

Çocukluk Çağı Besin Allerjisi Tanısında Pozitif Besin Spesifik IgE Yeterli midir?

C. SAÇKESEN*, B.E. ŞEKEREL*, A. TUNCER*, Ö. KALAYCI*, G. ADALIOĞLU*

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve Astım Ünitesi, ANKARA

Besin allerjisi, belirli bir besin tüketiminin neden olduğu immünolojik mekanizmalar ile ortaya çıkan istenmeyen reaksiyonlar olarak tanımlanır. İmmünglobulin E (IgE) aracılıklı besin allerjisi tanısında epidermal deri testleri (EDT) ve besin provokasyon testlerinden yararlanılır. Bu çalışmanın amacı çocukluk çağında besin allerjisi tanısında besin spesifik IgE testlerinin güvenilirliğini araştırmaktır. Besin allerjisi tanısında besin alımı ile klinik korelasyon olması, besin provokasyon testleri ve EDT ile pozitif reaksiyon olması şartı tüm hastalarda arandı. Besin miksspesifik IgE veya besin spesifik IgE klas ≥ 1 olan 75 hastanın dosyası besin alımı ile klinik korelasyon olup olmadığı, besin provokasyon testleri ve EDT yönünden tarandı. Ortalama yaşı (\pm OSH) 2.2 ± 0.3 olan 38 hasta besin allerjisi tanısı aldı. Farklı besin-

lere karşı allerji sıklığı sırasıyla inek sütü allerjisi %57.9, yumurta akı %47.4, yumurta sarısı %7.9, fındık %7.9, fıstık %2.6, soya %2.6 ve sığır eti %2.6 idi. Besin allerjisi olan hastaların hepsinde besin spesifik IgE klas ≥ 1 idi. Öte yandan besin allerjisi olmayan hastalarda yanlış pozitif besin spesifik IgE sıklığı sırasıyla besin miksspesifik IgE %87.5, inek sütü spesifik IgE %72.4, yumurta spesifik IgE %68.7, fındık spesifik IgE %28.5, soya spesifik IgE %25.0 ve fıstık spesifik IgE %16.6 idi. Besin spesifik IgE testlerinin sensitivitesi yüksek olmasına rağmen, besin allerjisi tanısının mutlaka EDT ve özellikle çift-kör plasebo kontrollü besin provokasyon testleri ile doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Besin allerjisi, Spesifik IgE.

Is Positive Food Specific IgE Sufficient for the Diagnosis of Food Allergy in Childhood?

Food allergy is usually defined as an immunologically mediated adverse reaction to food antigen. IgE-mediated food allergy diagnosis is usually detected through skin prick tests (SPT) or specific IgE measurements. In order to determine the reliability of positive specific IgE measurement for food allergy we retrospectively reviewed children with positive food specific IgE (class ≥ 1). Definite food allergy is diagnosed in patients either with convincing history or positive challenge tests in addition to positive SPTs. Out of 75 patient's files, investigated retrospectively, 38 with a mean age (\pm SEM) of 1.0 ± 0.2 years had the diagnosis of food

allergy with the frequencies of 57.9%, 47.4%, 7.9%, 7.9%, 2.6%, 2.6% and 2.6% for cow's milk, egg white, egg yolk, hazelnut, peanut, soy and beef, respectively. However the frequency for false positive specific IgE results were 87.5%, 72.4%, 68.7%, 28.5%, 25.0% and 16.6% for food mix, cow's milk, egg, hazelnut, soy and peanut, respectively. In conclusion, specific IgE measurements appeared to be not a specific test for food allergy indicating requirement for the tests such as SPTs and especially the double blind placebo controlled food challenge tests for a definite diagnosis.

Key Words: Food allergy, Specific IgE.

