

Besin Alerjilerinde Klinik Tablolar ve Tanı

Derya Ufuk Altıntaş

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmunoloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

Giriş ve tarihçe

Besinlere bağlı ilk beklenmeyen reaksiyon 2000 yıl önce inek sütüne karşıdır Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Eski Roma'da çoğu kişinin güvenle yediği bazı besinlerin bazı kişilerde nadir bir hastalık yaptığı belirtilmiştir. 1921'de Prausnitz ve Kustner balık alerjisi modeliyle ilk kez alerjik reaksiyonu tanımlamışlardır. Balık alerjik bireyin serumunu duyarlanmamış bireye enjekte edip daha sonra serumu intradermal uygulayarak ödem plağı oluşturmuşlardır. 1950'de ilk kez tek kör plasebo kontrollü 1976'da çiftkör plasebo kontrollü besin yüklemesi çalışmaları yayınlanmıştır.

Besinlere karşı oluşan istenmeyen reaksiyonların önemli bir kısmı besin alerjileridir ve besin ve katkı maddelerinin alınmasına bağlı gelişen immunolojik reaksiyonlardır (Tablo 1).

Besin alerjisi sıklığı hayatın ilk yılında yüksektir. Çocuklarda 3 yaşa kadar %8 oranında görülür. Çocuklarda besin alerjisinin en sık nedeni inek sütüdür. Bir yaşa kadar inek sütü alerjisi insidansı % 0.1-2.5 arasında değişmektedir. Adana'da bir yaşa kadar inek sütü alerjisi sıklığı %1.55 olarak bulunmuştur. Süt alerjilerinin 560 ı IgE aracılıklı olup bunların %25 i 2. dekada kadar sürer ve % 35'inde başka alerjik hastalıklar gelişebilir. Non-IgE aracılıklı besin alerjileri 3 yaş civarında kaybolur.

İngiltere ve Amerika'da yumurta alerjisi %1.6, yer fıstığı % 0.5 oranında görülür.

Atopik egzemalılar arasında ise besin alerjisi sıklığı % 35 oranlarındadır.

Çocuklarda besin katkı maddesi duyarlılığı ise % 0.5-1 arasında belirtilmiştir.

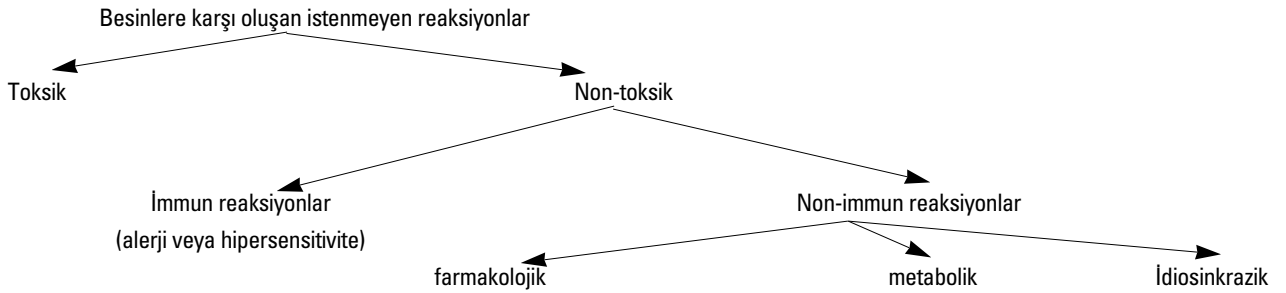
Besinlerle oluşan reaksiyonlar toksik ve non-toksik olmak üzere iki grupta incelenir (Tablo 1).

Normal bireylerde besinler alındıktan sonra barsakta bulunan lenfoid doku (GALT) tarafından tolerans gelişir. Ayrıca gastrointestinal sistemin alınan besinlere karşı bariyeri vardır. Bu bariyerin gelişmemesi, immatüritesi besin ile oluşan reaksiyonları artırır (Tablo 2). Besinlerin kendine ait özellikleri, kişinin atopik bünyesi, besin ve katkı maddelerine karşı oluşan reaksiyonu etkiler.

