

Besin Alerjisi İle İlişkili Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Gastrointestinal Tract Diseases Related With Food Allergy

Doç. Dr. Mustafa ARGA¹
Prof. Dr. Koray HARMANCI²

¹ *İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı*

² *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları BD*

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Doç. Dr. Mustafa ARGA
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, 34722, Kadıköy/İstanbul

Tel/phone: +90 216 566 9674
mail: mustafarga@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Besin alerjisi, çocuk, gastrointestinal sistem, tanı, tedavi.

Keywords:

Food allergy, child, gastrointestinal system, diagnosis, treatment.

Geliş Tarihi - Received
16/06/2017

Kabul Tarihi - Accepted
22/07/2017

Öz

Günümüzde önemli bir sağlık sorunu haline gelen besin alerjisi ile ilişkili gastrointestinal sistem hastalıklarının sıklığı her geçen gün artış göstermektedir. Genellikle erken çocukluk döneminde sık görülmelerine karşın tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilirler. Besin alerjisi ile ilişkili gastrointestinal hastalıklar ağızdan anüse kadar her yerde semptom ve bulgulara neden olabilirken, bunların hiçbirisi kendileri için spesifik değildir. Bu hastalıkların ortak noktası immün sistemin özgün bir besin proteini- ne cevap vermesi sonucunda GIS’de patolojik inflamatuvar değişikliklerin oluşmasıdır. Klinik bazılarında iyi seyirli olabilirken, bazılarının da hayat boyu devam edebilir ve hayatı tehdit edebilecek önemli komplikasyonlar gelişebilir. Altta yatan immün mekanizmaya göre klinik ile ilişki besin(ler)in tespitinde deri prick testi, spesifik IgE ölçümü ve/veya yama (patch) testi yardımcı olur. Şüphelenilen hastalığa ve klinik özelliklere göre tanısal değerlendirme için endoskopik inceleme ve histopatolojik değerlendirme gerekebilir. Diyet eliminasyonu bu hastalıkların tedavisinin esasını oluşturur. Bu tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda anti-inflamatuvar tedavilerin kullanılması gerekebilir. Diyet eliminasyonu hastalarda beslenme yetersizliklerine yol açabilir. Özellikle çoklu besin eliminasyonu yapılan her hastanın kalori, protein, mineral ve vitamin ihtiyacını karşılayacak şekilde beslenme içeriğinin düzenlenmesi gereklidir. Bu hastalıkların yönetiminde çocuk alerji, gastroenteroloji ve beslenme uzmanlarının mültidisipliner yaklaşımları oldukça önemlidir.

Abstract

Gastrointestinal (GI) food allergy has become an important global health problem with its rapidly increasing prevalence across the world. Although it is more common in early childhood, it may occur in all age groups. Food allergy related gastrointestinal system (GIS) diseases can affect the digestive tract from mouth to anus but none of the GI involvements were pathognomonic. The common feature of these diseases is that pathological inflammatory changes occur in the GIS as a result of an

immune response to a specific food protein. Clinical progression of the disease may be benign; however, some cases may develop life-long and significant complications that can be life-threatening. Skin prick testing, specific IgE measurement and/or patch testing can be helpful in the identification of allergen(s) that causes sensitization in the GI tract. With regard to the suspected disease and clinical manifestations, endoscopic examination and histopathological evaluation may be required for the diagnostic work-up. Dietary elimination is the primary modality for the treatment of such diseases. In cases where this intervention is inadequate, anti-inflammatory treatment may need to be used. Furthermore, dietary elimination can lead to nutritional deficiencies in patients with food allergy. It is necessary to regulate the nutrient content of foods consumed by the patients who were on dietary elimination, to meet the needs of calories, proteins, minerals and vitamins. A multidisciplinary approach, which includes the interaction of the pediatric allergists, dieticians and pediatric gastroenterologists is highly important in the management of the GI food allergy.

