

BESİN ALERJİSİNDE TANİ YÖNTEMLERİ VE GÜVENİLİRLİKLERİ

Dr.E.Mahir Gülcan

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Çocuk gastroenteroloji BD

Hikaye

Besin günlüğü

Fizik muayene

In vitro testler

slgE

Hücresel testler

Yama testi

In vivo testler

Deri prik testi

Eliminasyon diyeti

Oral provakasyon testleri

Besin
alerjilerinde
tanı

Rxn oluřturan şüpheli besin

Bulgular

Bulguların ortaya çıkma sırası

Besin alımı – semptomlar arası süre

Bulguların düzelme zamanı

O besinle daha önce olan rxn sayısı (tekrarlama)

Rxn olmadan önce o besin tüketilmiş mi?

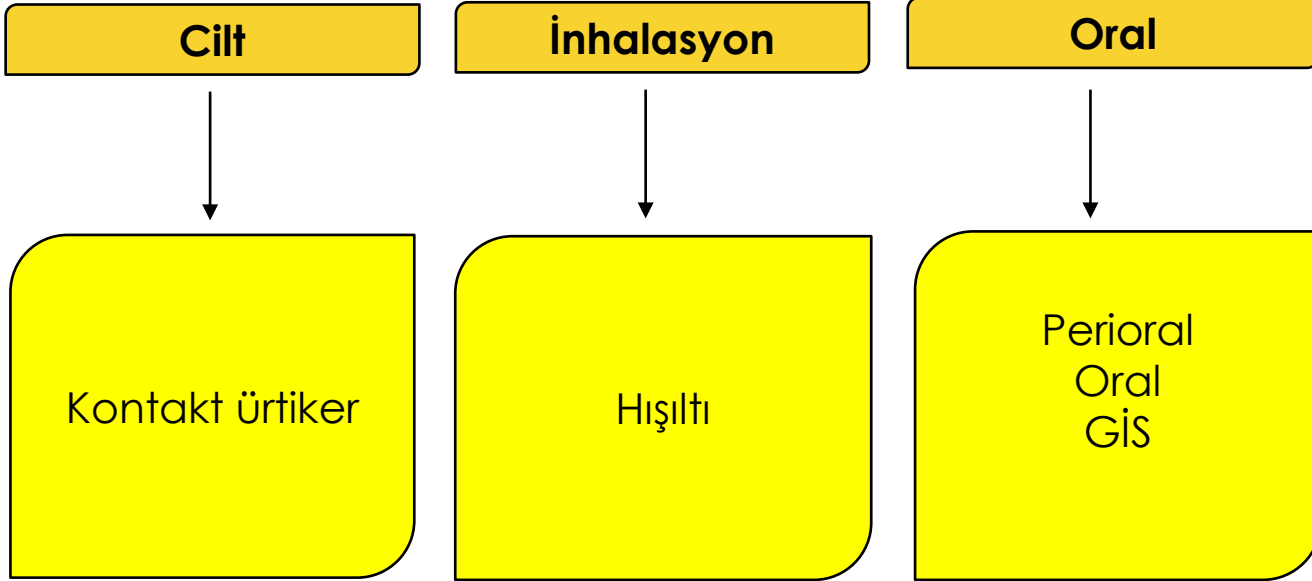
Rxn oluřturan besin miktarı

Besinin hazırlanma řekli

Beraberinde başka faktörler (egzersiz)

Hikaye

Besinin alınma yolu



Hikaye

Sistemik muayene tanı koydurucu değildir

Klinik tablolar etkilenen sisteme göre deęişiklik gösterir

Deri

GİS

Solunum sistemi

Nutrisyonel durum ve büyüme incelenmelidir

Fizik muayene

İlk seçilecek yöntemler

IgE aracılı

Spesifik IgE
Deri prik testi

IgE aracılı olmayan

Besin yüklenmesi
Eliminasyon diyeti

Tanı testleri

Deri prik testi

Serum spesifik IgE (alerjene özgül IgE)

