



Akdeniz Bölgesi'nde yaşayan çocuklarda besin allerjilerinde algoritmik tanı yaklaşımı ve besin spesifik IgE düzeylerinin öngörü değerleri

An algorithmic diagnosis of children with suspected food allergy in mediterranean region and predictive values of food specific IgE levels

Sehra Birgül BATMAZ¹, Tuğba ARIKOĞLU¹, Semanur KUYUCU¹

1 Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmunoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye
Mersin University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Mersin, Turkey

ÖZ

Giriş: Besin allerjisi, besin proteinlerine karşı gelişen anormal immünojenik reaksiyon olup son zamanlarda prevalansının arttığı bildirilmektedir. Öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları gibi tanısal basamaklar kullanılmakla birlikte, en güvenilir ve altın standart metod besin yükleme testidir. Bu çalışmanın amacı besin allerjisi kanıtlanmış çocukları klinik, laboratuvar bulguları ve test sonuçları açısından değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çocuk allerji kliniğimize Ocak 2009-Ağustos 2011 tarihleri arasında başvuran ve hikaye, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile besin allerjisi düşünülen 234 hasta retrospektif olarak incelendi. Besin spesifik IgE, cilt prik testi ve besin yükleme testi sonuçları değerlendirildi. Besin spesifik IgE pozitifliğinin (≥ 0.35) besin allerjisini öngörmeye duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değer analizleri yapıldı.

Bulgular: Hastaların 147 (%63.3)'si erkek, yaş ortalamaları 3.7 ± 2.7 yıl idi. Öyküde besin allerjisi şüphesi nedeniyle veya besin spesifik IgE ve/veya prik testi pozitifliği nedeniyle toplam 356 besin provokasyon testi uygulandı. Otuz iki hastanın toplam 44 yükleme testi pozitif olarak sonuçlandı. En sık saptanan besin allerjisi süt (%56.8) olup, bunu yumurta (%29.5) ve kuruyemiş (%9) allerjisi izledi. Besin spesifik IgE değerlerinin besin yükleme testi ile saptanan besin allerjilerini ayırt etme performansı ROC analizi ile hesaplandı; süt için besin allerjisini öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı eşik değeri ≥ 2.15 kUA/l olarak bulundu ($p < 0.05$). Çalışmamızda süt için saptanan spesifik IgE eşik düzeyinin negatif öngörü değeri %89.6 olarak bulundu.

ABSTRACT

Objective: A food allergy is an abnormal immunological reaction against dietary protein. An increase in the prevalence of food allergy has been reported recently. Although the diagnostic steps such as history, physical examination and laboratory tests are used, the gold standard method for the diagnosis is oral food challenge. The aim of this study is to evaluate the clinical, laboratory findings and test results in children with confirmed food allergy.

Materials and Methods: This retrospective study included 234 patients with suspected food allergy who admitted to our Allergy Clinic between January 2009 and August 2011. Food specific IgE, skin prick test and food challenge tests were evaluated. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of food specific IgE levels were calculated for the prediction of food allergy.

Results: One hundred forty seven patients were male and the mean age was 3.7 ± 2.7 years. A total of 356 food provocation tests were performed due to the history of suspected food allergy and/or food specific IgE and skin prick test positivity. A total of 44 oral provocation test results were positive in 32 patients. Cow's milk allergy (56.8%) was found to be the most frequent identified food allergy followed by egg (29.5%) and nut allergies (9%). The performance of food specific IgE levels to distinguish food allergies that were determined by oral provocation tests were calculated by ROC analysis. The statistical cut-off value to predict the cow's milk allergy was found as ≥ 2.15 kU/l ($p < 0.05$). The negative predictive value of specific IgE cut-off level for cow's milk was found as 89.6% in our study.

Sonuç: Tanıda kullanılan besin yüklem testi altın standart olsa da besin spesifik IgE için iyi öngörü değerleri olan güçlü eşik değerlerin saptanması ile besin allerjisi tanısı çalışmaları güçlenecektir ve öykü ile birlikte değerlendirildiğinde besin provokasyon testi sonuçlarını öngörmede yardımcı olacaktır.