Giriş

Besin alerjisi, besinlere karşı immün aracılıklı meydana gelen reaksiyonlardır ve her geçen gün sıklığı artmaktadır. Günümüzde gelişmiş ülkelerde besin alerjisi sıklığı toplumdaki çocukların %2-8'ni etkilemektedir. Besin alerjisi, anafilaksi, deri, solunum sistemi veya gastrointestinal sistem (GİS) bulguları şeklinde ortaya çıkabilir. Gastrointestinal semptom ve bulgulara neden olan besin alerjisi ile ilişkili hastalıklar, rol oynayan immün mekanizmalara göre üç grupta sınıflandırılır (Tablo1). Tüm bu klinik tabloların ortak noktası immün sistemin özgün bir besin proteinine cevap vermesi sonucunda GİS'de patolojik inflamatuvar değişikliklerin oluşmasıdır. Tutulumun olduğu GİS bölgesine göre hiçbirini kendileri için spesifik özellik taşımayan semptom ve bulguların oluşumuna neden olurlar. Besin alerjisinden şüphelenilen durumlarda spesifik IgE ve deri prick testinin (DPT) yapılması IgE aracılıklı (tip I) hastalıkların tanısında, gecikmiş hücre aracılı mekanizmaların rol oynadığı hastalıklarda ise yama (patch) testi şüpheli besinlerin belirlenmesinde yardımcı olur. Şüphelenilen hastalığa ve klinik özelliklere göre bazen tanısal değerlendirme için endoskopik inceleme ve histopatolojik değerlendirme gerekebilir. Bu hastalıkların tedavisinde birincil tedavi yaklaşımları sorumlu besin veya besinlerin diyetten çıkarılmasından aşırı hidrolize protein ve/veya aminoasit bazlı mamaların kullanılması

masına kadar uzanan diyet eliminasyonudur. Topikal veya sistemik kortikosteroid (KS) kullanımı diyet eliminasyon tedavisinin yeterli olmadığı durumlarda ya da bazen birincil tedavi olarak tek başına kullanılır. Bu hastalıkların yönetiminde çocuk alerji, gastroenteroloji ve beslenme uzmanlarının mültidisipliner yaklaşımları oldukça önemlidir (1-3).

I. IgE-Aracılıklı Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Erken Hipersensitivite (Aşırı Duyarlılık) Reaksiyonları

Ani gelişen gastrointestinal aşırı duyarlılık reaksiyonları IgE aracılıklı (tip I) immünolojik mekanizma ile oluşur ve GİS bulgularına deri-mukoza (örn, ürtiker, anjiyoödem, yaygın kaşıntı ve kızarıklık) ve solunum sistemi (örn, stridor, hışıltı, öksürük, nefes darlığı, solunum güçlüğü) semptomları da eşlik edebilir. Bu durumda gastrointestinal anafilaksiden bahsedilir ve hastalara uygulanacak tedavi klasik anafilaksi tedavisinden farksızdır. Klinik semptom ve bulgular sorumlu besinin alımından sonraki dakikalar ile ilk iki saat içerisinde ortaya çıkar. Kolik tarzı karın ağrısı, bulantı, tekrarlayan kusma ve/veya ishal görülen semptomlardır. İnek sütü, yumurta, kabuklu kuruyemişler, soya, tahıllar ve deniz ürünleri en sık sorumlu tutulan besinlerdir (1-3).

Hızlı başlangıç, IgE aracılıklı (tip I) aşırı duyarlılık reaksiyonunun tipik özelliğidir. Bulantı ve kusma genellikle besin alınımını takiben hemen ortaya çıkar. Takibinde kolik tarzı karın ağrısı ve ishal gelişebilir. İshal aniden ve şiddetli başlayabileceği gibi saatler içerisinde de gelişebilir. Bu nedenle besin alerjisi öyküsü olan kişilerde besin alınımını takiben gelişen inatçı kusmalarda hemen alerjik reaksiyon akla getirilmelidir. Her zaman deri ve mukozal tutulum bulguları gelişmeyebilir. Bu nedenle hekimin en kısa sürede ve doğru tedaviyi uygulaması hayat kurtarıcıdır (1-3).

Oral Alerji Sendromu

Oral alerji sendromu (OAS), aynı zamanda polen-besin alerjisi sendromu olarak da isimlendirilir. Taze sebze ya da meyvelerin tüketimi sırasında besinlerin oral kaviteye teması sonrasında ortaya çıkan bir kontakt alerji formudur. Klinik semptom ve bulgular ağız içerisine lokalize ortaya çıkar ve çok nadiren sistemik bulgulara neden olabilir. Lokal olarak IgE aracılıklı (tip I) mast hücre aktivasyonu kısa zamanda dudak, dil, damak ve boğazda kaşıntı, karıncalanma, yanma ve anjiyoödem gelişimine yol açar. Daha nadir olarak kulak çevresinde kaşıntı, boğaz-

Tablo 1. Besin alerjisi ile ilişkili gastrointestinal sistem hastalıklarının sınıflandırılması.