Yama testi

Bazofil aktivasyon testi

Bileşene dayalı tanı

Eliminasyon diyeti

Besin yükleme (provokasyon) testi

Biyopsi

Gıda spesifik IgG ve IgG4 ölçümü

Dışkı kalprotektin düzeyi

Tanı testleri

IgE aracılı besin alerjisi tanısı

Antjen

Doğal alerjen

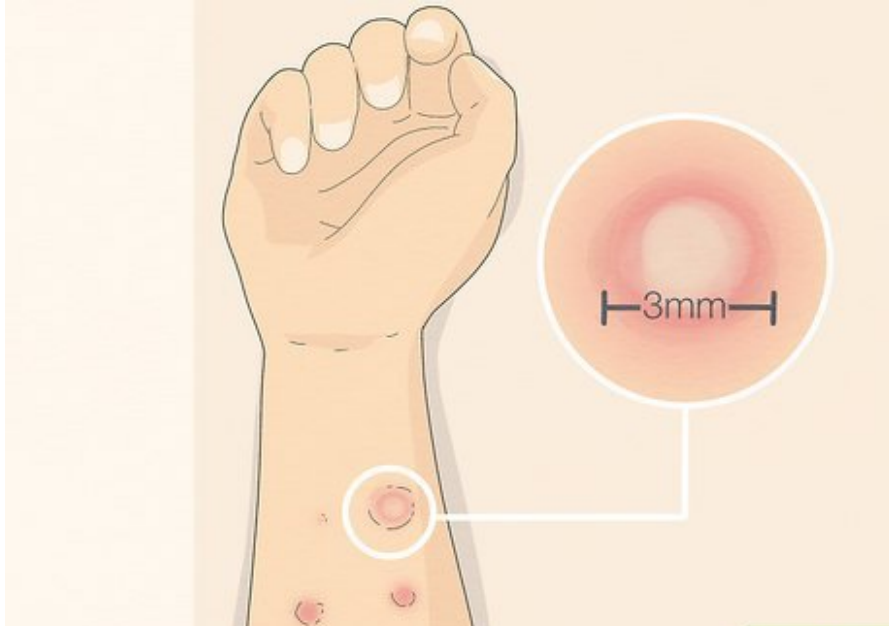
Yapay ekstrakt

> 3 mm yanıt

anlamlı

İnek sütü ve yumurta alerjisi

sIgE 'den daha duyarlı



Tanı testleri

Deri prik testi



Tanı testleri

Deri prik testi

SPT değerlendirme ölçütü aşağıda görülmektedir. Histamin yanıtı (pozitif kontrol) 3(+)’e karşılık gelir. Genelde SPT’nin (intradermal teste göre) özgülüğü (spesifisitesi) yüksek, duyarlılığı (sensitivitesi) düşüktür.

0	Reaksiyon yok
1 (+)	Eritem \leq 15 mm; ödem yok
2 (+)	Eritem $>$ 15 mm; ödem $<$ 3 mm
3 (+)	Ödem 3-6 mm
4 (+)	Ödem $>$ 6 mm ve psödopod gelişimi

Deri reaksiyonları, öykü ve fizik muayene bulgularının ışığında değerlendirilir; pozitif bir deri testi hastada varolan yakınmaların, deri testinde pozitiflik gösteren allerjene bağlı olduğunu (her zaman) göstermez. Negatif kontrolün tümüyle reaksiyonsuz olduğu durumlarda, kaşıntılı ve eritemli, 1-2 milimetrelik küçük bir ürtikeryal papül gelişimi bile, spesifik IgE antikorlarının varolduğu anlamına gelir. Ancak, genelde bu tip hafif reaksiyonların klinik önemi yoktur. SPT’de en az 3 milimetre çapında bir ürtikeryal papül (ödem) gelişimi, yani 3(+) ve 4(+) sonuçlar tanı koydurucu olabilir.

Doğal alerjen

Avantajı	Gerçeđe daha yakın cevap
Ekstrakt kullanımında doz yetersizliği	Dezenavantajlar yoktur
Antijenitenin bozulması	
Yanlış pozitlik	% 30
Özgüllüđü	% 50
Duyarlılığı	> % 95
↓	
Test negatif	IgE aracılı duyarlanma yok

Tanı testleri

Deri prik testi

Doğal alerjen

İnek s¼t¼ & yumurta

13 mm

Çift kör plasebo kontroll¼ besin uyarısı



Yumurta

17.8 mm

İnek s¼t¼

17.3 mm

Soya & buğday

?

