

## Besin Allerjileri

Tanju Özkan\*, Gülin Erdemir\*\*

\* Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Doç.Dr.

\*\* Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Uzm.Dr.

Besinlere bağlı allerjik reaksiyonlar insanların %25'inde görülmekle birlikte, öykü ve laboratuvar testleri ile belirlenen gerçek prevalansı süt çocuklarında %2- 8, yetişkinlerde ise %2'dir.

Çocuklarda besin allerjileri en sık süt (%2), yumurta (%1.3) ve yer fıstığı (%0.5)'na karşı oluşurken, soya, tahıl, ceviz, balık ve midye bilinen diğer allerjen besinlerdir (1).

Besin reaksiyonu, fizyopatolojisi ne olursa olsun, alınan besinlere karşı oluşan anormal yanıttır.

Patogenezine göre 2 alt grupta incelenir (2) (Tablo1):

- 1) Nonimmün besin reaksiyonları
- 2) İmmün mekanizmayla oluşan besin reaksiyonları

### 1) Nonimmün Besin Reaksiyonları

Besin maddesinin toksik, metabolik, farmakolojik veya enfeksiyöz etkisi nedeniyle oluşabilen reaksiyonlardır. Botulismus ve laktöz intoleransı gibi sıkça görülen durumların yanı sıra parazit enfestasyonları, viral hepatitler, kistik fibrozis ve fenilketonüri de bu grupta yer almaktadır.

### 2) İmmün Mekanizmayla Oluşan Besin Reaksiyonları

Gastrointestinal (GI) sistemden emilen besin proteinleri immün sistemi uyarak allerjik reaksiyonu başlatmaktadır. Oral tolerans, alınan besinlerin içerdiği proteinlere karşı immün sistemin tolerans göstermesi yani reaktif olmamasıdır. GI sistemde 2 tip antijen sunan hücre bulunmaktadır: 1) Soluble antijenleri sunan İntestinal Epitelyal Hücreler (IEH), reguler T hücrelerinin ve Th1 yanıtının uyarılmasını sağlayarak immün yanıtı engellemektedir. 2) Partiküllü antijenleri ve bakteri-virüs-parazit antijenlerini sunan M hücreleri ise aktif immüneyi uyarmakta ve salgısal IgA oluşumunu sağlamaktadır. Süt çocukluğu döneminde mide pH'sının düşük olması, enzim aktivitesinin yetersiz olması ve salgısal IgA'nın az olması nedeniyle besin proteinleri sistemik dolaşıma daha kolay geçmekte ve immün sistemi uyarmaktadır. GI maturasyon oluştukça intestinal lümendeki salgısal IgA, besin spesifik IgA ve IgG, besinlerdeki allerjenlerin %98'ini bağlamakta, T hücrelerini uyaran antijenik proteinler sistemik dolaşıma daha az geçmekte ve oral tolerans gelişmektedir (3,4).

Sistemik dolaşıma geçen allerjen proteinler 3 tip reaksiyona neden olur:

**a) IgE aracılıklı reaksiyonlar:** Antijen sunan hücreler (ASH), B ve T hücrelerin rol aldığı immün uyarılmayı takiben açığa çıkan sitokinler ve kostimülatör moleküllerin (CD40-CD40 ligand) etkileşimi sonucu antijen spesifik IgE oluşur (5). İmmün sistemin antijen ile ilk karşılaşmada duyarlanması sonucu daha sonraki karşılaşmalarda dakikalar içinde (<2 saat) ürtiker, hışıltı, rinore hatta anafaksi gibi allerjik reaksiyonlar oluşmaktadır.

IgE aracılıklı besin reaksiyonları ile oluşan klinik tablolar; oral allerji sendromu, inek sütü proteini allerjisi ve akut GI aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır.

**Oral allerji sendromu:** Çocuklarda nadir görülür. Yabani ot polenleri ile kontamine olmuş besinlerin yenmesini takiben akut gelişen orofaringeal bölgede kaşınma, şişlik hissi gibi semptomlar oluşur. Semptomlar kısa sürelidir, hayati tehlike oluşturmaz, lokalize reaksiyondur.

**Akut GI aşırı duyarlılık:** Bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, iştahsızlık, kilo alamama gibi gastrointestinal semptomların yanı sıra cilt, solunum sistemine ait bulgular da olabilir. Zaman içinde kısmen desensitizasyon gelişebilir ve semptomlar hafifleyebilir. Oral allerji sendromundan farklı olarak sistemik bir reaksiyondur(6).

