



# Kene Isırığı ile İlişkili Yeni Bir Hastalık: Alpha-Gal Allerjisi

## Tick Bite-Associated New Disease: Alpha-Gal Allergy

Esra Yücel<sup>1</sup> (iD), Zeynep Tamay<sup>1</sup> (iD)

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Makale atfı:** Yücel E, Tamay Z. Kene ısırığı ile ilişkili yeni bir hastalık: Alpha-gal allerjisi. J Pediatr Inf 2020;14(1):1-4.

### Öz

Son yıllarda memelilerde bulunan bir oligosakkarit olan Alpha gal'e karşı kene ısırığının neden olduğu duyarlılık sonrası gelişen İmmünglobulin E (IgE) antikorlarına bağlı iki farklı klinik tablo tanımlanmıştır. Bunlardan ilki kırmızı et tüketimi sonrası geç başlangıçlı (3-6 saat sonra) IgE aracılı sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonları iken, ikincisi de ilk setuksimab infüzyonunda dakikalar içerisinde görülen anafilaksidir. Kene ısırığı ile ilişkili ülkemizde görülebilen enfeksiyon hastalıklarının yanı sıra Alpha gal allerjisi akılda tutulmalı, hekimlerin bu konudaki farkındalıkları artırılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Alpha gal, anafilaksi, besin allerjisi, kene ısırığı, kırmızı et allerjisi

### Abstract

In recent years, two distinct clinical conditions have been defined due to immunoglobulin E (IgE) antibodies induced by tick bite against Alpha gal, an oligosaccharide found in mammalian meat. The first one is late-onset (after 3-6 hours) IgE-mediated systemic hypersensitivity reactions after red meat consumption, while the second is immediate anaphylaxis during the first minutes of cetuximab infusion. As well as infectious diseases associated with tick bites that can be seen in our country, Alpha gal allergy should be kept in mind, and the awareness of physicians should be increased.

**Keywords:** Alpha gal, anaphylaxis, food allergy, red meat allergy, tick bite

### Giriş

Ülkemiz farklı iklimsel özellikleri olan coğrafik bölgelere sahip olması nedeniyle, vahşi yaşamı açısından, vektör olabilecek kene ile ilişkili hastalıklar için önemli bir konumdadır. Kene ile ilişkili patojenler ülkemizin birçok bölgesinde özellikle kene sezonunda önemli ve tehlikeli halk sağlığı sorunlarına yol açabilmektedir.

Ülkemizde hastalık taşıyan keneler hem yumuşak (*Argasidae*- örn; *Ornithodoros*) hem de sert kene (*Ixodidae*- örn; *Ixodes*, *Hyalomma*, *Dermacantor*) cinsinden olabilmektedir. Bu keneler ile sadece protozoa değil (*Babesiosis*), ayrıca riketsiya

(*Erlchiosis*, Kene ilişkili tifüs, Akdeniz benekli ateşi), non-riketsiyal bakteriler (Lyme Hastalığı, Kene ilişkili tekrarlayan ateş, Tularemi, *Bartonellosis*) ve virüsler de (Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, Kene ilişkili ensefalit) taşınmakta ve insanlarda hastalığa neden olmaktadır (1). Kene ile bulaşan hastalıklar arasında 2002'de ilk tanımlandıktan sonra 2008-2009 yıllarında zirve yapan Kırım Kongo Kanamalı Ateşi yüksek mortalite oranı nedeniyle çok önemli bir yere sahiptir. Özellikle Orta Anadolu Bölgesinde görülen Kırım Kongo Kanamalı Ateşi sıklığının ortalama yılda 900 vaka olduğu bildirilmiştir. 2002-2015 yılları arasında toplam 9787 vaka bildirilmiş olup 500'e yakını bu hastalık sonucu hayatını kaybetmiştir (2).

### Yazışma Adresi/Correspondence Address

Zeynep Tamay

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Bilim Dalı,  
İstanbul-Türkiye

E-mail: eztamay@yahoo.com

Geliş Tarihi: 20.02.2020

Kabul Tarihi: 25.02.2020

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 26.03.2020

©Telif Hakkı 2020 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.  
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

Kenelerin tükürüğünde kenenin tutunmasını uzatan, beslenmesini kolaylaştıran çeşitli anti inflamatuvar, anestezi ve anti hemostatik faktörler bulunmaktadır. Bu içerik konakta çeşitli immünolojik reaksiyonların da başlamasına sebep olmaktadır.