Tanı testleri

Deri prik testi

Yapay ekstrat

Açık gıda x plasebo

> 2 yaş

İnek sütü & y.fıstığı

> 8 mm

% 95 duyarlı

Yumurta

> 7 mm

İnek sütü

6.5 mm

% 100 duyarlı

Yumurta

4 mm

< 2 yaş

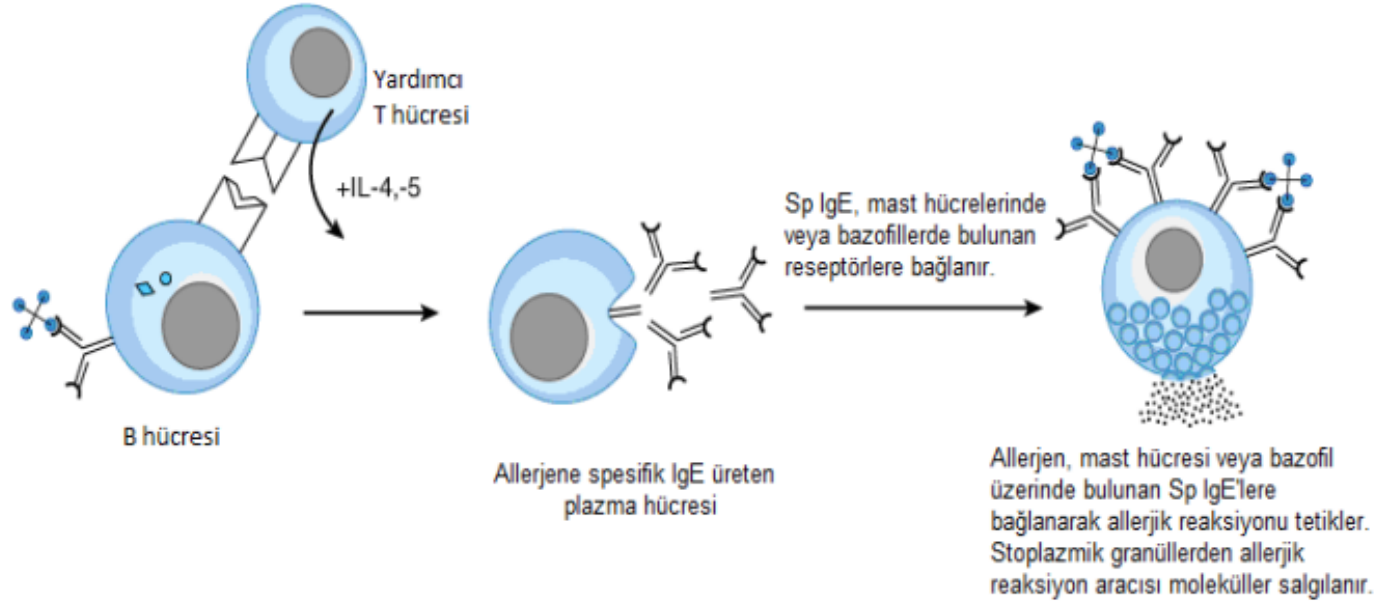
Tanı testleri

Deri prik testi

IgE aracılı gıda alerjisinin tanısı

RAST ve **ELISA** ile invitro olarak serumda bakılır

Deri testinden **daha az** duyarlıdır



Serum spesifik
Ige

Dermografizmi olanlarda

Antihistaminik tedavisi kesilemeyen

Ciddi deri hastalığı (egzema)

tercih edilmelidir

Yer fıstığı

İnek sütü

Yumurta

Balık

değerler
yaşa ve **topluma**
göre değişir

Serum spesifik
Ige

Pahalı bir test olup, ilk aşamada çoklu besin tarama testi

Öykü ile birlikte değerlendirilmeli

Tek başına tanı koydurucu değil

IgE aracılı olmayan

normal bulunması besin alerjisini dışlamaz



klirik bulguların besin alımı ile ilişkisinin değerlendirilmesi daha önemlidir

Düzeylerinin takibi **tolerans gelişimini izlemede** kullanılabilir

Serum spesifik
Ige

Özgüllük % 49-% 95'dir ama **duyarlılıkları** düşüktür

Fındık

Yumurta

Süt

Negatif sonuç

Yanlış pozitiflik

Yanlış negatiflik?

alerjiyi ekarte ettirmez

daha önemli sorun

Serum spesifik
Ige

Süt slgE

>15 kUa/L

(<1 yaş >5 kUa/L

Yumurta slgE

>7 kUa/L

(<3 yaş >2 kUa/L

Fıstık SlgE

>14 kUa/L

%95 oranında klinik ile koreledir

Serum spesifik
Ige

Tip 4 immün yanıt (**hücresel tip**) (**gecikmiş tipte aşırı duyarlılık**)

Derinin geç reaksiyonunu gösterir

72. saatte değerlendirilir

Ticari solüsyonlar **x** doğal gıda

IgE aracılı olmayan

Mixt tip

Atopik dermatit
Eozinofilik özefajit

Eozinofilik özofajitte yararlı

Yama testi



DEĞERLENDİRME

0	Reaksiyon yok
+/-	Hafif eritem
+	Eritem, infiltrasyon ve ödem
++	Eritem, infiltrasyon ve vezikülasyon
+++	Vezikülobüllöz ve/veya ülseratif reaksiyon
IR	İrritasyon

KLİNİK YORUM

Kontakt allerji yok
Kuşkulu reaksiyon
Olası kontakt allerji
Allerjik kontakt dermatit
Allerjik kontakt dermatit (kesin)
Kontakt allerji yok