Asthma Allergy Immunol 2015;13:15-20

Anahtar kelimeler: Besin alerjisi, oral, provokasyon, spesifik IgE

Geliş Tarihi: 19/02/2015 • **Kabul Ediliş Tarihi:** 26/02/2015

GİRİŞ

Besin allerjisi pediatrik popülasyonun önemli bir kısmını etkilemektedir. Besin allerjisi prevalansı ile ilgili bilgiler sınırlı olmakla birlikte sıklığının giderek arttığı düşünülmektedir^[1]. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2007 yılında Sağlık İstatistikleri Ulusal Merkezi (NHIS)'nin verileri değerlendirilerek 18 yaş altında üç milyon çocukta besin allerjisi sıklığının %3.9 olduğu bildirilmiştir^[2]. Çocukların büyük çoğunluğunda besin allerjisi yaşla birlikte düzelerken bir kısmında da devam etmektedir. Doğru tanı ile gereksiz diyet kısıtlamalarının önüne geçilirken diğer taraftan besin allerjilerinin yol açacağı morbidite engellenmiş olur^[3]. Besin allerjisi üzerine ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmaların sayısı sınırlı olup, besin allerjisinin en sık görüldüğü yaş grubu olan erken çocukluk dönemindeki veriler yetersizdir.

Çocuklarda büyümeyi, gelişmeyi ve yaşam kalitesini etkileyen besin allerjisi tanısının konulması hem çok önemlidir hem de kolay değildir. Besin allerjisi tanısını koymada öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları gibi tanısal basamaklar kullanılmakla birlikte, en güvenilir ve altın standart metod besin provokasyon testidir^[4]. Oral besin provokasyon testi ise riskli, zaman alan, pratik olmayan ve tecrübeli personel gerektiren ve dolayısıyla her merkezde uygulanamayan bir yöntemdir^[4,5]. Bu nedenle bir çok merkezde besin allerjisi tanısı besin provokasyon testi yapılmadan sadece cilt prik testi ve/veya serum spesifik IgE değerleri ile konulmaktadır, bu da sıklıkla yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmektedir. Ülkemizde özellikle okul öncesi dönemi de içerecek şekilde, besin allerjisinden şüphelenilen çocuklarda standardize metodlar kullanılarak besin allerjisi tanısı konulan ve besin provokasyon testi sonucunu öngörmede serum spesifik IgE düzeylerinin rolünü araştıran az sayıda çalışma vardır.

Bu çalışmada, besin allerjisi şüphesiyle kliniğimizde değerlendirilen ve besin yüklem testi yapılan hastaların klinik, laboratuvar bulguları ve test sonuçları açısından

Conclusion: Although the oral provocation test is considered as the gold standard for the diagnosis, the detection of food specific IgE cut-off levels with good predictive values will strengthen the diagnostic studies.

(Asthma Allergy Immunol 2015;13:15-20)

Key words: Food allergy, oral, challenge, specific IgE

Received: 19/02/2015 • **Accepted:** 26/02/2015

değerlendirilmesini ve besin provokasyon testi sonucunu öngörmede serum spesifik IgE eşik düzeyini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Kliniği'ne Ocak 2009-Ağustos 2011 tarihleri arasında başvuran ve hikaye, fizik muayene ve/veya laboratuvar bulguları ile besin allerjisi düşünülen 234 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, başvuru şikayetleri, öyküde şüphe edilen besinler kaydedildi.

Tüm hastalardan serum örnekleri alındı ve besin spesifik IgE ve total IgE düzeyleri çalışıldı. Besin spesifik IgE değerleri ImmunoCAP yöntemiyle (PHADIA, Uppsala, Sweden) çalışıldı ve ≥ 0.35 kU/l değeri pozitif olarak kabul edildi. Onam alınabilen ve uygun görülen hastalarda standart besin allerjen ekstraktları (Stallargenes SA., France) veya taze doğal besinler kullanılarak besin prik deri testleri yapıldı. Test sonucu 15 dakika sonra değerlendirildi. Histamin reaksiyonu > 5 mm ödem olma şartı da arandı. Negatif kontrolden ≥ 3 mm endurasyon çapı olması ve beraberinde eritemin eşlik etmesi pozitif olarak kabul edildi^[4,5]. Ayrıca standart inhalan allerjenlerle de (Stallargenes SA) cilt prik testi uygulandı.