I. IgE aracılıklı (tip I) immün mekanizma ile gelişenler
Erken gastrointestinal hipersensitivite (aşırı duyarlılık) reaksiyonları
Oral alerji Sendromu
II. Mikst tip (IgE/non-IgE aracılıklı) immün mekanizmalarla gelişenler
Eozinofilik ösofajit (EoE)
Eozinofilik gastrit (EG)
Eozinofilik gastroenterit (EGE)
Eozinofilik kolit (EC)
III. Gecikmiş T hücre aracılıklı (non-IgE) immün mekanizmalarla gelişenler
Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu (FPIES)
Besin Protein Enteropatisi (FPE)
Besin Protein İlişkili Alerjik Proktokolit (FPIAP)
Çölyak Hastalığı

da ağrı ve yutma güçlüğü gelişebilir. Bu hastaların en önemli özelliği polen duyarlılığına sahip olmalarıdır. Semptomlar polenlerle antijenik yapıları benzerlik gösteren meyve ve sebzelerin alınımından hemen sonra ortaya çıkar. Çayır polenine duyarlılığı olanlarda kavun, karpuz, kivi, portakal ve domates alımı, huş ağacına (betulacea) duyarlılığı olanlarda elma, armut, şeftali, kayısı, kiraz, erik, kivi, havuç, maydanoz, patates, domates, fındık, fıstık, badem tüketimi sonrasında klinik bulgular gelişebilir. Yabani otlardan pelin otuna (artemisia) alerjisi olanlarda ise kereviz, havuç, kavun, karpuz ve elma alımı sonrasında OAS gelişebilir. Pelin otu-baharat-kereviz sendromunda bu üç besinle karşılaşma sonucunda anafilaksi gelişimi olabilir. Burada unutulmaması gereken en önemli nokta, polen duyarlılığı olan her hastada ya da polenle antijenik yapıları benzerlik gösteren her sebze veya meyvenin tüketimine bağlı olarak OAS'nin gelişmeyeceğidir. Ayrıca, OAS yol açan antijenler ısıya dayanıksızdır bu nedenle bu yiyeceklerin ısıtıldıktan sonra tüketilmesiyle çoğunlukla klinik bulgular ortaya çıkmaz. Genellikle OAS'de klinik bulgular kısa sürelidir ve kendini sınırlayıcıdır. Tedavide sorumlu besinlerden uzak durulmalı veya besinlerin iyice pişirildikten sonra tüketilmelidir (4,5).

II. Mikst Tip (IgE/non-IgE aracılıklı) Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Bu grup besin alerjisi ile ilişkili GİS hastalıkları eozinofilik inflamasyon ile karakterizedir ve eozinofilik gastrointestinal hastalıklar (EGID) olarak isimlendirilir. Bu hastalıklar GİS'in bir veya birden fazla bölgesini (öso-

fagus, mide, ince ve kalın bağırsak) tutabilir ve tutuluma yerlerine göre sınıflandırılır. Sadece ösofagus tutulumu eozinofilik ösofajit (EoE), mide tutulumu eozinofilik gastrit (EG), kalın bağırsak tutulumu eozinofilik kolit (EC) ve birden fazla bölgenin birlikte tutulumu ise eozinofilik gastroenterit (EGE) olarak isimlendirilir. EGID'de eozinofilik inflamasyon mukozayı (mukoza form), müküller (müsküler form) veya serozal (serozal form) tabakayı tutabilir ve tutulum lokalizasyonuna göre hastalarda klinik bulgu ve semptomlar değişkenlik gösterir (6,7).

Eozinofilik Ösofajit (EoE)

EGID'in en sık görülen formudur ve sıklığı son yirmi yılda mini epidemiy olarak tanımlanacak şekilde artış göstermiştir. Günümüzde gelişmiş toplumlarda sıklığı 1/2000 olarak tahmin edilmektedir. Tüm yaş gruplarında erkeklerde kızlara göre üç kat sık görülür ve hastaların yaklaşık %50 ile %90'nın da diğer alerjik hastalıklarla birliktelik gösterir (8).