Yama testi

Besin alerjisi tanısında rutin önerilmiyor

Standardize bir yöntem değil

Doz & yöntem & sonuç yorumlama

farklılıklar var

Sensitivite & spesivite

değişken

Yama testi + prik test

tanı şansı artar

Prik test

üstünlüğü yok

besin alerji tanısında
rutin önerilmiyor

slge

Atopik dermatit

Yama testi

+

slgE

**çift kör plasebo
kontrollü besin uyarısı
testi gereksiz**

Yama testi

Buğday

İnek sütü

Yumurta

güvenilirliği tartışılmaktadır

Prik test

slgE

ile belirlenemiyorsa

yama testi de göstermez

Yama testi

IgE ve non-IgE tanısında

Bazofil aktivasyon belirleyicileri kullanılır

Histamin salınımı

sisteinil lökotrien (sLT) salınımı

CD63/CD203c ekspresyonu

en sık

Duyarlılık

% 77 - 98

Özgüllük

% 75 - 100

Diğer tanı tekniklerine üstünlüğünü gösteren yeterli veri yoktur

Bazofil
aktivasyon testi

Besin sIgE testleri

besin maddesi içindeki tüm proteinlere karşı oluşan IgE antikorları ölçülür

Bileşene dayalı tanı

besin içindeki farklı protein grupları ayrıştırılarak her bir farklı proteine karşı oluşan IgE düzeyi ayrı olarak ölçülür

Bileşenlerin ölçümü için kullanılacak antijenler

rekombinan DNA teknolojisi

doğal kaynaklardan saflaştırılarak

Ekonomik ve teknik nedenlerle henüz yeterince yaygın değildir

Bileşene dayalı
tanı

Besin alerjisi tanısında üç önemli **rolü / avantajı** vardır

sorumlu alerjeni ve bu alerjene bağlı reaksiyon gelişme olasılığını belirleyerek, **gerçek duyarlanmayı çapraz reaksiyona bağlı olan duyarlanmadan** ayırabilmesi

1

şiddetli sistemik ya da hafif lokal reaksiyonları ayırt ederek **besin provokasyon testi ihtiyacını ve hasta anksiyetesini** azaltması

2

spesifik immunoterapi için **tetikleyici ajanların** ve **hastaların** tanımlanması

3

Bileşene dayalı
tanı

Tanı ve tedavi amacı ile kullanılmaktadır

linik öykü
alerjen odaklı diyet öyküsü
deri testi
slgE

alerjik rxn
geriledi / düzeldi

şüphelenilen besin

Belirgin düzelme
sağlandı

Diyet süresi > semptomların geçmesi için geçen süre

Erken rxn

3 – 5 gün

Geç rxn

1 – 2 hafta

GİS rxn

2– 4 hafta

EoE

6 hafta

oral provakasyon ile gıdayı test et

Eliminasyon
diyeti

Şüpheli besinin artan dozlarda yedirilerek rxn gelişimi gözlenir

Başlangıç dozu x2 (yarı logaritmik) / 15-30 dk arayla ↑

Verilen doz = yaşa uygun alması gerektiği kadar

Hastane ortamında yapılmalı (anafilaksi / sistemik rxn)

* **Açık**

Besin doğal haliyle alınır / doktor ve hasta bilir

1

* **Tek kör**

Doktor + / hasta -

2

Tel kör plasebo kontrollü

Doktor + / hasta - / iki seans (besin / plasebo)

3

Çift kör plasebo kontrollü

Doktor - / hasta - / 3. bir kişi besin ve plaseboyu kodlar

4

Besin alerji tanısında altın standart

Besin yükleme
testi
(oral besin
provakasyon
testi)

Endikasyonlar

Akut rxn'a neden olan besini saptamak

Öykü belirsiz & slgE / prik test negatif

slgE pozitif & sınır değerin altında

Besin alerjili hasta tolerans kazandı mı?

Kronik durumlarda (atopik dermatit / EoE)

Bir çok besini kısıtlayan diyeti açmak

Çarpraz rxn'a tolerans derecesini belirlemek

Spontan tolerans geliřtimi?

Besin yükleme
testi
(oral besin
provakasyon
testi)

Kontrendikasyonlar

Yakın zamanda anafilaksi öyküsü

slgE çok yüksek

Bileşene dayalı tanı ile sistemik rxn riski yüksek

Prik test sırasında rxn

Progresif sistemik hastalık nedeniyle ilaç kullanımı

Antihistaminik, ks, beta-bloker, ACE inhibitörleri, NSAİİ

Besin yükleme
testi
(oral besin
provakasyon
testi)ömer murat
cengiz

Test edilecek gıdaların seçimi

Öykü / prik test

Asemptomatik / stabil olduğu dönem

Klinik semptomlar oluşmuşsa

Klinik semptomlar oluşmadan son besin dozu tüketilmişse

Test sonlandırılır

Besin yükleme
testi
(oral besin
provakasyon
testi)

