Sicherer SH, Sampson HA. Clinical reactivity to hazelnut may be better identified by component testing than traditional testing methods. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:633-4 e1.
62. Tuano KS, Davis CM. Utility of Component-Resolved Diagnostics in Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15:32.
63. Inoue Y, Sato S, Takahashi K, Yanagida N, Yamamoto H, Shimizu N, et al. Component-resolved diagnostics can be useful for identifying hazelnut allergy in Japanese children. *Allergol Int.* 2019.
64. Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Sahiner UM, Yilmaz EA, Yavuz ST, Soyer O, et al. Cor a 14, Hazelnut-Specific IgE, and SPT as a Reliable Tool in Hazelnut Allergy Diagnosis in Eastern Mediterranean Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:265-72 e3.
65. Knol E, Wickman M. Tree nut and seed allergy. *EAA-CI Molecular Allergology User's guide 2016.* p. 246-54.
66. Imamura T, Kanagawa Y, Ebisawa M. A survey of patients with self-reported severe food allergies in Japan. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19:270-4.
67. Lee J, Jeong K, Jeon SA, Lee S. Component resolved diagnosis of walnut allergy in young children: Jug r 1 as a major walnut allergen. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2019.
68. Ciprandi G, Pistorio A, Silvestri M, Rossi GA, Tosca MA. Walnut anaphylaxis: the usefulness of molecular-based allergy diagnostics. *Immunol Lett.* 2014;161:138-9.
69. Cabanillas B, Jappe U, Novak N. Allergy to Peanut, Soybean, and Other Legumes: Recent Advances in Allergen Characterization, Stability to Processing and IgE Cross-Reactivity. *Mol Nutr Food Res.* 2018;62.