Diğer atopik hastalıklar gibi EoE'li hastaların büyük kısmında da alerjenler en önemli tetikleyicidir (7). Hastaların çoğunda besinler daha az kısmında ise inhalan alerjenler non-IgE aracılı immün yanıt sonucunda EoE görülen Th2 tip inflamasyona neden olur (8). Genetiği değiştirilmiş IgE antikoruna sahip olmayan farelerin ösofagusunda genetiği değiştirilmemiş farelerdekine benzer inflamasyon ve klinik bulguların ortaya çıkması non-IgE aracılı immün yanıtın rol oynadığının en güzel kanıtıdır (9). Eliminasyon diyet tedavisine klinik yanıt alınmasına rağmen çoğu hastada bu besinlere karşı DPT veya spesifik IgE ölçümleriyle duyarlanmanın gösterilememesi, gecikmiş T hücre-aracılı immün yanıtı gösteren yama (patch) testinde klinik ile ilişkili besinlerin saptanabilmesi yine non-IgE aracılı mekanizmanın rol oynadığını destekler (10). Diğer besin alerji klinik formlarına sahip hastalarda uygulanan oral immünoterapi sonrasında EoE gelişebilmesi, bir anti-IgE antikoru olan omalizumab tedavisine klinik yanıt almaması da yine non-IgE aracılı immün yanıtın rol oynadığını gösterir (8).

EoE Th2 tip eozinofilik inflamasyon ile karakterizedir (6). Genetik yatkınlığı olan bireyde ösofagus epitel bariyer fonksiyonlarındaki yetersizlik daha fazla alerjen girişine neden olur. EoE'li hastalarda Th2 tip sitokin sentezinde (CAPN 14) veya Th2 tip inflamasyonda (eotaksin-3, TSLP, TGF- β) rol oynayan genlerde tek nükleotid polimorfizmlerin saptanması, bir adezyon molekülü olan desmogelin-1 düzeyinin ösofagus epitel hücre yüzeyinde azalması bu kuvvetli genetik ilişkiyi gösterir

(8,11,12). Bu bariyer disfonksiyonu sonucunda artmış alerjen girişi ösofagus epitel hücresinden Th2 tip inflamasyonu başlatacak timik stromal lenfopoetin (TSLP), İnterlökin (IL)-4, IL-13 ve TNF- α gibi sitokinlerin salınımına yol açar (6,8). Ortamda TSLP varlığında bir antijen sunucu hücre olan dentritik hücrenin matürasyonu ve aktivasyonu, naif CD4+ T hücresinin Th2 tip immün yanıtta yol açan Th2 hücresine farklılaşmasını sağlar (9). Oluşan bu immün yanıt ösofagus mukozasına başta T lenfositler olmak üzere eozinofil, bazofil ve mast hücresinin gelişimini sağlar. Bu hücreler de Th2 tip sitokinler (IL-4, IL-5, IL-13) üreterek başta eozinofiller olmak üzere daha fazla inflamatuvar hücrenin dokuya gelmesine, yaşam döngülerinin uzamasına ve aktive olmalarına yol açar (6,8). Bu inflamatuvar hücreler ile ösofagus epitel hücresi arasındaki karşılıklı etkileşim sonucunda EoE’de görülen kronik Th2 tip eozinofilik inflamasyon gelişir (6-9).

EoE’te görülen klinik bulgular hastanın yaşı ve hastalığın süresine göre farklılık gösterir (7). Sütçocukluğu döneminde beslenme bozukluğu, beslenmeyi reddetme ve bunun sonucunda ortaya çıkan büyüme ve gelişme geriliği, oyun ve okul çağı çocuklarında gastroösofageal reflü hastalığına (GERD) benzer semptomlar, karın ağrısı, kusma, ağzına acı su gelme, adolesanlarda yutma güçlüğü (disfaji), besinleri yutarken takılma hissi ve GERD benzeri semptomlar sıklıkla ortaya çıkar (7,8). Tedavi edilmiş ve uzun hastalık süresine sahip hastalarda kronik inflamasyon ösofagusta fibrozise ve darlıkların oluşmasına neden olur (10). Bu hastalarda disfaji ve besini yutarken takılma hissi GERD ile ilişkili semptomlardan daha ön plandadır (8). Son 5-10 yıl içinde besini yutarken takılma nedeni ile acil endoskopi yapılan hastaların yaklaşık yarısında EoE saptanmıştır (13).