Besin allerjenleri suda eriyen, glikoprotein yapısında maddelerdir, molekül ağırlığı 10-60 kD'dur, ısı, asit ve proteaza dayanıklıdır. Çocuklarda en allerjenik besinler inek sütü, yumurta, fındık, fıstık, balık ve domateştir. Her besin allerjen olabilir. İnek sütü çocukta önemli ve en erken bulgu veren allerjendir. İnek sütünde en az 20 protein vardır. Betalaktoglobulin en önemli allerjen proteindir (Tablo 3).

Yumurta beyazı sarısına göre daha allerjenik özelliktedir. Yumurta beyazında bulunan ovomukoid (Gal d 1) en önemli allerjendir. Diğer önemli yumurta allerjenleri ovalbumin (Gal d 2), ovotransferrin (Gal d 3) ve lisosim (Gal d 4)'dür. Yumurta alerjik hastalar tavuk eti pozitif reaksiyon verirler fakat bu hastalar tavuk eti yiyebilirler.

Tablo 1. Besinlerle oluşan reaksiyonlar



Tablo 2. Besin antijenlerine karşı GIS bariyeri

İmmunolojik bariyerler

- Antijen penetrasyon blokajı
 - Barsak lümenindeki antijen spesifik IgA
- Gastrointestinal sisteme penetre olan antijenin temizlenmesi
 - Serum antijen spesifik IgA ve IgG
 - Retikuloendotelial sistem

Fizyolojik bariyerler

- Antijen parçalanması
 - Gastrik asit ve pepsinler
 - Pankreatik enzimler
 - İntestinal enzimler
 - İntestinal epitelyal hücre
 - lizozomal aktivite
- Antijen penetrasyonunun blokajı
 - İntestinal mukus artışı
 - İntestinal mukus membran bütünlüğü
 - İntestinal peristaltizm

Duyarlı kişilerde oral tolerans gelişim bozulması alınan besine karşı reaksiyon oluşmasına neden olur. Besin alerji reaksiyonları Gell ve Coombs aşırı duyarlılık reaksiyonu ile açıklanmaktadır fakat besin aşırı duyarlılık reaksiyonu daha da komplike bir reaksiyondur. Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu IgE çığağlı gelişmektedir. Oral toleransın bozulması veya gelişmemesi sonucu besine spesifik IgE antikorları yapılır. Bunlar mast hücreleri ve bazofillerde bulunan yüksek afiniteli reseptör FcεR1 veya monosit, makrofaj, lenfosit, eozinofil üzerinde bulunan düşük afiniteli reseptörlere bağlanırlar. Besin allerjenleri mukozal bariyeri geçip bağlanan antikora ulaşırlar, bu antikora Fab kısmının bağlanır. Bu bağlanma sonucu mast hücreleri aktive olur, histamin, prostoglandin, lökotrienler salınır, salınan bu mediyatörler değişik doku ve organlarda vazodilatasyon, düz kas kasılması ve mukus sekresyonuna sebep olur. Bu reaksiyon erken aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Dakikalar içinde oluşur. Aktive olan bu mast hücrelerinden değişik sitokinler örneğin IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 ve PAF salınır ve bunlar IgE orjinli geç alerjik reaksiyonu oluştururlar. Nötrofil, eozinofil olay yerine 4-8 saatte gelir, PAF dahil mediatorler, peroksidaz. ECP, EBP salınımına sebep olur. Lenfosit ve monositler 24-48 saatte oluşan kronik inflamasyondan sorumludurlar. Besinle meydana gelen reaksiyonların bir kısmı non-IgE orjinli besin aşırı duyarlılığıdır.

Besin Alerjisi Kliniği

Besinlerle değişik organlarda alerjik reaksiyon oluşur. En ağır form anafleksidir. Deride atopik dermatit, ürtiker, anjiyoödem, kırmızılık ("flushing"), kaşıntı, gastro intestinal sistemde; dudak, dil ve damakta şişme, kırmızılık, orofaringeal ödem, larinks ödemi, kusma, ishal, üst ve alt solunum yolu problemleri, whezing, öksürük, nazal konjesyon görülebilir. Tutulan organ sistemine göre bulgular tablo 4 de verilmiştir.