Öyküde besin allerjisi şüphesi olan ve/veya besin spesifik IgE ve/veya prik deri testi pozitifliği olan hastalarda besin eliminasyonunu takiben oral besin provokasyon testleri uygulandı. IgE aracılı besin allerjisi öyküsü olanlarda 2-3 hafta, IgE aracılı olmayan besin allerjisi öyküsü olanlarda 4-6 hafta tam besin eliminasyonu yapıldı. Besin provokasyon testleri açık veya tek kör plasebo kontrollü olarak düşük dozda başlanıp hedef doza ulaşana kadar 15 dakika aralarla artan miktarlarda şüpheli besin vererek uygulandı. Kliniğimizde besin provokasyonu için uygulanan protokole Amerikan Allerji ve İmmünoloji Komitesi'nin "Work Group Report: Oral Food Challenge Testing" rehberi kılavuz alındı^[6]. Herhangi bir reaksiyon olduğunda veya hedef doza ulaşıldığında test sonlandı-

rıldı. Objektif klinik bulgu olduğunda test pozitif kabul edildi ve sonlandırıldı, subjektif semptom varlığında placebo kontrollü olarak test tekrarlandı. Besin provokasyon testi tüm anafilaksi önlemleri alınarak ve resüsitasyon şartları sağlanarak doktor gözetiminde yapıldı. Test bittikten sonra hastalar iki saat daha gelişebilecek reaksiyonlar açısından gözlemlendi. Provokasyon testinde hedef doza ulaşılmasına rağmen reaksiyon gelişmeyen hastalarda, olası geç reaksiyonlar açısından ilgili besini bir haftaya kadar günlük tüketmesi ve klinik takip önerildi. Hastanın ilgili besinle güçlü bir anafilaksi öyküsü varsa besin provokasyon testi uygulanmadı^[6,7]. Tüm hastaların ebeveynlerinden besin provokasyon testi uygulaması öncesi yazılı onam alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS (SPSS for Windows, Version 11.5, SPSS Inc, U.S.A) ve MedCalc 11.6.1 paket programlarında gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogoro-Smirnov testiyle değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare testi, sayısal değişkenler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Besin spesifik IgE pozitifliğinin (≥ 0.35) %95 güven aralığıyla birlikte duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değer analizleri yapıldı. Test duyarlılığı gerçek pozitiflerin oranı, test özgüllüğü ise gerçek negatiflerin oranı olarak tanımlandı. Test pozitifliği olan bireyler arasında semptomatik bireylerin varlığı pozitif öngörü değeri, test negatifliği olan bireyler arasında semptomatik olmayan bireylerin varlığı negatif öngörü değeri olarak belirtildi. Besin spesifik IgE eşik düzeyleri ROC (receiver operating characteristic) eğrisi ile hesaplandı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmunoloji Kliniği'ne Ocak 2009-Ağustos 2011 tarihleri arasında başvuran ve hikaye, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile besin allerjisi düşünülen 234 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların 147 (%63.3)'si erkek, 87 (%36.7)'si kız, yaş ortalamaları 3.7 ± 2.7 yıl (4 ay -15 yaş) idi. Besin ilişkili şikayetin başlangıcından tanıya kadar geçen süre ortalama 14 ay (1-48 ay) olarak hesaplandı.