Objektif semptomlar = test pozitif

Hızlı rxn = 2 saat

Atopik dermatit = uzun süre (birkaç gün)



Ürtiker, anjioödem, kusma, vizing

Semptomlar tedavisi

Akut semptomlar

2 – 4 saat

Besin protein ilişkili enterokolit

≥ 6 saat

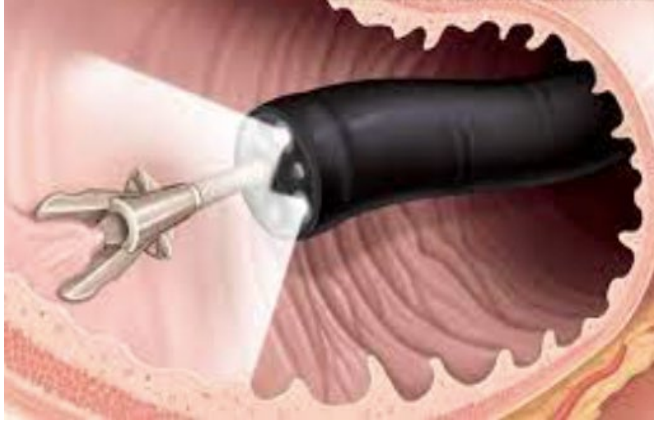
izlem

Tüm dozlar bitti ve rxn yok = test negatif

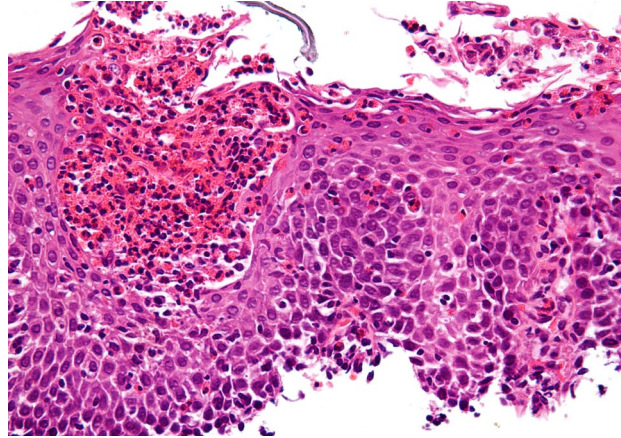
Besin yükleme
testi
(oral besin
provakasyon
testi)