Non-IgE orjinli besin reaksiyonları da oluşabilir. Bunlar besin ile indüklenen enterokolit, proktit, enteropati, Çölyak hastalığı, Dermatitis herpetiformis, diyetle indüklenen pulmoner hemosiderozistir. Mekanizmalara göre besin alerjisi klinik tabloları tablo 5 de verilmiştir.

Besin alerjisinde tanı : Akut besin reaksiyonlarında (anafaksi, ürtiker gibi) klinik öykü çok değerlidir. Atopik dermatit, astım ve eozinofilik gastroenterit gibi kronik olgularda ise öykünün değeri düşüktür. Öykü alırken besinlere eklenen gizli besin allerjenlerine dikkat etmelidir. Süt, soya gibi maddeler protein içeriğini artırmak amacıyla besinlere eklenmektedir. Fıstık, yumurta da besinlere eklenmektedir. Bunlar gizli allerjenlerdir, gözden kaçabilirler. Kronik , inatçı besin reaksiyonlarında bu saklı allerjenlere dikkat edilmelidir. Fizik muayenede deri, gastrointestinal ve solunum sistemine odaklanmalı ve atopi bulguları aranmalıdır. Hastaya diyet günlüğü tutturulmalıdır

Anamnez ve muayene sonunda doktor besinle oluşan reaksiyonun IgE orijinli mi yoksa non IgE orijinli mi olduğuna karar verebilir. Non IgE orijinli reaksiyonlarda tanı yöntemleri kısıtlıdır. IgE orijinli reaksiyonlar için deri testi ve RAST önemli tanı yöntemleridir. Besin reaksiyonlarında kullanılan tanı yöntemleri:

1. Öykü
2. Diyet günlüğü
3. Skin prik test
4. Radyoallergosorbent test (RAST)
5. Bazofil histamin salınım testi
6. İntestinal mast hücreleri salınım testi
7. Endoskopik İntragastral provokasyon (IPEC)
8. Çiftkör plasebo kontrollü besin yükleme (DBPCFC)
9. Allerjen eliminasyonu ve yüklenmeden sonra intestinal byopsi

Bu yöntemler hekimin şüphelendiği mekanizmaya göre seçilmelidir. 5 ve 6 genellikle araştırmalarda kullanılırken 7 ve 9 intestinal bulgu var ise düşünülür. 1,2,3,4 ve 8 rutin uygulanmalı fakat her hastaya özel öncelik sırasına konulmalıdır. Örneğin; öykünün açık ve anafaksi oluşan olgularda yükleme kontrendikedir. Ağır egzemada deri testi yapılamayabilir direk eliminasyon verilir.

Tablo 3. Allerjen bazı besinler ve alerjik komponentleri

İnek sütü	Yer fıstığı
Kazein	Ara h1
- α kazein	Ara h2
- αs kazein.	Ara h3
-β kazein	
-κ kazein	Pirinç
-γ kazein	α -amilaz-tripsin inhibitör
Whey	Buğday
β laktoglobulin	α -amilaz inhibitor
α laktoglobulin	
Serum albumin	Patates
İmmunglobulinler (IgG, Ig M, Ig A, peptinler)	Birçok protein
Yumurta	Yulaf
- Yumurta beyazı	Hor v 1
- Ovo mukoid (Gal d 1)	Balık
- Ovalbumin (Gal d 2)	Allerjen M(Gad c 1)
- Ovo transferrin (Gal d 3)	
- Lysosime(Gold 4)	
- Immunglobulin	

Delme yöntemi ile deri testi besin alerjisinde önemli bir tanısal yöntemdir. Pozitif deri testinin hastada besin alerjisi olduğunu gösterme olasılığı %50'den az iken, negatif besin testinin besin alerjisi olmadığını gösterme olasılığı %95'dir.