Başvuru şikayetleri ve bu şikayetlere göre besin allerjisi saptanan hasta sayıları Tablo 1'de gösterildi. En sık başvuru şikayeti hışıltı (%41.3) idi ve bunu sırayla ürtiker/anjioödem (%14.6), öksürük (%7.3) ve egzematöz lezyonlar (%6.46) izledi. Hastaların serum total IgE değerleri ortalaması 25 IU/mL (12-1346 IU/mL) idi. Besin spesifik IgE değerleri tüm hasta grubunda bakıldı

Tablo 1. Başvuru şikayetleri ve bu şikayetlere göre besin allerjisi kanıtlanan hasta sayıları

Başvuru şikayeti	Sayı (%)	Besin allerjisi kanıtlanan hasta sayısı (%)
Hışıltı	96 (41.3)	6 (17.6)
Ürtiker/anjioödem	34 (14.6)	9 (26.4)
Öksürük	17 (7.32)	1 (2.9)
Egzamatöz lezyonlar	15 (6.46)	4 (11.7)
Rinit semptomları	13 (5.6)	-
Ağız çevresinde kızarıklık	6 (2.58)	1 (2.9)
İshal	4 (1.72)	-
Gözde kızarıklık, kaşıntı	2 (0.86)	-
Kusma	2 (0.86)	-
Anafilaksi	2 (0.86)	-
Kaşıntı	1 (0.43)	2 (5.8)
TOPLAM	234 (100)	34 (100)

ve 162 (%69.2)'sinde pozitiflik saptandı, deri prik testi yapılan 136 hastanın 32 (%23.5)'sinde pozitiflik tespit edildi. 49 hastada inhalan allerjen duyarlılığı mevcuttu.

Hastalara; 169'u öyküde besin allerjisi şüphesi nedeniyle, 187'si öyküde besin allerjisi şüphesi olmaksızın besin spesifik IgE ve/veya prik testi pozitifliği saptanması nedeniyle toplam 356 besin eliminasyonu ve yüklem testi uygulandı. Besin yüklem testleri sonucunda 32 hastanın farklı besinlerle yapılan toplam 44 yüklem testi pozitif olarak saptandı. İki hasta anafilaksi şikayeti ile başvurduğu için yüklem testi yapılmadan besin allerjisi olarak kabul edilerek eliminasyona alındı. Besin allerjisi doğrulanan hasta oranı %14.5 (34/234) olarak bulundu. Yapılan yüklem testleri ile 36 IgE aracılı, 8 IgE aracılı olmayan besin allerjisi reaksiyonu kanıtlandı. Her bir besine ait yüklem testi sonuçları Tablo 2'de gösterildi. En sık doğrulanan besin allerjisi süt (%56.8) olup, bunu yumurta (%29.5) ve kuruyemiş (%9) allerjisi izledi. Yedi hastada birden fazla besine allerji saptandı. Yüklem testi sırasında gelişen reaksiyonlarda en sık deri ve solunum sisteminin etkilendiği saptandı; sırasıyla ürtiker (22/44), vizing (14/44) ve rinit (6/44) semptomları en sık görüldü. IgE aracılı olmayan sekiz besin allerjisi reaksiyonunda besin yüklem testi sırasında en sık gastrointestinal sistem bulguları saptandı; kusma ve ishal en sık görülen semptomlardı.

Süt spesifik IgE sonuçlarına ait besin allerjisini saptama etkinlik istatistikleri hesaplandı (Tablo 3). Çalışmamızda süt için saptanan spesifik IgE eşik düzeyinin negatif öngörü değeri yüksek bulunurken (%89.6),

Tablo 2. Besin allerjisi şüphesi olanlarda yüklenen besine ve yaşa göre besin yüklemeye testi ile doğrulanma oranları