**Inek sütü proteini intoleransı-allerjisi:** Sıklıkla inek sütündeki kazeine, nadiren β-laktoglobuline veya α-laktalbumine karşı oluşur. Prevalansı %1,1 olarak bildirilmiştir. Klinikte, ishal, kanlı dışkılama, kusma, besin reddi, egzema, atopik dermatit, ürtiker, anjiödem, allerjik rinit, öksürük, hışıltı, büyüme yetersizliği ve anafaksi görülebilir (7,8). Ya da intestinal inflamasyon olmasına karşın semptom gözlenmeyebilir (9). Ayrıca konstipasyon ve proktit ile karşımıza çıkan bir klinik tabloda inek sütü proteinine karşı oluşan IgE aracılıklı immün reaksiyon suçlanmıştır (10).

### b) IgE ile ilişkisiz reaksiyonlar

**Besin proteinlerinin tetiklediği enterokolit sendromu (BPTES):** Erken süt çocukluğu döneminde görülür, 2 yaştan

sonra nadirdir. Besinlerin alımından saatler sonra (1-10 saat) sonra kusma, ishale başlayıp ağır şok benzeri bir tabloya kadar ilerleyebilir. En sık etkenler inek sütü, soya proteini, yumurta ve tahıllardır. Patogenezi net olmamakla birlikte T hücrelerinin uyarılmasıyla oluştuğu düşünülmektedir (11,12). Tanıda öykü ve klinik bulgular değerlidir. Deri testleri çoğu hastada negatiftir.

**Proktit:** Erken süt çucukluğu döneminde kanlı dışkılama ile başvuran genel durumu iyi olan çocuklarda akla gelmelidir. Lezyonlar distal kolondadır. Histopatolojik incelemede nötrofil ve eozinofil infiltrasyonu görülür. En sık inek sütü ve soya proteinine karşı gelişir. Ancak anne sütü ile beslenen bebeklerde de ortaya çıkabilir (13).

**Enteropati:** İlk 1 yaşta kilo alamama, ishal, kusma şeklinde belirtir verir. İntestinal villöz atrofiye bağlı malabsorbsiyon vardır.

İnek sütü ile beslenen bebeklerde aşikar gastrointestinal semptomlar olmaksızın intestinal gizli kan kaybı olduğu bilinmektedir. Etyopatogenezi inek sütü proteinine karşı gelişen IgE aracılıksız immün reaksiyon olduğu öne sürülmüştür. Sonuç olarak inek sütüne karşı Ig E aracılıklı veya Ig E aracılıklı olmayan yoldan iki farklı yoldan ve farklı etyopatogenezi ile reaksiyon gelişebileceği için anamnezde inek sütü allerjisi varsa beklenen reaksiyon zamanı için dikkatli olunmalıdır.

**Çölyak hastalığı:** Glutenin alkolde eriyen fraksiyonu olan gliadine karşı gelişen besin reaksiyonudur. Arpa, buğday,

çavdar ve yulaf alımı ile ortaya çıkan kilo kaybı, diyare, steatore, ve abdominal distansiyon gözlenir. Tanıda klinik bulgular, seroloji ve histopatolojik inceleme bir arada değerlendirilmelidir (14).