Avrupa'da bazı cins keneler (*Argas reflexus*) ile ısırılma sonrası anafilaksi bildirilmiştir. Bu reaksiyondan kene tükürüğündeki proteinlere karşı gelişen IgE antikorları sorumludur (3,4).

Son yıllarda kırmızı et tüketimi sonrası geç ortaya çıkan (4-6 saat) ve İmmünoglobulin (Ig) E aracılı değişik bir aşırı duyarlılık tablosu tanımlanmıştır. Bu klinik tablo alışlagelen IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonlarından farklılıklar içermektedir çünkü antijenik uyarı protein yapıda bir antijene karşı değil karbonhidrat yapıda olan galaktoz-alpha-1,3-galaktoz (Alpha Gal) epitopuna karşı gelişmektedir. Duyarlılık kene ısırığı gibi beklemediğimiz bir yolla olmaktadır (3). Ortaya çıkan bu sistemik reaksiyon beklenen tersine IgE aracılı olmasına karşın geç başlamaktadır.

### TARİHÇE

Alpha gal allerjisinin tanımlanması bazı epidemiyolojik gözlemlerin sayesinde gerçekleşmiştir. İlk kez 2004 yılında metastatik kolorektal kanser tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR)'ne karşı monoklonal antikor olan Cetuximab araştırmaları sırasında ilacın ilk infüzyonundan dakikalar sonra gelişen anafilaksi vakalarının özellikle Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin güneydoğu eyaletlerinde sık olduğu gözlemlendi (5). Bunun üzerine yapılan araştırmalarda bu vakalarda ilaç infüzyonu öncesinde de ilaca karşı spesifik IgE antikorlarının mevcut olduğu gösterildi ve ileriki yıllarda Cetuximab'ın glikolizasyon mekanizması, ilacın  $\alpha$ 1,3-galaktozil rezidüleri içerdiği ve Cetuximab'a karşı oluşan bu spesifik IgE'nin aslında Cetuximab'ın ağır zincirindeki Fab bölgesindeki  $\alpha$ 1,3 galaktoz oligosakkarit rezidülerine karşı geliştiği keşfedildi (6,7).

Aynı tarihlerde ABD'nin yine güneydoğu eyaletlerinde özellikle açık hava etkinliği yapan kişilerde tekrarlayan yaygın ürtiker, anjiyoödem ve anafilaksi görüldüğü ve bu kişilerin ortak özellik olarak reaksiyonlardan 3-5 saat öncesinde kırmızı et tükettikleri gözlemlendi. Bu hastaların ilginç olarak hem ticari alerjen ekstratları, hem de pişmiş ve çiğ dana, koyun ve domuz eti ile yapılan deri delme testleri ile aynı zamanda spesifik IgE düzeyleri negatif saptamıştı (8).

Karl Landsteiner 1936'da insanlarda non-primat hayvanların kan grubu antijenlerinde bulunan 'B-Like' oligosakkaritlere karşı antikor olduğunu göstermişti (9). Bu antijenin Alpha gal ile eş yapıda olduğunun bulunması ve Alpha gal'in non-primat memelilerin et ve dokularında bulunduğu gösterilmesi, bu nedeni açıklanamayan aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanımlanması için gerekli ipuçlarından en önemlisini sağladı

oldu (10). Yukarıda bahsedilen iki farklı klinik bulgunun benzer coğrafik bölgede gerçekleşmesi nedeniyle araştırmacılar bu hastaların serumlarında Alpha gal duyarlılığını incelediler. Hastaların Alpha gal spesifik IgE değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu ve aynı zamanda kırmızı ette bulunan 7 tip Alpha gal spesifik epitoptan 4'ünün pişirilme ile kaybolmadığını gösterdiler (11).