RAST ve ELISA dahil diğer benzer invitro çalışmalar serumda allerjenlere özgül IgE orijinli reaksiyonları tespit için önemli bir tarama yöntemidir. Deri testinden daha az duyarlıdır. Dermografismi pozitif olanlarda, antihistaminik almayı bırakamayan hastalarda ve ağır deri hastalığı bulunanlarda RAST testi deri testine tercih edilmelidir.

Eliminasyon diyeti tanı ve tedavi amacı ile kullanılmaktadır. Besinle oluşan akut bir reaksiyon (ürtiker, anafaksi gibi) olduğunda diyetten o besin hemen uzaklaştırılmalıdır. Reaksiyonun gerilemesi, deri testinin o besinle pozitif olması besinin bu reaksiyonda rol al-

Tablo 4. Besin alerjilerinde değişik organlarda semptomlar	
Deri	Ürtiker / anjiödem Kırmızılık ("flushing") Eritamatoz, kaşıntılı döküntüler Atopik dermatit
Gastrointestinal Sistem	Dil, dudak ve oral mukozada şişme, kızarıklık Bulanti Abdominal ağrı, kolik Kusma veya reflü
Solunum Sistemi	Nasal konjesyon Nezle
Kaşıntı	Laringeal ödem, öksürük, disfoni Hırıltı, tekrarlayan öksürük
Kardiyovasküler Sistem	Hipotansiyon, şok
Diğerleri	Sırtta kramp şeklinde ağrı Kendini iyi hissetmeme

Tablo 5. Mekanizmalara göre besin hipersensitivitesi klinik tabloları	
IgE-aracılıklı :	
Deri:	Ürtiker, anjiödem, morbiliform raşh, flaşing
Gastro intestinal:	Oral alerji sendromu, gastrointestinal anafaksi
Solunumsal:	Akut rinokonjunktivit, bronkospazm (wheezing)
Jeneralize:	Sistemik anafaksi (şok eşlik eden ve etmeyen formu)
Mixed (tip I ve IV):	
Deri:	Atopik dermatitis
Gastro intestinal:	Alerjik eosinofilik ösefajit, alerjik eosinofilik gastroenterit
Solunumsal:	Astım
Hücrel immünite aracılığıyla (tip IV)	
Deri:	Kontakt dermatit, dermatitis herpetiformis
Gastro intestinal:	Besin proteini ile indüklenen enterokolit Besin proteini ile indüklenen proktokolit Besin proteini ile indüklenen enteropati sendromları Çölyak hastalığı
Solunumsal:	Besin ile indüklenen pulmoner hemosiderozis (Heiner's sendromu)
Sınıflandırılmayan:	İnek sütü ile indüklenen anemi Migren Artrit

Tablo 6. İstenmeyen besin reaksiyonlarında ayırıcı tanı	
Gastrointestinal bozukluklar (Kusma ve/veya ishal)	Toksinler, Bakteri (Clostridium, botulusmus, Stafilokokus aerous)
Yapısal anomaliler Hiatal hernia Pylor stenozu Trakeaözefagal fistül Hirschprung's hastalığı	Mantar(Aflotoksin, Ergot) Deniz ürünleri ile ilgili hastalıklar
Enzim Eksiklikleri (Primer ve sekonder) Disakkarit eksikliği Galaktozemi Fenilketonüri	Enfeksiyon Bakteri (Salmonella, Shigella, E.Coli, Yersinia ve campylobacter) Parazit (Giardia,Tricinella) Virus (Hepatit, rotavirus ve enterovirus)
Malign hastalıklar	Mantar antijenleri?
Diğerleri Pankreas yetmezliği a-Kistik fibrozis b-Schwachman–Diamond sendromu Safra kesesi hastalıkları Mide ulseri	Kazara bulaşmalar Ağır metaller (Cıva, Bakır) Peptisidler Antibiyotik (penisilin)
Katkı maddeleri	Farmakolojik ajanlar Kafein (kahve , alkolsüz içecekler) Thebromin (Çukulata, çay) Histamin (Balık) Triptamin (domates ,erik) Serotonin (Muz ,domates) Tiramin (Peynir) Glikosid alkaloid solanin (patates) Alkol
Tatlandırıcı ve koruyucular Sodyum metabisülfat Monosodyum glutamat	Psikolojik reaksiyonlar
Nitrit ve nitrat	
Boyalar Tartrazin? ve diğer azo boya ları	