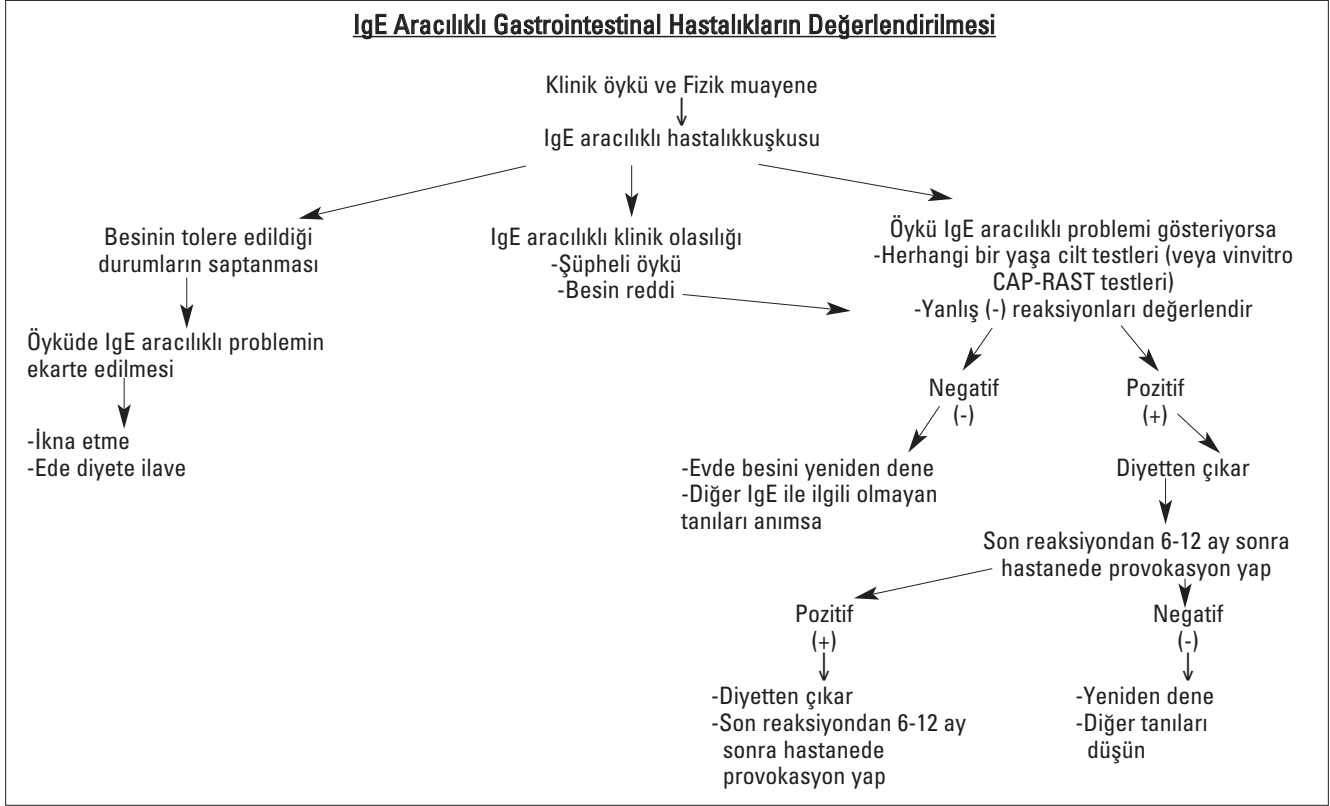
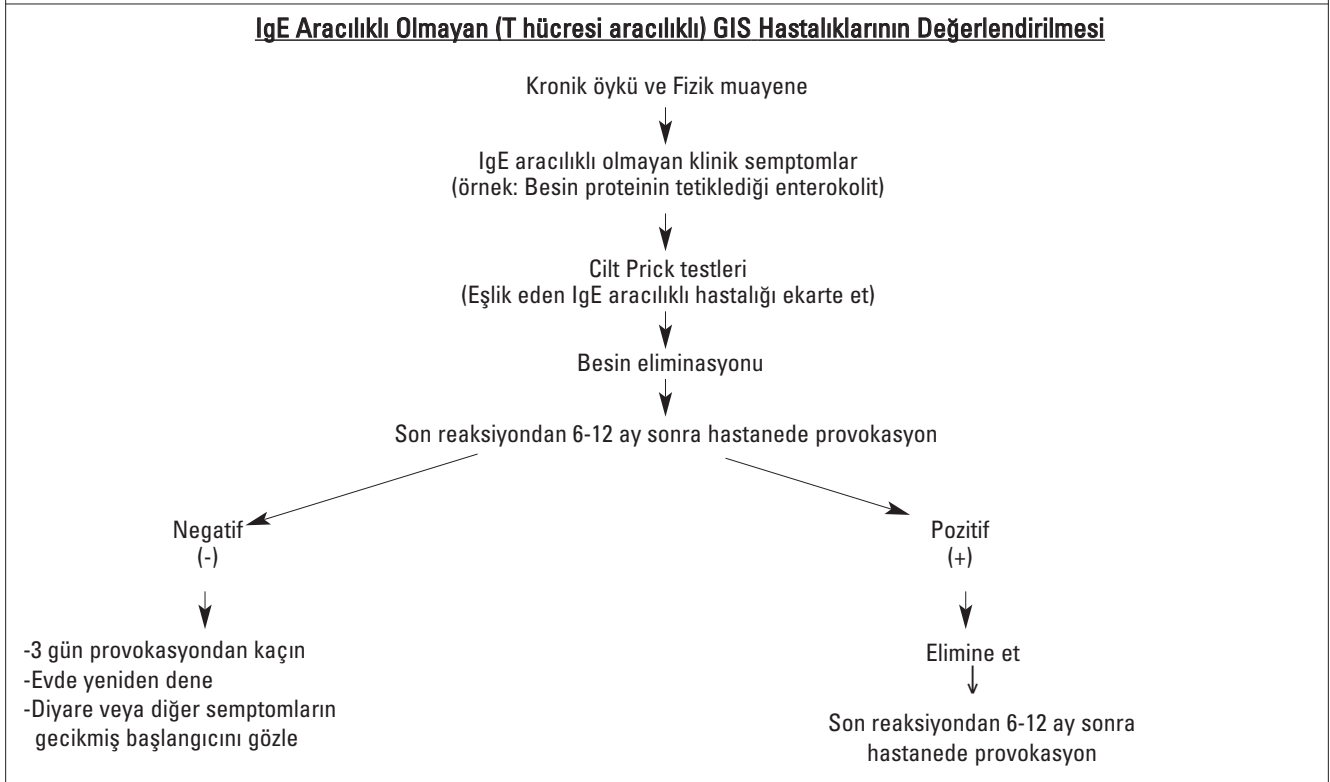
#### c) Mixt (IgE +T hücre aracılıklı) immün reaksiyonlar