Tanı klinik, endoskopik görünüm ve histopatolojik bulguların birlikte değerlendirilmesiyle konulur (6-8). Endoskopik incelemede ösofagustaki inflamasyon ve fibrozise bağlı ortaya çıkan mukozal frajilite, yer yer beyaz renkte eksüdalar (“eozinofil apsesi”), buruşmuş kağıt (“crepe paper”) görünümü, uzunlamasına yerleşen tren yolu görünümü (“longitudinal shearing”) ve/veya transvers konantrik halkaların (“Schatzki halkası”) oluşturduğu halkalı ösofagus görünümü saptanabilir (6-8). Bu morfolojik görünümlerin hiçbirisi EoE için spesifik değildir ve olguların sadece üçte birinde görülür (8). Bu nedenle klinik şüpheye sahip hastalarda görünüm ne olursa olsun biyopsi alınmalıdır. Hastalığı tanısında altın standart yöntem histolojik incelemede eozinofilik infiltrasyonun gösterilmesidir. Sağlıklı kişilerin ösofagusunda eozino-

fil bulunmaz (7). Güncel uzlaşma raporlarında EoE tanısı için ösofagusun üst veya orta bölümünden alınan biyopsi örneklerinde ≥ 15 eozinofil/BBA bulunması yeterli kabul edilmiştir (14). Ösofagusta eozinofiliye neden olabilecek diğer nedenlerin (GERD, EGE, HES, enfeksiyöz ösofajit, ilaç duyarlılığı, bağ dokusu hastalıkları, Crohn hastalığı) ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir (Tablo 2) (6,7). EoE ayırıcı tanısı öncelikle GERD ile yapılmalıdır (8,14). Distal ösofagusta GERD’te eozinofil infiltrasyonu görülebilir ancak eozinofil sayısı genellikle < 15 /BBA bulunur. Bu nedenle GERD semptomlarına sahip kişilere öncelikle en az iki ay süreyle uygun dozda (proton pompa inhibitörü) PPI tedavisi (1-2 mg/kg/gün) verilmesi ve klinik yanıt alınamayanlarda endoskopi ve histopatolojik değerlendirme yapılması önerilir (15,16). Çünkü GERD ilişkili eozinofili tedavi ile düzelir (16). Ayrıca EoE’te sıklıkla yamalı tutulum görülür. Bu nedenle biyopsi örneklerinin ösofagusun üst, orta ve alt bölgelerinden ayrı ayrı alınması önerilir (6-8). Bir biyopsi örneği ile tanı oranı %55 iken, beş mukozal biyopsi örneği alındığında tanı oranı %95’in üzerine çıkabilmektedir (7). Hastaların çoğunluğunda diğer atopik hastalıkların bulunması, kliniğin özellikle polen yoğunluğunun arttığı dönemde alevlenmeler göstermesi, diyet eliminasyonuna klinik ve histolojik yanıt alınması EoE ile atopi arasındaki kuvvetli ilişkiyi ortaya koymaktadır (17). Bu nedenle klinik ile ilişkili besin veya polen duyarlılığının spesifik IgE, DPT ve/veya yama (patch) testleri gösterilmesi tanıyı destekler (3).

Günümüzdeki EoE uzlaşma raporlarında tedavinin temelini diyet eliminasyonu, topikal veya sistemik kortikosteroid tedavisi ve endoskopik dilatasyon oluşturmaktadır (14,18). EoE kronik seyirli bir hastalıktır (8). Bu nedenler tedavi planlaması yapılırken hastanın yaşı, kliniği, tedaviye uyumu, hasta ve ebeveynlerin tercihleri dikkate alınarak düzenlenmelidir (10,14,18).