dığını gösterir. Eliminasyonda bebeğin büyümesi dikkatle izlenmelidir. Süt eliminasyonunda diyetle düzelme olduğunda laktoz intoleransı da düşünülmelidir. Oral besin yükleme testi besin alerjisi tanısında çok önemli bir tanı yöntemidir ve üç şekilde yapılır.

a) Açık; doktor ve hasta yüklenen besin içeriğini bilir.

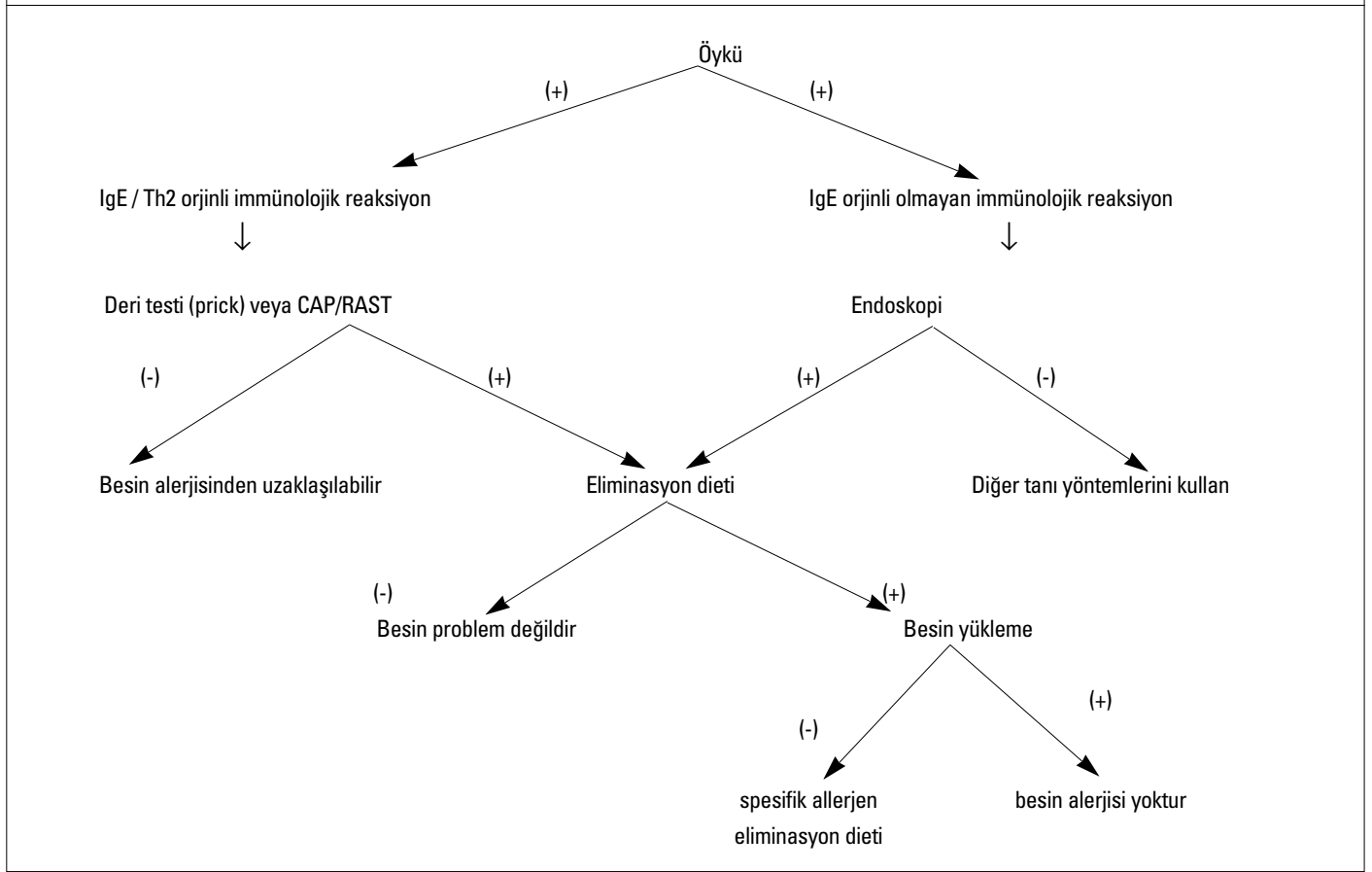
b) Tek kör; hasta yüklenen besin içeriğini bilmez, doktor bilir.