Eozinofilik GİS hastalıkları

Eozinofilik özofajit



2 proximal + 2 distal
mukoza

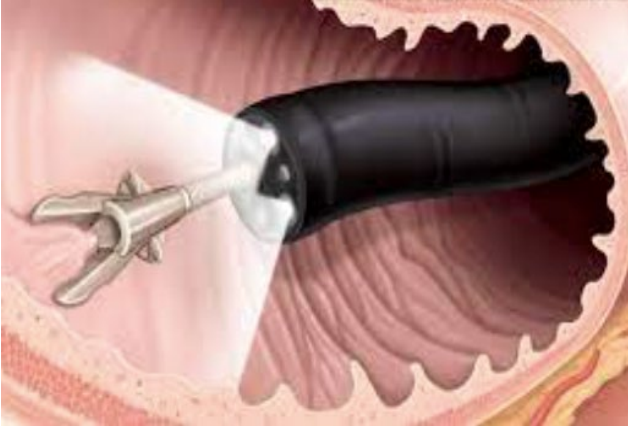


> 15 eozinofil / BBA

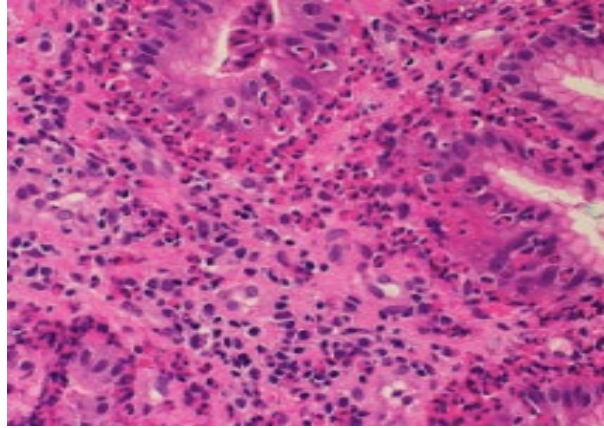
Biyopsi

Eozinofilik GİS hastalıkları

Alerjik eozinofilik gastroenterit



gastrik / duodenal
mukoza

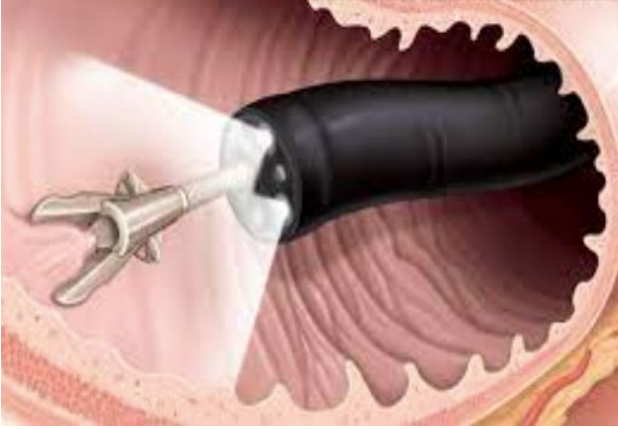


≥ 30 eozinofil / BBA

Biyopsi

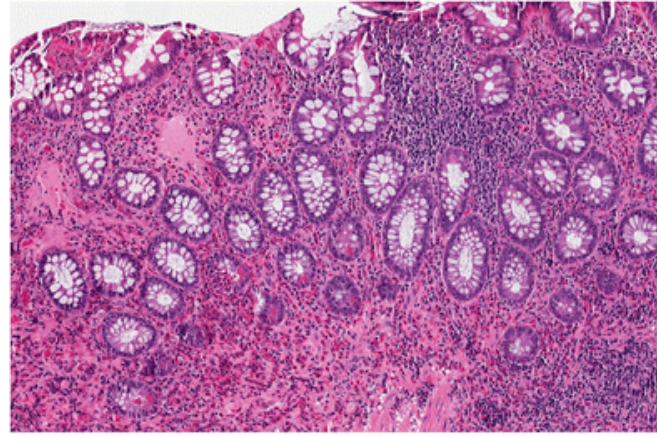
Eozinofilik GİS hastalıkları

Eozinofilik kolit



lamina propria

epitel & m.mukoza



≥ 60 eozinofil / BBA

eozinofilik infiltrasyon

Biyopsi

Normalde yenilen gıdalara karşı özgül IgG ve IgG4 oluşur

Besinle doğal olarak karşılaşmayı ifade eder

Besin alerjisi tanısında yeri yoktur

Gıda spesifik
IgG ve IgG4
ölçümü

36 kDa ağırlığında kalsiyum ve çinko bağlayan bir proteindir

Diğer **fekal biomarkerlara** göre en değerli olandır

Dışkıdaki nötrofil kaynaklı proteinler:

Fekal laktoferrin, elastaz, lizozim, myeloperoksidaz, kalprotektin ...