Yazışma Adresi: Dr. C. SAÇKESEN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve Astım Ünitesi, ANKARA

Besin allerjisi, belirli bir besin tüketiminin neden olduğu immünolojik mekanizmalar ile ortaya çıkan istenmeyen reaksiyonlar olarak tanımlanır ve immünglobulin E (IgE) aracılıklı olan ve olmayan olarak iki grupta değerlendirilir^[1]. IgE aracılıklı besin allerjilerine bağlı reaksiyonlar bir veya daha fazla organda ortaya çıkabilir: Deri (egzama, ürtiker, anjiyoödem), solunum sistemi (rinit, astım), gastrointestinal sistem (karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare) ve kardiyovasküler sistem (anafilaktik şok). En sık allerjiye neden olan besinler erken çocukluk çağında inek sütü, yumurta, soya, buğday ve fıstık iken, büyük çocuklarda ve erişkinlerde fıstık, fındık ve deniz ürünleridir. Çocukluk çağında inek sütü allerjisi prevalansı %1.9-3.2 ve yumurta allerjisi prevalansı %2.6 olarak rapor edilmiştir^[2-4]. IgE aracılıklı besin allerjisi tanısında besin spesifik IgE ölçümleri ve epidermal deri testlerinden yararlanılmaktadır. Bu testler besine karşı özel üretilmiş IgE varlığını göstermektedir. Son yıllarda spesifik IgE ölçümlerinde en güvenilir testin "Allergen Immuno-CAP, Pharmacia CAP System" (Pharmacia, Uppsala, Sweden) tekniği olduğunu belirten çalışmalar vardır^[5]. Bu testin özelliği allerjik serum örneklerinde birden fazla proteine karşı üretilen IgE antikörlerinin %85-100'ünün bağlayabilme potansiyelidir.

Bu çalışmanın amacı besin allerjisi tanısı koyarken besin miks ve besin spesifik IgE testlerinin güvenilirliğini ve tanıya yönelik testler arasında hangi sırada yapılması gerektiğini belirlemektir.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışma Grubu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve Astım Ünitesi Laboratuvarı'nda son iki yılda (Ağustos 2001-Ağustos 2003) besin miks, süt spesifik IgE, yumurta spesifik IgE, soya spesifik IgE, buğday spesifik IgE, fıstık spesifik IgE sonuçlarından herhangi biri klas ≥ 1 olan hastalar belirlendi. Bu hastaların dosya numaraları laboratuvar kayıtlarından alınarak dosyalarına ulaşıldı. Dosya kayıtlarında besin alımı ile klinik semptomlar arasında ilişki olup olmadığı sorusuna yanıt arandı. Çalışmaya besin allerjisi tanısında besin *provokasyon* testleri ve epidermal deri testleri (EDT) araştırılmış olan hastalar dahil edildi. Dosya kayıtları eksik olan hastalar araştırmaya dahil edilmedi.

Besin Allerjisi Tanı Kriterleri

Araştırmaya katılan tüm hastalarda besin allerjisi koyarken klinik veri kayıtları ve laboratuvar bilgilerinden yararlanıldı. Besin allerjisi tanısında duyarlı olunan besin alımı ile egzama, ürtiker, anjiyoödem, öksürük, vizing, nefes darlığı, kusma, gastroenterit, karın ağrısı bulgularından bir veya birkaçının görülmesi ve besin alımının kesilmesi ile bu bulguların ortadan kalkması şartı arandı. Besin alımı ile reaksiyon arasında korelasyon görülmeyen hastalarda mutlak doktor gözetiminde *provokasyon* yapılmış olması şartı arandı. Tüm hastalarda besin duyarlılığı EDT ve serum spesifik IgE ile araştırıldı. Klinik korelasyon varlığı veya *provokasyon* testine pozitif yanıt birlikteliğinde deri testinde besin allerjenine pozitif yanıt veya besin spesifik IgE klas ≥ 1 olan hastalara besin allerjisi tanısı kondu.

Epidermal Deri Testleri, Serum Spesifik IgE Testleri

Hastaların hepsinde EDT uygulandı. Besin allerjenleri paneli tüm hastalara uygulanırken, iki yaş ve üstü hastalarda Dermatophagoides farinae, D. pteronyssinus, çayır miks, ağaç miks, ot miks, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Alternaria* ve kedi, köpek ile at tüyü, hamamböceği (cockroach) allerjenleri ile EDT yapıldı. Tüm hastalara uygulanan besin panelinde süt, yumurta akı, yumurta sarısı, soya, buğday, fındık, fıstık, balık allerjenleri vardı. Negatif kontrole ait ödem çapı çıkarıldığında ≥ 3 mm olan reaksiyonlar pozitif kabul edildi.