c) Çift, kör plesebo kontrollü; doktor ve hasta yüklenen madde içeriğini bilmez.

Besinlere karşı oluşan istenmeyen reaksiyonların ayırıcı tanısı Tablo 6'da sunulmaktadır.

Besin alerjisi şüphesi olan hastaya yaklaşımda önerilen algoritim aşağıda verilmektedir.

Tablo 7. Besin alerjisine tanısal yaklaşım



Besin alerjisi tedavisinde en önemli yöntem eliminasyondur. Eliminasyon dietleri malnutisyon, beslenme ve yeme bozukluklarına neden olabilir. Bu konuda dikkatli olunmalı, elimine edilecek besinin yerine uygun besin konulmalıdır. Fakat birden çok besin alerjisi olduğunda problemler yaşanmaktadır. Antihistaminikler (H1,H2), ketotifen, kromalin sodyum, kortikosteroidler, prostoglandin sentetaz inhibitörleri tedavide kullanılmaktadır. Gerektiğinde adrenalin hayat kurtarıcı olmaktadır. Oral kortikosteroid kronik IgE orjinli reaksiyonda (atopik dermatit, astım) ve IgE orjinli olmayan gastroenteritte (alerjik eozinofilik özefajit, gastroenterit, diyetle oluşan enteropatilerde) kullanılır. Oral kromolin IgE kaynaklı besin alerjisi ve alerjik eozinofilik gastroenteritte kullanılmaktadır ancak etkinliği tam olarak gösterilememiştir. Anti IgE tedavisinin ağır besin alerjisi olanlarda kullanılabileceği konusunda yayınlar vardır. Pahalı ve yeni bir tedavidir. Zaman besin alerjisinde Anti-IgE'nin kullanımını belirleyecektir.

Kaynaklar:

1. Sampson HA. Adverse reactions to foods. In Allergy Middleton E, Ellis EF, Yunginger JW (Eds), Fifth edition, Vol II, Boston, Mosby, 1998:1162-82
2. Altıntaş D, Güneşer S, Evliyaoğlu N, et al. A prospective study of cow's milk allergy in Turkish infants. Acta Paediatr 1995;84:1320-21
3. Norgaard A, Bindslev-Jansen C. Egg and milk allergy. Allergy 1992; 47: 503-509.
4. Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST and double blind, placebo controlled food challenges in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1984; 74:26-33.
5. Sampson HA. Comparative study of commercial food antigen extracts for the diagnosis of food hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 1988; 82:718-26.
6. Sampson HA. Food Allergy. Part 2: Diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 981-89.
7. Sampson HA, Ho D. Relation between food specific IgE concentration and the risk of positive food challenges in children and adolescents. J Allergy Clin Immunol 1997; 100: 441-51.
8. Sampson HA. In vitro diagnosis and mediator assays for food allergy. Allergy Proc 1992 ; 14: 259-61.
9. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, et al. Double-blind, placebo controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure : a manual, J Allergy Clin Immunol 1988; 82:986-997.
10. Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock Sa, et al. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. J Allergy Clin Immunol 1997; 99:87441-51.