**Eozinofilik gastroenterit:** Tüm yaşlarda görülebilmekle birlikte en sık erişkinlerde görülür. Karın ağrısı, diyare, melena, kilo kaybı gibi gastrointestinal sistem yakınmalarına ek olarak histopatolojik olarak eozinofilik infiltrasyon ile karakterizedir. Eozinofilik infiltrasyonun gasroözefageal reflü hastalığı, parazit enfestasyonları ve inflamatuvar barsak hastalığını da içeren birçok durumda görülebilmesi nedeniyle, eozinofilik gastroenterit tanısı diğer olasılıklar dışlandıktan sonra düşünülmelidir.

**Eozinofilik özofajit:** Gastroözofageal reflü hastalığına benzer yakınmalarla gelen hastalarda medikal tedaviye yanıtızlık ve pH monitorizasyonun normal olması halinde akla gelmelidir. Bu çocukların %62'sinde öyküde allerjik semptomlar bulunur. GÖR ve besin allerjisi birlikteliği de sıkça görülmektedir. Yapılan çalışmalarda GÖR tanısı alan çocukların %73'ünde deri testi ile ve %85'inde yama testi ile en az 1 besine karşı atopi saptanmıştır (15). Bu tabloya astım ve rinosinit %60 eşlik eder. Sonuç olarak astım-GÖR-eozinofilik özofajit'in bir arada olabileceği unutulmamalıdır. Tanıda endoskopi ve histopatolojik bulgular yol göstericidir. Özofagospikide yamalı beyaz eksudalar görülür. Biyopside eozinofil

**Tablo 1. Besin reaksiyonlarının patogenezi göre sınıflaması (2)**

Nonimmün besin reaksiyonları	İmmün mekanizmayla oluşan besin reaksiyonları
<b>1. Metabolik</b> Disakkaridaz eksiklikleri Favizm Pankreatik yetmezlik Galaktozemi Fenilketonüri <b>2. Farmakolojik</b> Kafein Histamin Tiramin <b>3. Toksik</b> Tatlandırıcı ve koruyucular (Na-metabisülfid) Boyalar (Tartrazin) Bakteri ve mantar toksinleri (C.botulinum, aflatoksin) Deniz ürünü toksinleri (Skramboid, tuna, uskumru) Kontaminasyon (Ağır metal ve pestisidler) <b>4. Enfeksiyöz</b> Parazitler (Giardia) Bakteriler (Salmonella) Viral (Hepatit'ler)	<b>1. IgE aracılığıyla</b> Oral allerji sendromu Akut GI aşırı duyarlılık İnek sütü proteini intoleransı - allerjisi <b>2. IgE'nin sorumlu olmadığı</b> Besin proteinlerinin tetiklediği enterokolit (BPTES) Proktit (ör. infantil proktokolit) Enteropati Celiac Hastalığı <b>3. Mikst immün mekanizma (IgE + T hücresi ile)</b> Eozinofilik gastroenterit Eozinofilik özofajit
Besinlerin tetiklediği diğer immün hastalıklar: Cilt: Akut ürtiker ve anjioödem, kontakt ürtiker, kronik ürtiker ve anjioödem, atopik dermatit, dermatitis herpetiformis Solunum sisteminde: Allerjik rinit, astma, pulmoner homosiderozis (Heiner hst) Anafilaksi	