İlk kez 2009'da Avustralya'dan yayınlanan bir makalede kırmızı et allerjisi ile kene ısırığının ilişkili olabileceği bildirildi (12). Bunun üzerine araştırmacılar ABD'de özellikle Rocky Dağları Benekli Ateşi'nin en sık görüldüğü bölgedeki *Amblyomma americanum* (Lone Star Tick) kenesinin dağılım bölgesi ile kırmızı et ve Cetuximab'a karşı reaksiyonların görüldüğü bölgelerin de aynı olduğunu gözlemlədiler. Bu cins keneler ile ısırılan kişilerde Alpha gal spesifik IgE artışının saptanması kene ısırığı ile kırmızı et allerjisi ilişkisini ortaya koydu (13). ABD'dekinden farklı cins keneler ile; Avustralya'dan *Ixodes holocyclus*, Avrupa'dan *Ixodes ricinus*, Panama'dan *Amblyomma cajennense* kenelerinin ısırması sonrası gelişen kırmızı et allerjisi olan olgular bildirildi (12,14,15). Yapılan bir çalışmada *Ixodes ricinus* cinsi kenenin gastrointestinal sisteminden Alpha gal alerjisi izole edildi (16). ABD'de Lyme hastalığının başlıca vektörü olan *Ixodes scapularis* kenelerinin Alpha gal'e karşı spesifik IgE oluşturmadığı gösterildi (17). Ülkemizden de Alpha gal allerjisi olan vakalar bildirildi. Bu vakaların özellikle *Ixodes ricinus*'un baskın kene türü olduğu Orta Karadeniz bölgesi illerinden Ordu ve Giresun'da kene ile sokulma öyküsü mevcuttu (18,19).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 'Alpha gal knock out' fare modelinde kene tükürüğünün subkutan uygulanmasının Alpha gal spesifik IgE oluşumu için yeterli antijenik uyarı sağladığı gösterildi ve bu sayede Alpha gal allerjisinde duyarlılığın gelişmesi için kene ısırığının en önemli yol olduğu kanıtlanmış oldu (20). Son yıllarda kene dışı parazitlerin (örn. helmintler) yol açtığı Alpha gal duyarlılığının immünomodülatuar etkisi olduğu ve regülatuar T (T reg) hücre artışı ile allerjik yanıtın azalmasını sağladığı gösterilerek bu durumun 'hijyen hipotezi' ile örtüşebileceği ifade edildi (21).

İnsan kan grubu antijenleri ile Alpha gal'in benzer homolog yapısı olması nedeniyle yapılan bir çalışmada Alpha gal allerjisinin özellikle Anti B antikorunu mevcut olan O ve A kan grubu kişilerde daha sık görüldüğü bildirildi (14).

### ALPHA GAL-ALLERJİNİN KLİNİK BULGULARI ve TANISI

Alpha-Gal allerjisi iki ayrı klinik bulguya yol açmaktadır. Bunlardan birincisi setuksimabın ilk infüzyonunda dakikalar içinde görülen fatal olabilecek erken tipte IgE aracılı sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Diğerisi ise kırmızı et tüketimini takip eden 2-5 saat içinde başlayan, daha çok bulantı gibi gastrointestinal semptomlar, özellikle palmar bölgede ya da yaygın kaşıntı, ürtiker ve anafilaksi şeklinde ortaya çıkan geç tipte

IgE aracılı sistemik reaksiyonlardır. Hastaların çoğunda belirtilerin ortaya çıkışından yaklaşık 15 gün-1 ay öncesinde kene ısırığı öyküsü mevcuttur. Egzersiz gibi bazı kofaktörler, tüketilen etin pişirme şekli, tüketilen miktar, böbrek, dalak gibi sakatat ürünlerinin tüketilmesi de semptomların ortaya çıkış zamanını etkileyebilmektedir. Bu hastalarda genellikle tüm kırmızı etler ile belirti olması beklenmekte olup, tavuk ve balık gibi diğer etler ile reaksiyon gelişmemektedir. Bazı hastalarda tüketilen etin hayvanın hangi kısmına ait olduğuna bağlı olarak antijen miktarının daha fazla ya da az olması ile ilişkili sadece kaşıntı ve ürtiker gibi hafif semptomlar da olabilmektedir (22).