Yüklenen besin	Pozitif yüklemeye testi sayısı/ Uygulanan toplam yüklemeye testi sayısı (İlgili besin için)	Pozitif yüklemeye testi sayısı/ Uygulanan toplam yüklemeye testi sayısı (İlgili besin için)	İlgili besinle pozitif yüklemeye testi/Toplam pozitif yüklemeye testi (%)
	< 2 yaş	> 2 yaş	
Süt	19/82	6/86	25/44 (%56.8)
Yumurta	7/35	6/79	13/44 (%29.5)
Kuruyemiş	0/2	4/26	4/44 (%9)
Buğday	0/5	0/18	0/44 (%0)
Soya	0/1	0/10	0/44 (%0)
Pirinç	0/1	0/2	0/44 (%0)
Balık	-	1/2	1/44 (%2.2)
Koyun eti	0/1	1/1	1/44 (%2.2)
Fasulye	-	0/2	0/44 (%0)
Nohut	-	0/1	0/44 (%0)
Susam	-	0/1	0/44 (%0)
Keçi sütü	0/1	-	0/44 (%0)
TOPLAM	27/128 (%21)	17/228 (%7.4)	44/44 (%100)

Tablo 3. Süt spesifik IgE testine ait etkinlik istatistikleri ve %95 güven aralıkları

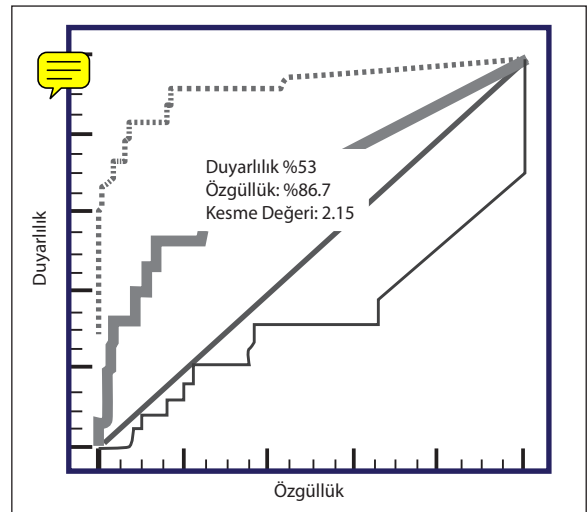
	Duyarlılık (%95 CI)	Özgüllük (%95 CI)	Pozitif öngörü değeri (%95 CI)	Negatif öngörü değeri (%95 CI)
Süt spesifik IgE	68.00 (46.5-85.05)	48.25 (39.82-56.75)	18.68* (11.28-28.22)	89.61* (80.55-95.41)

*p < 0.05

pozitif öngörü değeri düşük saptandı (%18.6). Besin spesifik IgE değerlerinin besin yüklemeye testi ile saptanan besin allerjilerini ayırt etme performansı ROC analizi ile hesaplandığında; süt için gerçek besin allerjisini öngörmeye istatistiksel anlamlı eşik değeri ≥ 2.15 kU/l (duyarlılık %53 ve özgüllük %86.7) olarak saptandı (Şekil 1). Diğer besinler için istatistiksel olarak anlamlı eşik değerler elde edilemedi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda öyküde besin allerjisi şüphesiyle başvuran çocuklarda besin spesifik IgE, prik testi ve oral provokasyon testini içeren besin allerjisi tanısal prosedürünün sistematik analizi yapıldı. Besin spesifik IgE değerleri bakılan hastaların 162 (%69.2)'sinde, deri prik testi yapılan hastaların 32 (%23.5)'sinde pozitiflik tespit edildi. Toplamda 356 besin yüklemeye testi uygulandı ve 32 hastanın toplam 44 yüklemeye testi pozitif olarak sonuçlandı. İki hasta anafilaksi şikayeti ile başvurduğu için yüklemeye testi