Araştırmaya katılan tüm hastalarda periferik venöz kanda ImmunoCAP yöntemiyle (Pharmacia & Upjohn, Uppsala, İsveç) total IgE ve besin spesifik IgE testleri yapıldı. Besin miks spesifik IgE veya süt, yumurta, soya, buğday, fıstık ve balık allerjenlerinden bir veya birkaçına karşı spesifik IgE klas ≥ 1 olan hastalar çalışmaya katıldı.

İstatistik

Hasta kayıtlarına ait veriler SPSS 11.0 bilgisayar programında kaydedildi. Besin allerjileri yüzde sıklık karşılaştırmaları Ki-kare testi ile yapıldı. Değişkenler ortalama \pm ortalamanın standart hatası (OSH) olarak ifade edildi.

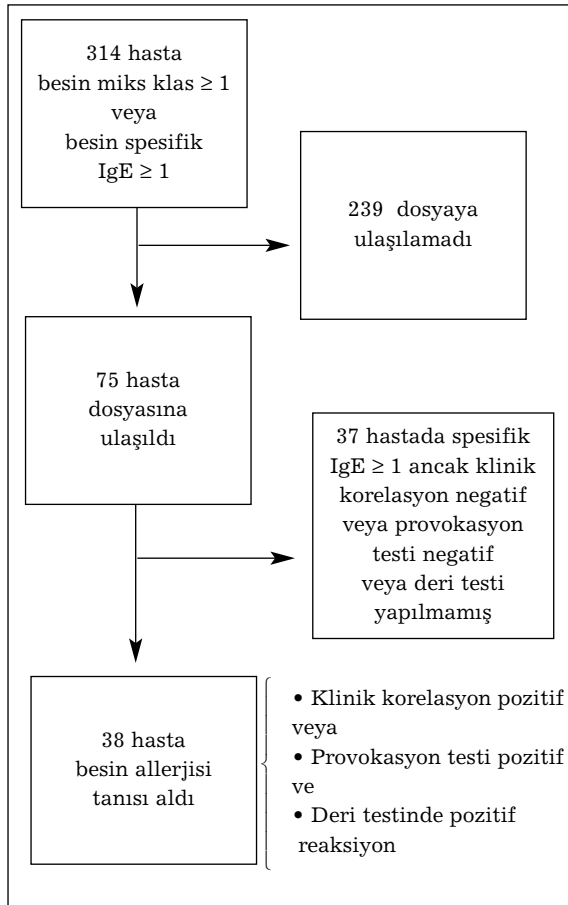
BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Allerji ve Astım Laboratuvarı'nın son iki yıllık kayıtlar-

rında besin spesifik IgE veya besin miks IgE ≥ 1 olan 314 hasta saptandı (Şekil 1). Arşiv kayıtları tarandığında ancak 75 hastanın dosyasına ulaşılabildi. Toplam 38 hastada pozitif deri testine ek olarak ya besin alımı ile klinik korelasyon vardı ya da provokasyon testi pozitif idi. Geri kalan 37 hastada ise besin spesifik IgE ≥ 1 olmasına karşın, hem klinik korelasyon yoktu hem de *provokasyon* testi negatif sonuçlanmıştı ve bu hastalarda besin allerjisi olmadığı kabul edildi.

Besin allerjisi tanısı alan hasta grubunun özellikleri Tablo 1’de verildi. Vakaların %86.8’i erkekti ve %81’inde besin allerjisine bağlı egzama, ürtiker, anjiyoödem, vizing, öksürük, nefes darlığı ve gastroenterit semptomları bir yaş ve altında ortaya çıkmıştı.

Ailede allerjik hastalıklar sorgulandığında %7.9’unun annesinde, %15.8’inin babasında ve %5.3’ünün kardeşinde egzama, astım veya allerjik rinit olduğu öğrenildi.