Kırmızı etin sindirimi, Alpha gal'in sistemik dolaşımında şilomikronlar ve VLDL ile taşınması için bir süre geçmesinin gerekmesi ve önceden kene ısırığı ile duyarlılık gelişmiş bireylerde VLDL üzerinde taşınan Alpha gal'in mast hücrelerini aktive ederek IgE aracılı geç reaksiyonu başlatması kırmızı et tüketimi sonrası neden geç reaksiyon geliştiğini açıklamaktadır (23).

Tanı için koyun, dana, domuz eti gibi kırmızı etlerin kendisi ya da ticari ekstratları ile yapılan deri delme testlerinde ya negatiflik saptanmakta ya da küçük (2-4 mm) kabarıklık gözlenmektedir. Bu alerjenlere karşı bakılan spesifik IgE değerleri de çoğunlukla negatiftir ve tanısız değildir. Tanı için setuksimab ile yapılan deri delme testi, intradermal test ve kandan Alpha gal spesifik IgE tayini daha spesifik testlerdir (4). Yapılan bir çalışmada Alpha gal Spesifik IgE'nin 5.5 kU/L üzerinde saptanması Alpha gal allerjisini %95'in üzerinde bir oranda öngörmektedir. Alpha gal allerjisini doğrulamak için yapılacak kırmızı et ile besin yükleme testi için standart bir protokol olmamakla birlikte özellikle geç reaksiyon beklendiğinden hastanın uzun süreli gözlenmesi önerilmektedir (24).

### ALPHA GAL-ALLERJİNİN TEDAVİSİ

Alpha gal allerjisinde de diğer besin allerjilerinde olduğu gibi şüpheli besinden kaçınma en önemli tedavi yoludur. Tüm kırmızı etler ve sakatatlardan mutlak kaçınma önerilmektedir. Hastalara adrenalin oto enjektörü reçete edilmeli ve hangi durumlarda, nasıl kullanılacağı öğretilmelidir. Diyetin düzenlenmesinin güç olduğu, kazara karşılaşma riskinin fazla olduğu, kırmızı eti devamlı olarak tüketmek isteyen hastalarda kırmızı et ile desensitizasyon halen araştırılan bir tedavi yöntemidir (18,25). Alpha gal allerjisi olan hastaların tekrar kene ile ısırılmasının önlenmesi Alpha gal spesifik IgE'nin giderek azalması ile sonuçlanabilir, bazı hastaların bu yolla ileriki dönemde kırmızı eti tolere edilebilecekleri düşünülmektedir (22).

### ALPHA GAL ALLERJİSİ ve İLİŞKİLİ OLDUĞU ÖZEL DURUMLAR

#### Çocuklar

Erişkinde daha fazla görülen Alpha gal allerjisinin çocuklarda da görülebildiği bildirilmiştir. ABD'den yapılan bir çalışmada erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da aynı şekilde kırmızı

et tüketimi sonrası geç allerjik reaksiyon tanımlanmıştır. Coğrafik dağılım ve klinik bulgular erişkinlerdekine benzer olup birkaç hasta kırmızı et tüketimi sonrası gelişen karın ağrısı nedeniyle tetkikleri sırasında Alpha gal allerjisi tanısı almıştır (26).

#### Aşılar

Özellikle Alpha gal allerjisi olan kişilerde sığır jelatini içeren aşılar ile aşılama sonrası reaksiyon bildirilmiştir. Bu reaksiyonların çoğu hidrolize jelatin içeren Varicella Zoster aşısı (Zostavax) sonrası olmuştur (27).

#### Prostetik Kalp Kapakları

Sığır ya da domuz kaynaklı biyoprostetik kapak implantasyonu sonrası akut allerjik reaksiyon ile komplike olan olgular bildirildiği gibi erken dönemde kapak yetersizliği ve kapak deformasyonu gelişen Alpha gal allerjisi olan olgular da bildirilmiştir. Bu nedenle Alpha gal içermeyen biyoprostetik kapak geliştirmek için çalışmalar yapılmaktadır (28,29).