Şekil 1. Süt spesifik IgE değerlerinin besin allerjisini ayırt etme performansı

yapılmadan besin allerjisi olarak kabul edildi. Yaş ortalaması 3.7 yıl olan çalışmamızda, besin allerjisi doğrulanmış toplam hasta oranı %14.5 (34/234) olarak saptandı. Topal ve arkadaşları, yaş ortancası 3.9 yıl olan 63 besin allerjisi öyküsü olan çocuğu değerlendirmiş; deri prik testi bakılan hastaların 34 (%57.6)'ünde ve serum spesifik IgE düzeyi bakılanların 13 (%48.1)'ünde pozitiflik tespit edilirken, oral provokasyon testiyle 13 hastada (%20.6) besin allerjisi saptanmıştır^[8]. Perry ve arkadaşlarının Baltimor'dan yaş ortalaması 5.3 yıl olan 391 besin allerjisi şüphesi olan çocukta yaptığı çalışmada, 604 oral provokasyon testinin %43'ü pozitif olarak saptandı^[9]. Berlin'den yaş ortancası 13 ay olan 501 besin allerjisi şüphesi olan çocukta yapılan diğer bir çalışmada, 992 oral provokasyon testinin %44.8'i pozitif olarak saptandı^[10]. Kaya ve arkadaşlarının Ankara'dan yaş ortalaması 12.9 yıl olan çocuklarda yaptığı çalışmada ise besin allerjisi oranı %0.15 idi^[11]. Oral provokasyon test sonuçlarına göre çalışmamızda en sık saptanan besin allerjisi süt olup, bunu yumurta ve kuruyemiş allerjisi izledi. Benzer şekilde Perry ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık sırasıyla süt, yumurta ve yer fıstığıyla pozitif oral provokasyon testleri saptanırken, Kaya ve arkadaşlarının çalışmasında ise en sık yer fıstığı ve fındık allerjisi saptandı^[9,11]. Kanıtlanma oranlarının ve besin profilinin çalışmalar arasında farklılık göstermesinin nedenleri arasında besin allerjisi sıklığının hastanın yaşına ve yaşadığı coğrafi bölgeye göre değişiklik göstermesi, değerlendirme yapılan merkeze başvuran hasta profili ve beslenme alışkanlıklarındaki farklılıklar sayılabilir.

Çalışmamızda en sık başvuru kliniği hışıltı (%41.3) idi ve bunu sırasıyla ürtiker/anjioödem (%14.6), öksürük (%7.3) ve egzematöz lezyonların (%6.46) olması izledi. Buna karşılık, tanı doğrulanma oranı cilt bulguları olan hastalarda en yüksek olarak saptandı. Yavuz ve arkadaşları süt allerjisi şüphesiyle çalışmaya aldığı 148 hastada en sık %91 ile cilt, %45 ile solunum ve %35 ile gastrointestinal sistem semptomlarının başvuru kliniğini oluşturduğunu belirtmiştir^[12]. Amin ve arkadaşları ise besin allerjeninin tüketilmesinden sonra en sık solunum semptomlarıyla birlikte veya tek başına olarak kutanöz semptomların daha sonra ise gastrointestinal semptomların bildirildiğini saptamıştır^[13]. Bizim hasta grubumuzda hışıltı yakınması olan çocuklarda besin allerjisi araştırması yapıldığında bunların görece sıklığı yüksek bulunmuştur.

Yapılan yükleme testleri ile çalışmamızda 36 IgE aracılı, sekiz IgE aracılı olmayan besin allerjisi reaksiyonu kanıtlandı. Yükleme testi sırasında gelişen reaksiyonlarda en sık deri ve solunum sisteminin etkilendiği saptandı. IgE aracılı olmayan sekiz besin allerjisi reaksiyonunda ise besin yükleme testi sırasında en sık gastrointestinal

sistemin etkilendiği saptandı; kusma ve ishal en sık görülen semptomlardı. Çelik-Bilgili ve arkadaşlarının çalışmasında 445 yükleme testinin %67'si ani tip reaksiyonla (sıklıkla ürtiker), %14'ü geç tip (sıklıkla atopik dermatit alevlenmesi) ve %14'ü erken ve geç tip birlikte (dermatit alevlenmesi ve gastrointestinal semptomlar) olarak sonuçlanmıştı^[10]. Komata ve arkadaşlarının çalışmasında oral provokasyon test sırasında en sık görülen semptomlar cilt ve mukozal sisteme ait iken bunu solunum ve gastrointestinal sistem semptomları izlemiştir^[14].