Diğer nötrofil markerlarının aksine granüositlerde sitozolik proteinlerin %60'ı

İnflame barsak duvarından lümeneye artmış **nötrofil migrasyonunu** yansıtır

Bakteriyostatik ve **fungistatik**

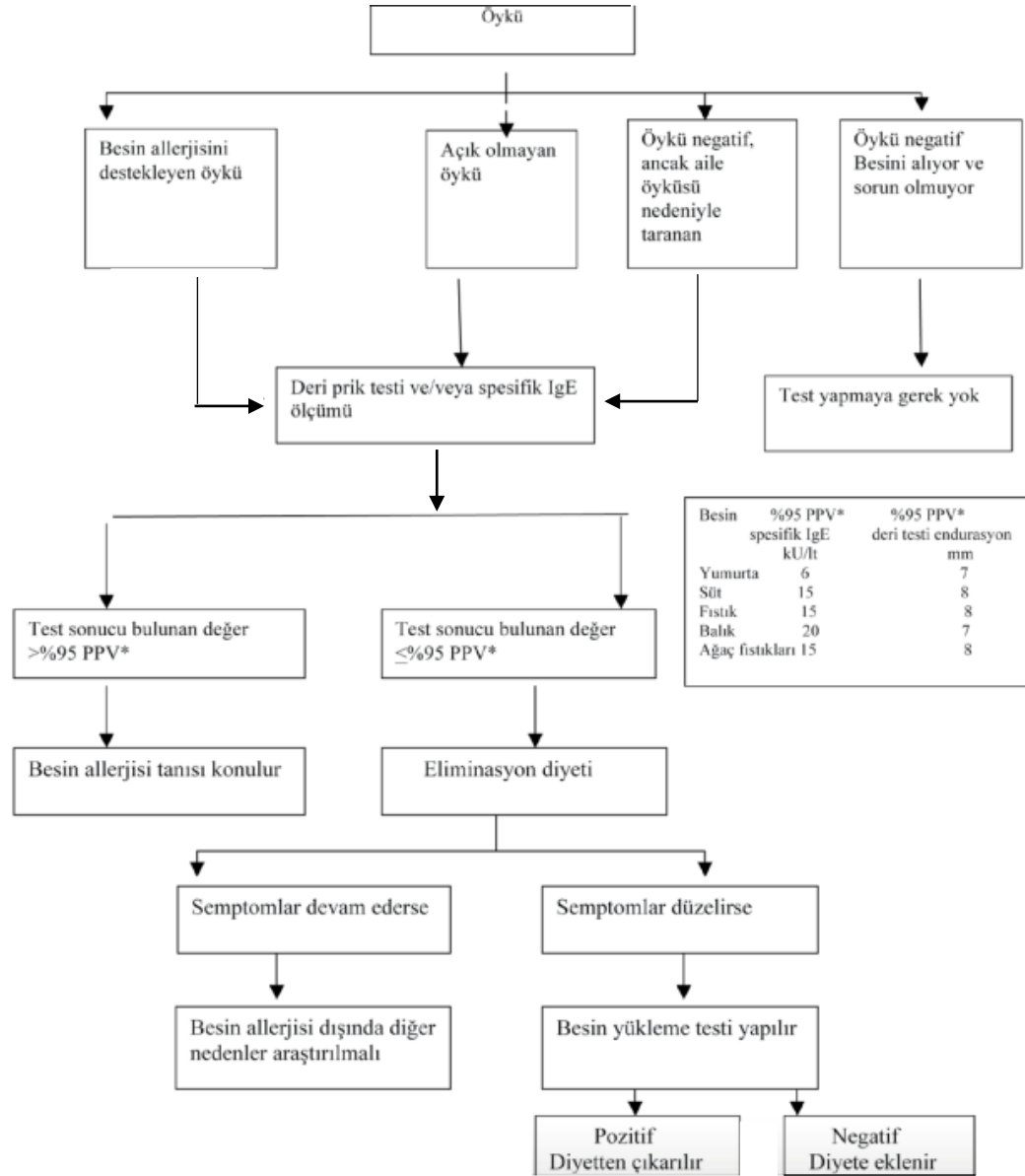
Feçeste plazmada olduğundan 6 kat daha yüksek seviyelerde