**Tablo 2. IgE aracılıklı besin reaksiyonlarına yaklaşım (20)****Tablo 3. IgE aracılıklı olmayan besin reaksiyonlarına yaklaşım (20)**

infiltrasyonu belirgindir (16,17). (GERH'da her sahada 5-30 eozinofil görülürken, eozinofilik özofajitte her sahada 15-100 eozinofil bulunmaktadır)

Besinlerin tetiklediği immün yanıt gastrointestinal sistemin yanı sıra tüm sistemlerde allerjik bulgulara neden olabilir. Sık görülen diğer bulgular; ürtiker, anjioödem, atopik dermatit, dermatitis herpetiformis, allerjik rinit, astım, pulmoner hemosiderozis (Heiner hastalığı) ve nadiren anafaksi şeklinde özetlenebilir.

Colver ve ark.'nın 1998-2000 yılları arasında İngiltere ve İrlanda'da yaptıkları 13 milyon çocuk hastayı kapsayan çalışmada, 229 çocuk besin allerjisi nedeniyle hastaneye başvurmuş (%65 erkek, %41 < 4 yaş), 54 çocukta ağır besin allerjisi bulguları görülmüştür. 229 çocuğun, %21'inde yer fıstığına, %16'sında çam fıstığına, %10'unda inek sütüne ve %7'sinde yumurtaya karşı allerji saptanmıştır. Ana reaksiyonlar; %76 yüzde şişme, %69 ürtiker, %66 solunum sistemi bulguları, %13 şok, %4 gastrointestinal sistem bulguları şeklinde gözlenmiştir (18).

## Tanı

### 1) Öykü

Ayrıntılı sorgulanmalıdır:

- Reaksiyon tekrarlıyor mu?
- Besin alımı ile reaksiyon arasındaki zaman aralığı nedir? (patofizyolojiye işaret edebilir)

• Öyküde ilk ve son atak zamanı? (duyarlılığın artıp azaldığını gösterir)

- Allerjen besinler, katkı maddeleri ile temas?
- Diyet günlüğü tutulması yardımcıdır.