Besin spesifik IgE değerlerinin besin yükleme testi ile saptanan besin allerjilerini ayırt etme performansı hesaplandı; süt için besin allerjisini predikte etmede istatistiksel anlamlı eşik değeri ≥ 2.15 kU/l (%53 duyarlılık ve %86.7 özgüllük ile) olarak bulundu. Bu öngörü değeri literatürdeki bazı çalışmalardan farklıdır; Çelik-Bilgili ve arkadaşları yaptıkları çalışmada %95 olasılıkla tanısal eşik değerini süt için 46 kU/L ve yumurta için 10 kU/L olarak bulurken, Garcia ve arkadaşları %90 olasılıkla süt için eşik değerini 2.5 kU/L olarak saptamıştır^[10,15]. Sampson ve arkadaşları ise eşik değerini yumurta için 7 kU/L ve süt için 15 kU/L olarak bulmuştur^[16]. Süt allerjisini öngörmeye bulduğumuz bu değer literatürdeki farklı olmasının bir nedeni farklı yaş gruplarını kapsayan popülasyonlardan kaynaklanabilir. Çelik-Bilgili ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların yaş ortalaması 13 ay ve Garcia ve arkadaşlarının çalışmasında 6.5 ay olarak bulunurken, çalışmamızda yaş ortalaması 3.7 yıl olarak saptandı^[10,15]. Çalışmamızdaki incelenen popülasyonun yaş ortalamasının yukarıda belirtilen diğer çalışmalardan daha büyük olması dolayısıyla belki de besin allerjisinin sıklıkla görülen başlangıç yaş aralığını yakalayamamış olması eşik değerlerdeki bu farklılığın ana nedeni olabilir. Yavuz ve arkadaşları ise çalışmamıza benzer şekilde yaş ortancası 3.5 yıl olan 148 çocuk çalışmalarına dahil etmiştir. Yüzde 95 olasılıkla süt için eşik değer bir yaş altında 2.8 kU/L, iki yaş altında 11.1 kU/L, dört yaş altında 11.7 kU/L, altı yaş altında 13.7 kU/L olarak saptanmıştır^[12]. Besin allerjisini öngörmeye kullanılan besin spesifik IgE eşik değerlerinin çalışmalar arasında farklılık göstermesinin diğer nedeni çalışma metodolojilerinin (retrospektif/prospektif, açık/kör gibi) farklı olması ve tanısal prosedürün standardizasyonundaki farklılık olabilir.

ROC eğrisi, bir testin fonksiyonlitesini belirleyen eşik değerin duyarlılık ve özgüllük değişikliklerini analiz ederek en ideal eşik değeri bulmaya yardımcı olur. Çalışmamızda süt için saptanan spesifik IgE ≥ 2.15 kU/l eşik düzeyinin negatif öngörü değeri yüksek bulunurken (%89.6), pozitif öngörü değeri düşük saptandı (%18.6). Sampson ve Ho'nun besin allerjisi şüphesiyle başvuran 100 çocukta pozitif besin provokasyon testini öngörmeye saptadıkları

eşik değerler için negatif öngörü değerleri daha düşük saptanmıştır; süt için 15 kU/L eşik düzeyi %53 negatif öngörü değeri ve %95 pozitif öngörü değeriyle ve yumurta için 7 kU/L eşik düzeyi %38 negatif öngörü değeri ve %98 pozitif öngörü değeriyle bulunmuştur^[16]. Bu farklılık çalışmaya alınan popülasyonlarda süt allerjisi görülme prevalansı ile ilişkili olabilir. Çalışmaya dahil edilen popülasyondaki hastalık prevalansı hastalığın pozitif ve negatif öngörü değerlerini etkiler; hastalık prevalansının yüksek olduğu popülasyonlarda pozitif öngörü değeri artarken, negatif öngörü değeri azalır. Sampson ve Ho'nun çalışmasında süt allerjisi prevalansı oldukça yüksek iken (süt allerjisi şüphesi olanların %50'sinde kanıtlanmış) bizim çalışmamızda bu oran %12.3 (44/356) olarak bulundu^[16]. Ayrıca çalışmamızda süt provokasyon testi pozitif olan hasta sayısı yeteri kadar fazla olmadığı için süt spesifik IgE eşik değerinin pozitif öngörü düzeyi düşük bulunmuş olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; birincisi retrospektif olmasından dolayı bazı verilere yeterli düzeyde ulaşılamamıştır. İkincisi, çalışmada uygulanan oral provokasyon testlerinin çift kör plasebo kontrollü olmamasıdır. Üçüncüsü, diğer besinler için spesifik IgE eşik değerlerini saptayabilmek için ilgili besinle oral provokasyon testinin pozitif olarak saptandığı yeterli hasta sayısının olmamasıdır. Belki de bundan dolayı süt için bulunan spesifik IgE eşik değerinin her ne kadar negatif öngörü değeri yüksek bulunmuş olsa da pozitif öngörü değeri düşük bulunmuştur.