#### İdiyopatik Anafilaksi

Yapılan bir çalışmada idiyopatik anafilaksili olguların %9'unda Alpha gal allerjisi saptanmıştır (30). Kırmızı et tüketimi sonrası semptomların geç başlaması ve hastanın gelişen semptomlarını bununla ilişkilendirmemesi, kene ısırığı öyküsünün sorgulanmaması ya da hastanın bu ayrıntıyı hatırlamaması bu hastaların idiyopatik anafilaksi olarak değerlendirilmelerinin en önemli sebeplerindedir. Bu nedenle idiyopatik anafilaksi ayırıcı tanısında Alpha Gal allerjisi de mutlaka düşünülmelidir.

#### SONUÇ

Sonuç olarak Alpha gal allerjisi yeni tanımlanan, gerek patofizyolojisi, gerek hastalardaki klinik bulgular gerekse ilişkili olduğu özel durumlar açısından farklılıklar içeren bir klinik tablodur. Şimdiye kadar ülkemizden tek bir coğrafik bölgeden vaka bildirilmesi nedeniyle bu yöredeki bitki örtüsünün (örn. fındık) buna katkısı ve yörenin kene popülasyonu araştırılmalıdır. Ülkemizde kene ile ilişkili diğer hastalıklar gibi Alpha gal allerjisinin de görülebileceği akılda tutulmalı, hekimlerin bu konudaki farkındalıkları artırılmalıdır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir.

#### Kaynaklar

1. Inci A, Yıldırım A, Duzcu O, Doganay M, Aksoy S. Tick-borne diseases in Turkey; a review based on one health perspective. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2015;1-12. [CrossRef]
2. Leblebicioğlu H, Ozaras R, Irmak H, Sencan I. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey: Current status and future challenges. *Antiviral Res* 2016;126:21-34. [CrossRef]