### 2) Fizik Muayene

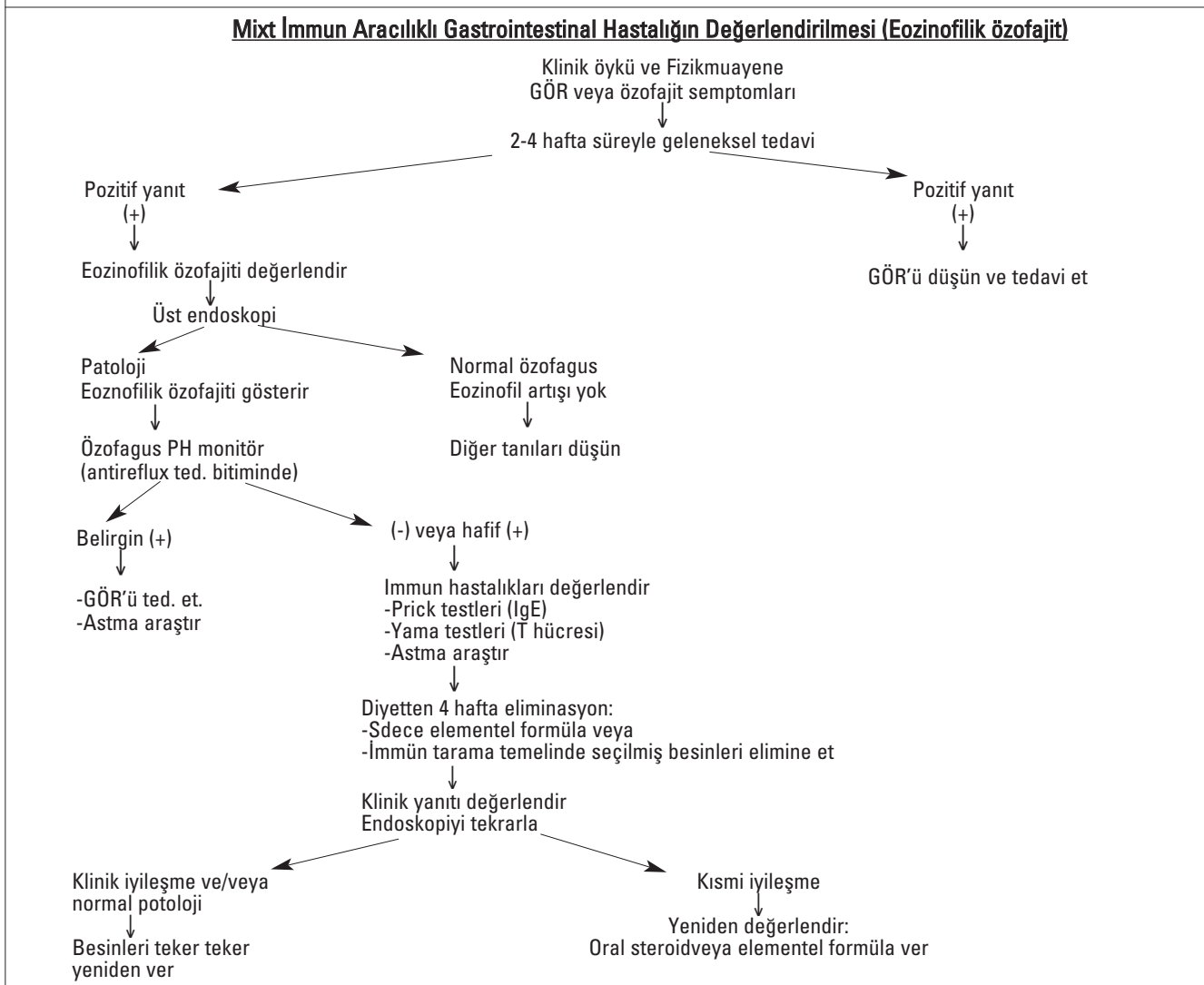
• Muayene, öykü, tabloyu etkileyebilecek hastalıkları araştırarak yapılmalıdır.

- Her hedef organda allerjik belirtiler aranmalıdır.

Astma + GERD ve besin allerjisi triadını unutmamalıdır.

Birlikte olan problemler çözümlene dek besin allerjisi tanısında acele edilememelidir.

**Tablo 4. Mixt immün mekanizmalarla oluşan besin reaksiyonlarına yaklaşım (20)**



### 3) Laboratuvar çalışmaları

Deri testi (Prick): IgE aracılıklı reaksiyonların tanısında standart testtir. Pozitif prediktif değeri %50 iken, negatif prediktif değeri %95'e ulaşır (19). Antihistaminik ve steroid (sistemik-topikal) kullanımı yalancı negatifliğe neden olur. CAP-RAST ile antijen spesifik IgE kantitatif olarak belirlenebilir.

Besin proteini spesifik IgE, sensitivite ve spesifitesi deri testine göre düşüktür. Deri testinin yapılamayacağı ağır egzema, dermatografizm varlığında ya da antihistaminik tedavinin kesilemeyeceği durumlarda tercih edilir.

IgE aracılıklı olmayan reaksiyonlar için, kanda ya da dışkıda eozinofil sayısı, besin yama testi gibi yöntemler kullanılmakla birlikte spesifik değillerdir. Endoskopi ve histopatolojik değerlendirme ile GI inflamasyon gösterilebilir.

Besin challenge testleri, allerjen besini saptayabilmek için tüm olgularda gereklidir.

Besin allerjilerinde patogeneze göre yaklaşım Tablo 2,3 ve 4'te algoritm olarak gösterilmektedir (20).