Şekil 1. Besin miks IgE veya besin spesifik IgE ≥ 1 olan vakaların dağılımı.

Tablo 1. Besin allerjisi tanısı alan vakaların demografik özellikleri (n= 38).

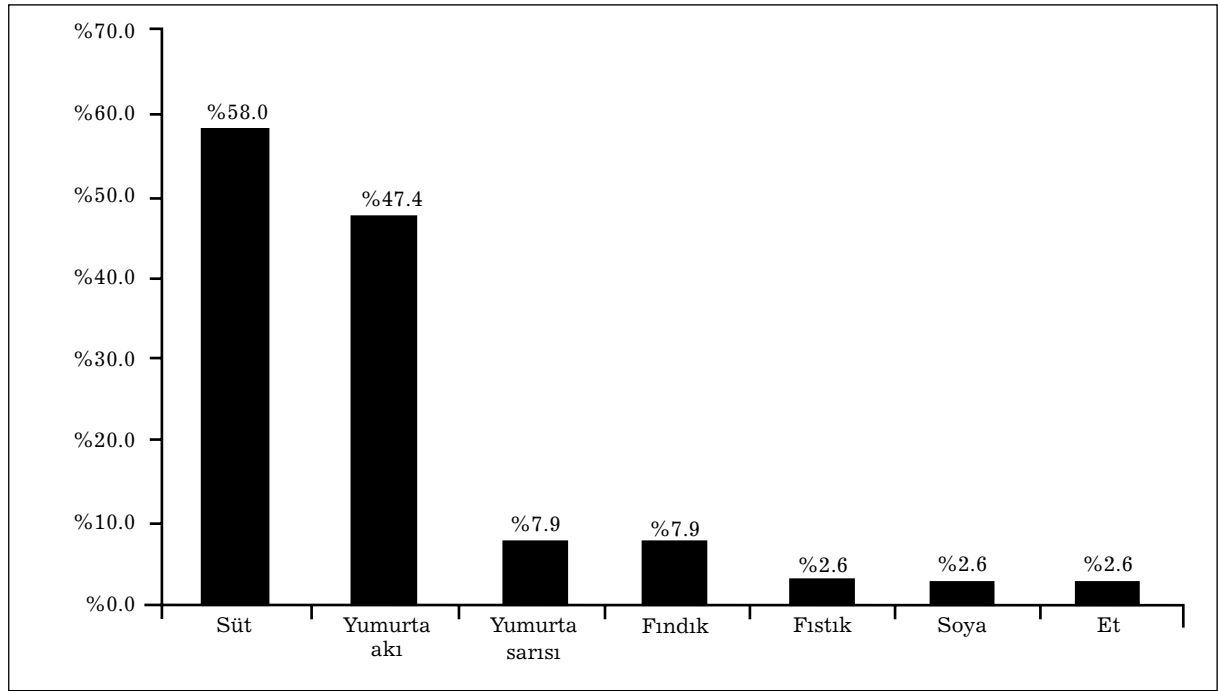
Hastalar	Sonuçlar
Tanı yaşı (ortalama \pm OSH)	2.2 \pm 0.3
İlk yakınma yaşı (ortalama \pm OSH)	1.0 \pm 0.2
Erkek/kız (%)	33 (%86.8)/5 (%13.2)
Total IgE (ortalama \pm OSH)	280.0 \pm 62.3
Eozinofil (%) (ortalama \pm OSH)	5.6 \pm 0.7
Eozinofil (sayı) (ortalama \pm OSH)	501.4 \pm 70.1

Besin allerjisi tanısı alan vakaların %57.9’unda süt, %47.4’ünde yumurta akı ve daha sonra sırasıyla %7.9 yumurta sarısı, %7.9 fındık, %2.6 fıstık, %2.6 soya, %2.6 sığır eti allerjisi saptandı (Şekil 2). Sekiz vakada birden fazla sayıda besine karşı duyarlılık saptandı ve en sık süt ve yumurta allerjisi birlikteliği gözlemlendi. Beş vakada süt ve yumurta allerjisi, dört vakada yumurta akı ve yumurta sarısı, iki vakada süt, yumurta akı ve fıstık allerjisi bir aradaydı.