İnflamasyonun çok sensitif bir markerı **x** spesifik değildir

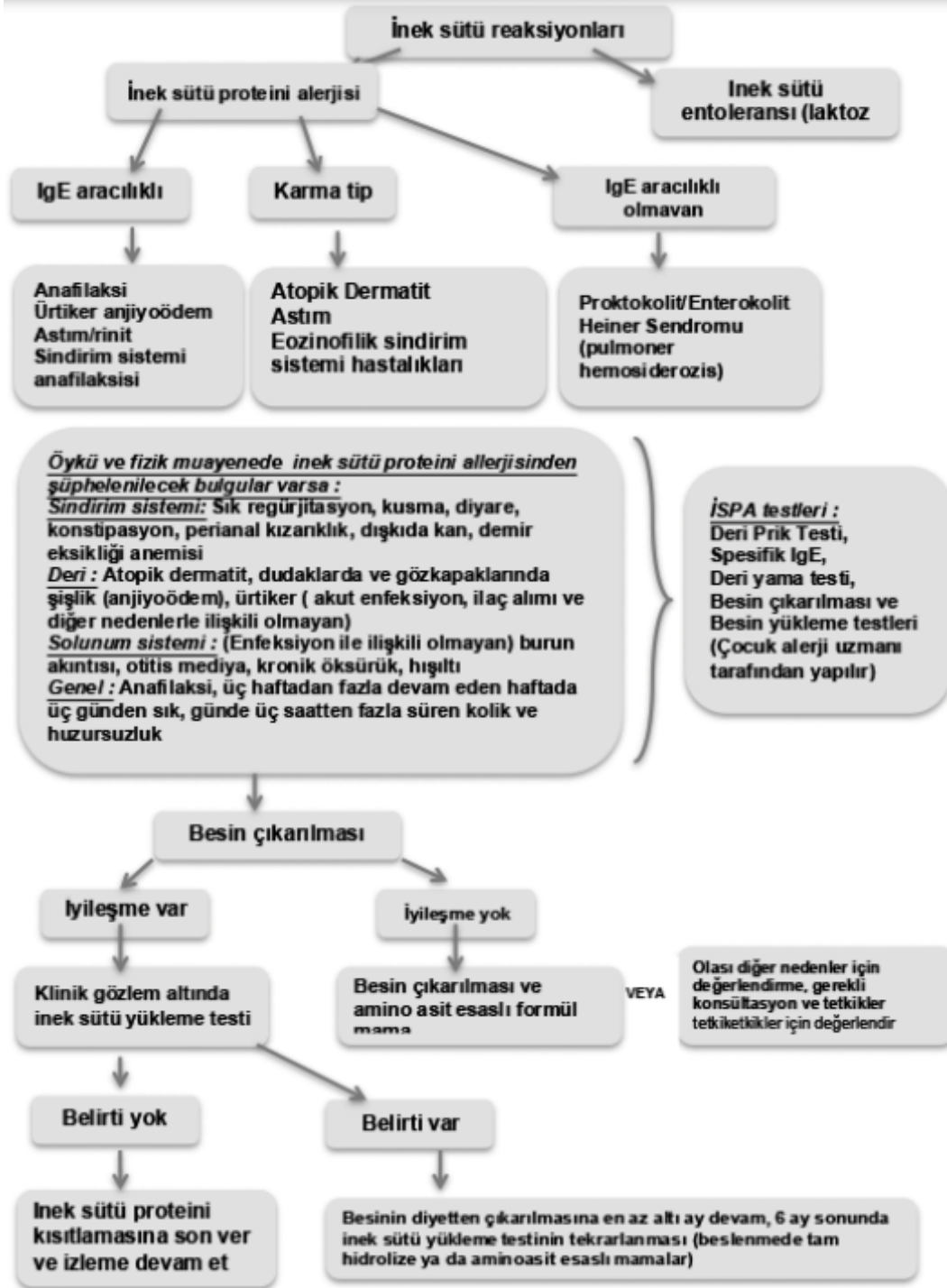
Fekal
kalprotektin

Author Year Ref	Study Design	Study Population and Sample Size	OFC	FC before Elimination Diet	FC after Elimination Diet	<i>p</i>	Comment
Baldassarre 2010 [70]	Prospective cohort study	30 (median age 8.57 months) with CMA 4 IgE mediated 26 non-IgE mediated vs. 32 (age-matched) healthy controls	No	325.89 ± 152.31 vs. 131.97 ± 37.98 <i>p</i> < 0.001	157.5 ± 149.13	<i>p</i> < 0.001	FC useful for diagnosis and monitoring of non-IgE mediated CMA
Beser 2014 [71]	Prospective cohort study	32 (median age 12.5 ± 8.5 months) IgE mediated CMA 8 (median age 2.8 ± 1.7 months) non-IgE mediated CMA vs. 39 (median age 11.5 ± 7.6 months) healthy controls	Yes	392 ± 209 886 ± 278 vs. 296 ± 94 <i>p</i> < 0.001 <i>p</i> = 0.142	218 ± 90 359 ± 288	<i>p</i> < 0.001 <i>p</i> = 0.025	FC useful for diagnosis and monitoring of non-IgE mediated CMA
Trillo Belizon 2016 [72]	Prospective	40 (median age 3.68 months) with non-IgE mediated CMA vs. 12 (median age 3.25 months) without non-IgE mediated CMA vs. 30 (median age 3.8 months) healthy controls	Yes	442.65 vs. 268.58 vs. 100.30 <i>p</i> < 0.0001	228.51 ° 92.78 °°	<i>p</i> < 0.001	FC < 138 µg/g rules out non-IgE mediated CMA. FC > 138 µg/g offers sensitivity 95% specificity 78.57% PPV 80.9% NPV 94%
Ataee 2018 [75]	Prospective cohort study	29 (median age 117.2 days) with non-IgE mediated CMA	No	209.1 (SD 387.9)	189.9 § (SD 382.4) 125.2 §§ (SD 105.4)	<i>p</i> = 0.741 <i>p</i> = 0.284	FC not useful for diagnosis or follow-up of CMA
Lendvai/Emmert 2018 [73]	Prospective cohort study	46 (median age 7.28 years) with CMA of which 36 following a strict diet	No	61.17 (SD 63.72) 77	68.35 (SD 74.74) 41.69 (SD 34.68)	<i>p</i> = 0.21 <i>p</i> < 0.001	FC useful parameter in diagnosing CMA
Diaz 2018 [76]	Prospective cohort study	17 (13–23 months) with non-IgE mediated CMA vs. 10 (age-matched) healthy controls	Yes	47.25 (28.80–106.10) vs. 68.4 (30.38–76.73) <i>p</i> = 1.0			FC not useful
Prikhodchenko/Russia [74]	Prospective cohort study	18 (1-2 months) non IgE mediated vs. 20 (age matched) controls	No	384.41 ± 46.05 vs. 58.38 ± 8.05 <i>p</i> < 0.001	186.29 ± 14.16	<i>p</i> < 0.001	FC is the marker of intestinal inflammation in FPE and is useful for monitoring the disease course and evaluating the treatment

Fekal kalprotektin



IgE aracılı
besin alerji
tanı algoritması



Non-IgE
besin alerji
tanı algoritması
(İSPA)