Oral besin provokasyonları: Tüm sorunlu besinlerin eliminasyonu mümkün değilse, tüm besinler elimine edilir. Semptomların elementel diyet verilmesiyle gerilemesi ve suçlanan besinin alımı ile ortaya çıkması tanıyı doğrular. Provokasyondan 7 gün önce elementer beslenmeye geçilir ve kullanılmakta ise H1 blokerler 3 gün öncesinde kesilir. Provokasyon işlemi sırasında test edilen besin sabit aralıklarla ve artan dozlar da verilir. Başlangıç dozları ciddi reaksiyon riskine karşı 100-500 mg arasında olmalıdır. IgE aracılıklı reaksiyonlar için doz araları kısa (yaklaşık 20dk) tuttur ve maximum dozda 2,5 saat beklenir. T hücre aracılıklı reaksiyonlar için doz aralıkları daha uzun olmalı ve maximum dozda 4 saat beklenmelidir. Tüm provokasyon testleri hastanede uygulanmalıdır.

Besinin elimine edilmesi ile duyarlılık azalacağından provokasyon testinin aralıklı olarak tekrarlanması (yılda bir) ile tolerans gelişimi değerlendirilebilir.

### Genel Tedavi Yaklaşımları

Diyet eliminasyonu: Allerjenden kaçınma reaksiyon oluşumunu önlemektedir. Oluşabilecek mikro-makronutrient eksikliklerine yönelik besin desteği yapılmalıdır.

Sistemik ve oral kortikosteroidler: Ağır enteropati ve malabsorbsiyon varlığında kullanılabilir.

Anaflaksi ve BPTES gibi ciddi durumlara karşı hastaların adrenalın taşınmaları hayat kurtarıcı olmaktadır.

Yeni tedaviler: Anti IgE tedavisi (monoklonal ab kullanımı) ve oligonükleotid immunostimulatr çalışmaları henüz deneyel aşamada.

### Kaynaklar

1. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:717-28.
2. Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103:981-9.
3. Patel YT, Minocha A. Lactose intolerance: diagnosis and management. *Compr Ther* 2000; 26:246-50.
4. Sampson HA: Food Allergy. In: Kay AB (ed): *Allergy and Allergic Diseases*. London, Blackwell Science, 1997. p.1517-49.
5. Bacharier LB, Geha RS. Molecular mechanisms of IgE regulation. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105:S547-58.
6. Walker-Smith JA, Ford RP, Phillips AD. The spectrum of gastrointestinal allergies to food. *Ann Allergy*. 1984; 53:629-36.
7. Torrente F, Murch S H. Food allergic enteropathy. In: Walker W A, Goulet O (eds) *Pediatric Intestinal Disease 4th Edition*. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2004: 944-58.
8. Ewing WM, Allen PJ. The diagnosis and management of cow milk protein intolerance in the primary care setting. *Pediatr Nurs* 2005; 31:486-93.
9. Saarinen KM, Sarnesto A, Savilahti E. Markers of inflammation in the feces of infants with cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13:188-94.
10. Paajanen L, Korpela R, Tuure T, Honkanen J, Jarvela I, Ilonen J, Knip M, Vaarala O, Kokkonen J. Cow milk is not responsible for most gastrointestinal immune-like syndromes-evidence from a population-based study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:1327-35.
11. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: clinical perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30 Suppl:S45-9.
12. Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA. Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children. *Pediatrics*. 1998; 102:e6.
13. Lake AM. Beyond hydrolysates: use of L-amino acid formula in resistant dietary protein-induced intestinal disease in infants. *J Pediatr*. 1997; 131:658-60.
14. Collin P, Kaukinen K, Maki M. Clinical features of celiac disease today. *Dig Dis*. 1999; 17:100-6.
15. Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95:1422-30.
16. Van de Rijn M, Mehlhop PD, Judkins A, Rothenberg ME, Luster AD, Oettgen HC. A murine model of allergic rhinitis: studies on the role of IgE in pathogenesis and analysis of the eosinophil influx elicited by allergen and eotaxin. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102:65-74.
17. Mehlhop PD, van de Rijn M, Goldberg AB, Brewer JP, Kurup VP, Martin TR, Oettgen HC. Allergen-induced bronchial hyperreactivity and eosinophilic inflammation occur in the absence of IgE in a mouse model of asthma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 18;94:1344-9.
18. Colver AF, Nevantaus H, Macdougall CF, Cant AJ. Severe food-allergic reactions in children across the UK and Ireland, 1998-2000. *Acta Paediatr*. 2005; 94:689-95.
19. Eigenmann PA, Sampson HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998; 9:186-91.
20. Spergel JM, Pawlowski NA. Food allergy. Mechanisms, diagnosis, and management in children. *Pediatr Clin North Am*. 2002; 49:73-96.