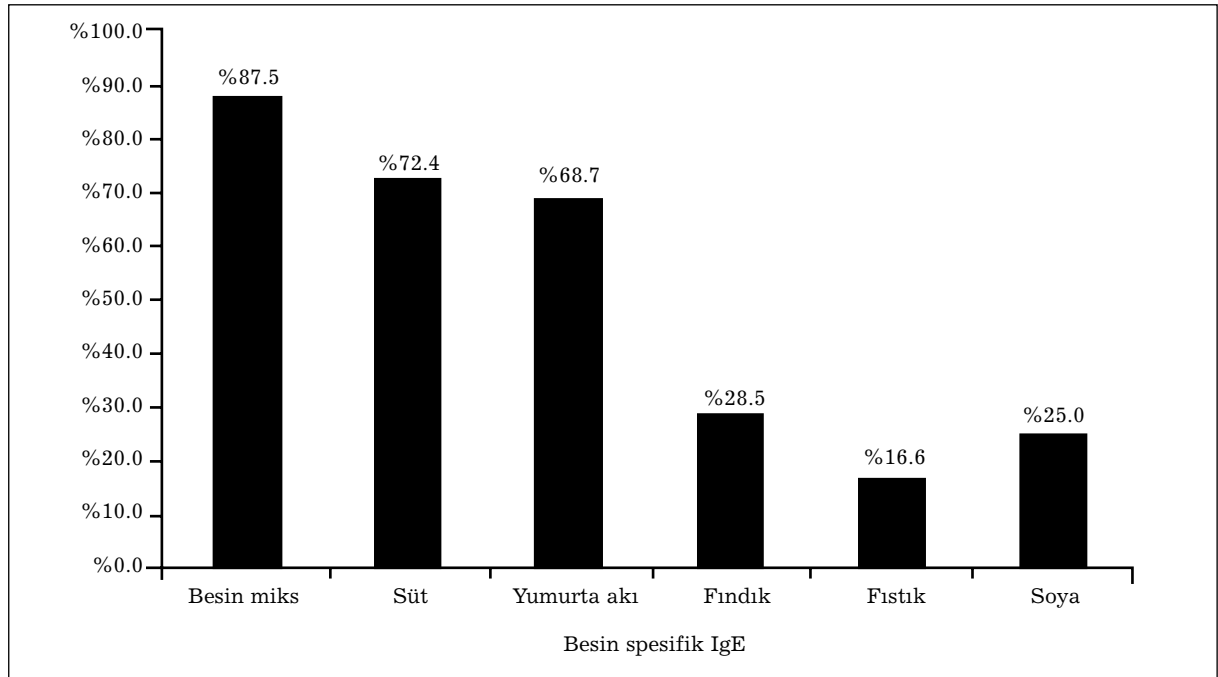
İnek sütü allerjisi tanısı alan 22 hastanın 15’inde süt spesifik IgE ölçümü yapılmış ve bir vaka dışında klas ≥ 2 saptanmıştı. Yumurta akı allerjisi tanısı alan 18 hastanın 16’sında yumurta akı spesifik IgE ölçümü yapılmış ve bir vaka dışında klas ≥ 2 saptanmıştı. Fındık ve fıstık allerjisi tanısı alan toplam dört vakanın ikisinde fıstık spesifik IgE ölçümü yapılmış ve her iki vakada da sonuç; klas ≥ 3 idi.

Klinik korelasyon göstermeyen ve provokasyon testi negatif olan hastalardaki spesifik IgE sonuçları tarandığında 7 (%87.5) hastada besin miks spesifik IgE klas ≥ 1 idi. Besin spesifik IgE klas ≥ 1 sonuçları tek tek besinler için tarandığında sırasıyla 21 (%72.4) hastada süt, 11 (%68.7) hastada yumurta akı, ikişer hastada fındık (%28.5), soya (%25) ve 1 (%16.6) hastada fıstık spesifik IgE klas ≥ 1 idi (Şekil 3).