3. Commins SP, Platts-Mills TAE. Tick bites and red meat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:354-9. [\[CrossRef\]](#)
4. Steinke JW, Platts-Mills TAE, Commins SP. The alpha-gal story: Lessons learned from connecting the dots. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:589-96. [\[CrossRef\]](#)
5. O'Neil BH, Allen R, Spiegel DR, Strinchcombe TE, Moore DT, Berlin DJ, et al. High incidence of cetuximab related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and association with atopic history. *J Clin Oncol* 2007;25:3644-8. [\[CrossRef\]](#)
6. Maier S, Chung CH, Morse M, Platt-Mills TAE, Townes L, Mukhopadhyay P, et al. A retrospective analysis of cross reacting cetuximab IgE antibody and its association with severe infusion reactions. *Cancer Med* 2015; 4:36-42. [\[CrossRef\]](#)
7. Qian J, Liu T, Yang L, Daus A, Crowley R, Zhou Q. Structural characterization of N-linked oligosaccharides on monoclonal antibody cetuximab by the combination of orthogonal matrix-assisted laser desorption/ionization hybrid quadrupole-quadrupole time-of-light tandem mass spectrometry and sequential enzymatic digestion. *Anal Biochem* 2007;364:8-18. [\[CrossRef\]](#)
8. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, Mozena J, Borish L, Lewis BD, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:426-33. [\[CrossRef\]](#)
9. Landsteiner K. The specificity of serological reactions. Baltimore (MD): Charles C Thomas;1936. [\[CrossRef\]](#)
10. Milland J, Sandrin MS. ABO blood group and related antigens, natural antibodies and transplantation. *Tissue Antigens* 2006;68:459-66. [\[CrossRef\]](#)
11. Apostolovic D, Tran H, Hamsten C, Starkhammar M, Cirkovic Velikovic T, van Hage M. Immunoproteomics of processed beef proteins reveal galactose-alpha-1,3-galactose containing allergens. *Allergy* 2014;69:1308-15. [\[CrossRef\]](#)
12. Van Nunen SA, O'Connor KS, Clarke LR, Boyle RX, Fernando SL. An association between tick bite reactions and red meat allergy in humans. *Med J Aust* 2009;190:510-1. [\[CrossRef\]](#)
13. Commins SP, James HR, Kelly HA, Pochan SL, Workman LJ, Perzansowski MS, et al. The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1286-93. [\[CrossRef\]](#)
14. Hamsten C, Tran TA, Stackhammar M, Brauner A, Commins SP, Platts-Mills TA, et al. Red meat allergy in Sweden: association with tick sensitization and B negative blood groups. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1431-4. [\[CrossRef\]](#)
15. Wickner PG, Commins SP. The first 4 central american cases of delayed meat allergy with galactose-alpha-1,3-galactose positivity clustered among field biologists in Panama. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2): 212. [\[CrossRef\]](#)
16. Hamsten C, Stackhammar M, Tran TA, Johansson M, Bengtsson U, Ahlen G, et al. Identification of galactose-alpha-1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*: possible relationship with red meat allergy. *Allergy* 2013;68:549-52. [\[CrossRef\]](#)
17. Burke G, Wikel SK, Spielman A, Telford SR, McKay K, Kruse PJ. Hypersensitivity to ticks and Lyme Disease risk. *Emerg Infect Dis* 2005;11:34-41. [\[CrossRef\]](#)
18. Unal D, Coskun R, Demir S, Gelincik A, Colakoglu B, Buyukozturk S. Successful beef desensitization in 2 adult patients with a delayed-type reaction to red meat. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(2):502-3. [\[CrossRef\]](#)
19. Araujo RN, Franco PF, Rodrigues H, Santos LC, McKay CS, Sanhueza CA, et al. *Amblyomma sculptum* tick saliva: alpha gal identification, antibody response and possible association with red meat allergy in Brazil. *Int J Parasitol* 2016;46(3):213-20. [\[CrossRef\]](#)
20. McSorley HJ, Hewiton JP, Maizels RM. Immunomodulation by helminth parasites: defining mechanisms and mediators. *Int J Parasitol* 2013;43(3-4):301-10. [\[CrossRef\]](#)
21. Platts-Mills TAE, Schuyler AJ, Hoyt AEW, Commins SP. Delayed anaphylaxis involving IgE to galactose-alpha-1,3-galactose. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15(4):512-6. [\[CrossRef\]](#)
22. Commins SP, James HR, Stevens W, Pochan SL, Land MH, King C, et al. Delayed clinical and ex vivo response to mammalian meat in patients with IgE to galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:108-15. [\[CrossRef\]](#)
23. Mabelane T, Basera W, Botha M, Thomas HF, Ramjith J, Levin ME. Predictive values of alpha-gal IgE levels and alpha-gal IgE: Total IgE ratio and oral food challenge-proven meat allergy in a population with a high prevalence of reported red meat allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29(8):841-9. [\[CrossRef\]](#)
24. Yucel E, Cimen SS, Varol S, Suleymen A, Ozdemir C, Tamay ZU. Red meat desensitization in a child with delayed type anaphylaxis due to alpha gal allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30(7):771-3. [\[CrossRef\]](#)
25. Uzunoglu E, Polat E, Oguz ID, et al. Tick bite cases among hazelnut farm workers in Giresun. *Cumhuriyet Medical Journal* 2017;39(2):473-8. [\[CrossRef\]](#)
26. Kennedy JL, Stallings AP, Platts-Mills TA, Oliviera WM, Workman L, James HR, et al. Galactose-alpha-1,3-galactose and delayed anaphylaxis, angioedema, and urticaria in children. *Pediatrics* 2013;131(5):e1545-52. [\[CrossRef\]](#)
27. Mullins RJ, James H, Platts-Mills TA, Commins SP. Relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1334-42. [\[CrossRef\]](#)
28. Mozzicato SM, Tripathi A, Posthumus JB, Platts-Mills TA, Commins SP. Porcine or bovine valve replacement in 3 patients with IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:637-8. [\[CrossRef\]](#)
29. Naso F, Gandaglia A, Bottio T, Tarzia V, Nottle MB, d'Apice AJ, et al. First quantification of alpha-Gal epitope in current glutaraldehyde-fixed heart valve bioprostheses. *Xenotransplantation* 2013;20:252-61. [\[CrossRef\]](#)
30. Carter MC, Ruiz-Esteves KN, Workman L, Lieberman P, Platts-Mills TAE, Metcalfe DD. Identification of alpha-gal sensitivity in patients with a diagnosis of idiopathic anaphylaxis. *Allergy* 2018 May;73(5):1131-4. [\[CrossRef\]](#)