Diyet eliminasyonu çocuklarda nispeten erişkinlere göre tedaviye uyumun sağlandığı başarılı bir tedavi yöntemidir (8,14,18). EoE’te klinikle ilişkili olabilecek ve alerji testlerinde saptanmış besinlerin eliminasyonu, altılı diyet eliminasyonu veya aminoasit bazlı elemental diyet tedavisi uygulanabilir (14). Sadece aminoasit bazlı mamaların kullanıldığı ampirik elemental diyet ile olguların yaklaşık %98’inde klinik yanıt elde edilebilir (8). Ancak kötü tatları nedeniyle tedaviye uyumun zorluğu ve maliyetinin yüksek olması en önemli dezavantajlarıdır. En çok besin alerjisine neden olan inek sütü, yumurta, buğday, soya, kabuklu kuruyemişler ve deniz ürünlerinden oluşan ampirik altılı eliminasyon diyet uygulaması bir diğer seçenek olarak

kullanılabilir (14). En az sekiz haftalık diyet sonrasında klinik yanıt alındıktan sonra bu besinler sırasıyla diyete sokularak klinikle ilişkili besinler tespit edilmeye çalışılır. Bu yöntemle çocuk hastaların yaklaşık %75'inde klinik yanıt sağlanabilmektedir (10). Hastaların uyumunun en fazla olacağı fakat tedavi başarısının diğerlerine göre düşük olduğu bir diğer yöntem ise alerji test (spesifik IgE, DPT ve yama testi) sonuçlarında tespit edilen besinlerin diyetten çıkarılmasıdır. Ancak bu test sonuçlarının klinikle ilişkili besinlerin tespitindeki duyarlılık ve seçiciliklerinin düşük olması nedeniyle hastaların yaklaşık yarısında bu yöntemle klinik başarı sağlanabilmektedir (8,10).

Yeterli süre (\geq sekiz hafta) uygulanan diyet tedavisine yanıt alınmayan veya diyete uyumun sağlanamadığı çocuklarda ise KS'ler ilk tercih anti-inflamatuvar tedavi olarak kullanılabilir (18). Bu tedavi ile hem klinik hem de histolojik yanıt sağlanırken, tedavinin kesilmesi ile sıklıkla relapslar görülür (8,10). Bu nedenle uzun süreli veya tekrarlayan kürler halinde kullanımları gerekir ve bu durumda ciddi yan etkilerin ortaya çıkmasına yol açabilir. Güncel uzlaşma raporları bu yan etkileri azaltmak için öncelikle topikal uygulamanın kullanılmasını önermektedir (14,18). Bu amaçla budesonid veya flutikazon propiyonat'ın nebül (visköz) veya inhaler sprey formları, içirilerek ya da direkt ağza sıkılarak kullanılabilir. Ösofagus mukozasından emilerek etkili olmaları amaçlanır. Bu nedenle hastaların uygulama sonrası en bir saat süreyle başka bir şey tüketmemesi istenir. En az sekiz hafta (flutikazon propiyonat 440-880 mikrogram/gün) kullanımları sonrasında klinik yanıt sağlanan hastalarda kademele olarak dozun azaltılarak kesilmesi önerilir. Relaps gelişenlerde ise daha uzun süreli kullanımları gerekir (7,8,14). Sistemik KS tedavisi ise ciddi sistemik yan etkileri nedeniyle akut şiddetli kliniğe sahip beslenmesi bozulmuş, disfajisi ve besin takılma hissi olan çocuklarda kullanılmalıdır (14). Bu durumlarda metil prednizolon (1-1.5 mg/kg/gün) dört hafta süreyle verildikten sonra klinik yanıt alınan hastalarda altı-sekiz hafta içinde azaltılarak kesilmelidir. Endoskopik dilatasyon ise medikal tedaviye yanıt alınmayan akut şiddetli tablolarda ösofagusta oluşan darlığı geçici olarak düzeltmek ve oral alımı sağlayabilmek için kullanılabilir (14,18). Ancak bu işlem sırasında mukozal yaralanma ve perforasyon riski yüksektir (7,8). Bu nedenle işlem öncesi medikal tedavi yanıtı beklenmeli, tedaviye yanıt alınmayan hastalarda tekrarbeli gastroenterologlar tarafından uygulanmalıdır (18).

Tüm EoE'li hastalara PPI tedavisi verilmelidir (6-8,14,18). Bu tedavinin GERD semptomlarını düzeltme-

sinin yanı sıra Th2 tip sitokinlerin (IL-4 ve IL-13) ösofagus epitel hücrelerinden eozinofilin dokuya göçü için en önemli kemoatraktan olan eotaksin-3 sekresyonunu baskıladığı gösterilmiştir (19).