İnek sütü alımı ile klinik korelasyonu olmayan veya provokasyon testi negatif sonuçlanan ve EDT’lerinde reaksiyon vermeyen inek sütü allerjisi olmayan hastalarda süt spesifik IgE sonuçları tarandığında; 13 hastada süt spesifik IgE klas 0 iken, 30 hastada klas I, II veya III olarak kaydedildi. İnek sütü allerjisi olmayan bu hastalarda elde edilen en yüksek inek sütü spesifik IgE düzeyi 14 kU/L idi. Öte yandan inek sütü allerjisi tanısı alan vakaların hiçbir-



Şekil 2. Besin allerjilerinin sıklığı.



Şekil 3. Besin allerjisi tanısı almayan hastalarda yanlış pozitif (besin spesifik IgE klas ≥ 1) besin spesifik IgE dağılımı.

rinde süt spesifik IgE ≤ 0.35 (ve klas 0) kaydedilmedi.

Yumurta alımı ile klinik korelasyonu olmayan, *provokasyon* testi negatif sonuçlanan ve

EDT'lerinde reaksiyon vermeyen, yumurta allerjisi olmayan hastalarda yumurta spesifik IgE sonuçları tarandığında; yedi hastada yumurta spesifik IgE klas 0 iken, 14 hastada klas I, II veya III olarak kaydedildi. Yumurta aller-

jisi olmayan bu hastalarda elde edilen en yüksek yumurta spesifik IgE düzeyi 3.92 kU/L idi. Öte yandan yumurta allerjisi tanısı alan vakaların hiçbirinde yumurta spesifik IgE \leq 0.35 (ve klas 0) kaydedilmedi.

Besin allerjisi tanısı alan vakaların doktora ilk başvuru nedenlerine bakıldığında en sık (%36.8) rapor edilen doktor tanısı egzama idi. Egzamadan sonra sıklık sırasına göre %34.2 ile solunum sistemi bulguları (öksürük, vizing, nefes darlığı), %23.7 ürtiker ve anjiyoödem, %7.9 anafilaksi, %7.9 gastroenterit ve karın ağrısı, %5.3 ile allerjik rinit tanılarına rastlandı (Şekil 4). Anafilaksi nedeniyle başvuran üç hastanın izlem ve tedavileri hastaneye yatırılarak yapılmış ve inek sütü allerjisi tanısı almışlardı. Bu hastalardan ikisi besin allerjisi tanısı aldıktan sonra birer kez daha istemsiz olarak tükettikleri süt nedeniyle tekrar sistemik bulgularla acil servise başvurmuşlardı.

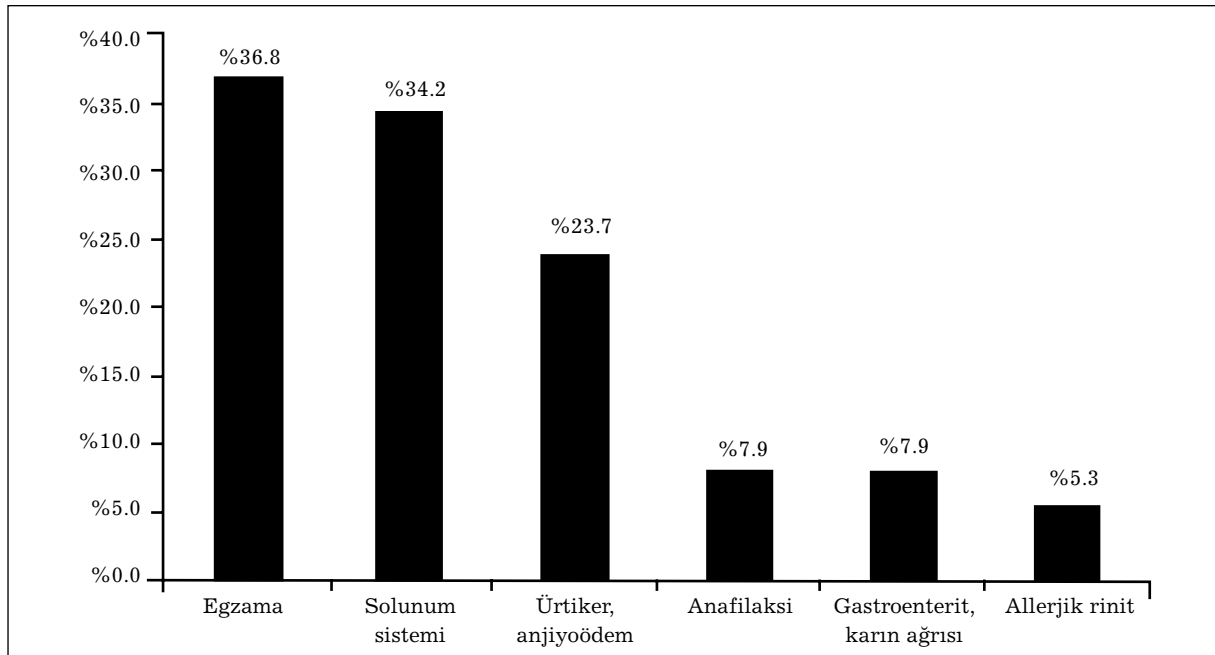
İlk doktor başvurusundan sonraki altı ay ile iki yıl izlem sonunda hastaların yakınmalarındaki farklılıklar dosyalarından incelendiğinde hastaların %23.6'sında tanı listesine astım eklendiği dikkati çekti. İlk başvuru tanılarına göre karşılaştırma yapıldığında ise en sık ürtiker ve anjiyoödem tanısı alan hastaların, %66.7'sinin astım geliştirdiği belirlendi. İlk başvuru tanısı egzama olan hastaların %21.4'ünde astım geliştirdiği saptandı.