Çalışmamızın katkıları ise; besin allerjisinden şüphelenilen çocuklarda standardize metodlar kullanılarak besin allerjisi tanısı konulan ve besin provokasyon testi sonucunu öngörmeye serum spesifik IgE düzeyini araştıran ülkemizde az sayıda çalışma vardır. Ayrıca çocuklarda besin ilişkili semptomların doğru yorumlanması aslında sanıldığı kadar kolay değildir. Oral provokasyon testi de her merkezde rahatlıkla uygulanamamaktadır. Güçlü öngörü değerlerinin saptanıp klinikte kullanılması ile bazı hastalarda oral provokasyon testine ihtiyaç kalmayabilecektir. Besin allerjisinin yönetiminde yapılan birçok tanısal eksiklik ve yetersizlik bize mevcut olan testleri çok daha verimli kullanmamız gerektiğini göstermiştir.

Sonuç olarak besin allerjisi tanısında besin provokasyon testi altın standart olsa da besin spesifik IgE için iyi öngörü düzeyleri olan eşik değerlerin saptanması ile besin allerjisi tanısal çalışmaları güçlenecektir ve öykü ile birlikte değerlendirilerek besin provokasyon testi sonuçlarını öngörmeye yönlendirici olacaktır. Doğru tanı ile çocuğun büyüme ve gelişmesini olumsuz etkileyecek gereksiz diyet kısıtlamalarının önüne geçilirken aynı zamanda besin allerjilerinin yol açacağı morbidite engellenmiş olur.

KAYNAKLAR

1. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:155-60.
2. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among U.S. children: trends in prevalence and hospitalizations. *NCHS Data Brief* 2008;10:1-8.
3. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:906-20.
4. Canani RB, Costanzo MD, Troncone R. The optimal diagnostic workup for children with suspected food allergy. *Nutrition* 2011;27:983-7.
5. Lieberman JA, Sicherer AH. Diagnosis of food allergy: epicutaneous skin tests, in vitro tests and oral food challenge. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:58-64.
6. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(Suppl 6):S365-S83.
7. Jarvinen KM, Sicherer SH. Diagnostic oral food challenges: procedures and biomarkers. *J Immunol Methods* 2012;383:30-8.
8. Topal E, Çatal F, Şenbaba E, Varol Fİ, Sinanoğlu MS, Yıldırım N ve ark. Oral besin provokasyon testi sırasında gelişen reaksiyonların sıklığı ve şiddeti. *Asthma Allergy Immunol* 2014;12:104-9.
9. Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:144-9.
10. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35:268-73.
11. Kaya A, Erkoçoğlu M, Civelek E, Çakır B, Kocabaş CN. Prevalence of confirmed IgE-mediated food allergy among adolescents in Turkey. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:456-62.
12. Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, Birben E, Tuncer A, Yakarisik S, et al. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:284-9.
13. Amin MR, Khoury JC, Assa'ad AH. Food-specific serum immunoglobulin E measurements in children presenting with food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:121-5.
14. Komata T, Söderström L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M. The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1272-4.
15. Garcia-Ara MC, Boyano-Martinez MT, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz MF, Reche-Frutos M, Martin-Estaban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:185-90.
16. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:444-51.