İnek sütü allerjisi tanısı alan vakaların %45.5'inde, yumurta akı allerjili vakaların ise %22.2'sinde astım gelişti.

TARTIŞMA

Bu çalışmada çocuk allerji ve astım ünitesinde izlenen hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelenmiş ve bu çağda görülen en sık besin allerjisinin inek sütü ve yumurtaya karşı olduğu görülmüştür. Bu araştırmanın sonuçlarına dayanarak besin allerjisi tanısı koyarken kullanılan metodlardan biri olan besin spesifik IgE testinde, yanlış negatif sonuçlara hiç rastlanmaması nedeniyle, spesifik IgE testlerinin besin allerjisinden uzaklaşmada doktoru yönlendiren önemli bir veri olduğu söylenebilir. Ancak araştırmanın vurguladığı bir diğer önemli nokta da bu testlerin sonuçlarını yorumlarken yanlış pozitif sonuçların elde edilebileceği, besin allerjisi tanısı koymadan önce sadece bu testlerle yetinilmemesi, EDT ve özellikle uzman doktor gözetiminde besin *provokasyon* testlerinin yapılması gerektiğidir.

Sampson'ın ve diğer araştırmacıların besin allerjilerinde spesifik IgE düzeylerine göre besin provokasyon testine gerek olup-olmadığı üzerine yaptıkları araştırmalarda süt spesifik IgE $>$ 15 kU/L ve yumurta spesifik IgE $>$ 7 kU/L ise *provokasyon* testi ile tanının doğrulanmasına gerek olmadığı ve eğer yapılacaksa anafi-



Şekil 4. Besin allerjisi tanısı alan çocuk yaş grubu hastaların doktora başvuru nedenleri.

laksi riskinin yüksek olduğu, bu nedenle mutlaka bir allerjist tarafından yapılması gerektiği önerilmektedir^[6-8]. Araştırmamızda inek sütü alımı sonrasında anafilaksi tecrübesi yaşayan üç hastanın spesifik IgE düzeyleri sırasıyla; 2.7 kU/L (klas II), 44.0 (klas IV) ve 63.6 (klas V) idi. Bu sonuçlara dayanarak besin spesifik IgE klas ≥ 2 olan hastalarda *provokasyon* testi yaparken mutlaka gerekli terapötik önlemler alınması gerektiği önerilebilir. Öte yandan besin allerjisi tanısı klinik korelasyon veya provokasyon testi ve EDT ile doğrulanamayan 30 vakada inek sütü spesifik IgE ve 14 vakada yumurta spesifik IgE klas I, II ve III düzeyinde sonuçlandırılmış dikkat çekmektedir. Çocuklarında besin allerjisi olduğuna inanan birçok ebeveynin pediatristten beklentisi tanının doğrulanması ve tedavinin en kısa zamanda başlamasıdır. Serumda spesifik IgE tayini hem çocuk doktorları hem de ebeveynler tarafından tercih edilen, basit, zaman almayan ancak nispeten pahalı bir tanı metodudur. Bu testlerde pozitif sonuç elde edilmesi allerjiye sebep olduğuna inanılan besinin çocuğun diyetinden çıkarılmasına neden olmaktadır. Büyüme çağında olan çocuklarda süt ya da yumurta gibi mineral ve protein içeriği yüksek besinlerin diyetten çıkarılma kararını verirken sadece spesifik IgE testleri ile yetinilmemesi gerektiği araştırmamızın en önemli sonucudur. Besin allerjisinden şüphe edilen ve besin spesifik IgE klas ≥ 1 olan hastalara mümkünse allerji doktoru tarafından veya bir pediatrist tarafından provokasyon testleri yapılarak tanı doğrulanmalıdır. Öte yandan araştırmamızın sonuçları besin spesifik IgE klas 0 olduğunda besin allerjisi tanısından uzaklaşmak için ilave testlere gereksinim olmadığını desteklemektedir. Spesifik IgE testleri, sensitivitesi yüksek olduğundan deri testinin yapılamadığı durumlarda provokasyon testi ile de doğrulanmak koşulu ile besin allerjisini araştırmak amacıyla kullanılabilir.

Erken çocukluk dönemi olarak tanımlayabileceğimiz süt çocukluğunda egzama ve besin allerjileri sıklığı başa baş giderken, ilk dört yaş sonunda besin allerjileri sıklığı giderek azalırken, astım ortaya çıkmaya başlamakta ve egzama sıklığında azalma ancak ilkokulun ilk yıllarından itibaren kaydedilmektedir. Allerjik hastalıklar penceresinden bakıldığında insan doğasının yaşamın ilk evrelerinde birçok iç ve dış

etkenle sürekli bir değişim geçirmesi “atopik yürüyüş (*march*)” olarak adlandırılmaktadır^[9]. Araştırmamızın sonuçları bu yolculuğun başında besin allerjilerine en sık eşlik eden allerjik hastalığın egzama olduğunu desteklemektedir. Araştırmamızda besin allerjili çocukların doktora başvuru nedenleri arasında egzamadan sonra ikinci sıklıkta alt solunum yollarına ait semptomlar gelmesi çocukluk çağında solunum yolu semptomlarının önemini vurgulamaktadır. Besin allerjisine egzama, ürtiker ve anjiyoödem gibi deri bulguları eşlik etmesi yolculuğun ilerleyen yıllarında astım hastalığı riskinin yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak besin allerjisi tanısında en güvenilir ve doğru tanı testinin provokasyon testi olduğu vurgulanmış ve tek başına besin spesifik IgE testlerinin tanıda yeterli olmadığı, ancak deri testlerinin yapılamadığı durumlarda ve anafilaksi riski nedeniyle provokasyon yapılamayan hastalarda doktoru yönlendiren bir test olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Sicherer SH. Food allergy. Lancet 2002;360:701-10.
2. Høst A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Allergy 1990;45:587-96.
3. Eggesbø M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of CMA/CMPI in young children: the validity of parentally perceived reactions in a population-based study. Allergy 2001;56:393-402.
4. Eggesbø M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. Allergy 2001;56:403-11.
5. Ahlstedt S, Holquist I, Kober A, Perborn H. Accuracy of specific IgE antibody assays for diagnosis of cow's milk allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:21-5.
6. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. J Allergy Clin Immunol 2001;107:891-6.
7. Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T ve ark. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. J Allergy Clin Immunol 2001;107:185-90.
8. Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM ve ark. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. Clin Exp Allergy 2001;31:1464-9.
9. Wahn U, von Mutius E. Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention. J Allergy Clin Immunol 2001;107:567-74.