EoE yaşam boyu devam eden kronik bir hastalıktır (6-8,10,20). Tedavi edilmediğinde ösofagusta darlık, ülserasyon ve perforasyon gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir (18). Bu komplikasyonların gelişiminin önlenmesi, tedavi ile ilişkili yan etkilerin en aza indirileceği ve hastanın uzun süre uyum sağlayacağı en etkin tedavi yönteminin belirlenebilmesi için mültidisipliner izlemde hastanın yakın klinik ve histopatolojik değerlendirilmesinin yapılması son derece önemlidir (20).

Tablo 2. Tutulum bölgesine göre en sık gastrointestinal eozinofili nedenleri.

Ösofagus	Eozinofilik ösofajit Gastroösofageal reflü Besin alerjisi Bağ dokusu hastalıkları İlaç reaksiyonları
Mide	Eozinofilik gastroenterit Menetrier Hastalığı Kronik granülomatöz hastalık Vaskülitler Hiper IgE sendromu İdiyopatik hipereozinofilik sendrom
İnce Bağırsak	Eozinofilik gastroenterit Crohn Hastalığı Paraziter enfeksiyonlar Vaskülitler Oral altın tedavisi Hiper IgE sendromu İdiyopatik hipereozinofilik sendrom
Kalın Bağırsak	Besin alerjisi Eozinofilik gastroenterit Ülseratif kolit Paraziter enfeksiyonlar Vaskülitler İlaç reaksiyonları

Eozinofilik Gastroenterit (EGE)

Eozinofilik gastroenterit oldukça nadir görülen bir hastalıktır (6-8). Günümüzde sıklığı yaklaşık 1-30/100,000 olarak kabul edilse de son dönemde tek merkezde biyopsi yapılmış hastaların dahil edildiği bir çalışmada sıklığı %0.67 olarak saptanmıştır (8,21). Sütçocukluğu döneminde görülebilmekle birlikte ergen ve genç erişkinlerde daha siktir. Eozinofilik gastroenterit kronik ve/veya tekrarlayan ishal, kusma ve karın ağrısı semptomları ile karak-

terizedir. Hastalık seyrinin uzamasıyla gelişen malabsorpsiyon sonucunda kilo kaybı, anemi, sarılık, büyüme ve gelişme geriliği ortaya çıkar. Ayrıca, serozal tutulum varlığında asit ve abdominal distansiyon, müsküler tutulum varlığında şiddetli kramp tarzı karın ağrısı ve obstrüksiyon, tüm tabakaların tutulumunda ise abdominal perforasyon gelişebilir. Daha nadir olarak hepatobiliyer sistem tutulumu bağlı eozinofilik kolanjit veya pankreatit tablosu da ortaya çıkabilmektedir (6-8).

EGE'den şüphelenildiğinde mutlaka tanı öncesinde eozinofili ile seyreden diğer GİS hastalıklardan ayrıca tanısı yapılmalıdır (Tablo 2). Gastroduodenoskopi/kolonoskopi ile alınan biyopsi örneklerinde GİS'in birden fazla bölgesinde (ösofagus, mide, duodenum, ince ve kalın bağırsak) eozinofili saptanması tanıyı destekler (6-8). Hepatopoitik organlardan sonra GİS (ösofagus hariç) eozinofillerin yoğun olarak bulunduğu bir bölgedir. Sağlıklı bireylerin mide ve distal kolonunda göreceli olarak ince bağırsak ve duodenuma göre daha fazla eozinofil bulunur ve eozinofil yoğunluğu en fazla her büyütme alanında (BBA) 10-50 adettir (6). Günümüzde EGE tanısı için EoE'deki gibi uzlaşıya varılmış bir eozinofil değeri yoktur (8). Son dönemde yapılan pediatrik çalışmada, biyopsi örneklerinde en az 50 eozinofil/BBA bulunmasının EGE tanısı için yeterli olduğu öne sürülmüştür (22). EGE'ye hafif-orta düzeyde periferik eozinofili (<1500 mm³/mL) eşlik edebilir. Bu hastalarda çok nadiren şiddetli periferik eozinofili (>1500 mm³/mL) görülür ve bunlarda tanı konulmadan önce mutlaka hipereozinofilik sendrom (HES) araştırılmalıdır (6-8). EGE'nin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı EGE'li hastalarda diğer atopik hastalıkların birlikte görülmesi ve deneysel hayvan çalışmalarında alerjen uyarımı sonrasında EGE gelişiminin gösterilmesi patogenezinde Th2 tip eozinofilik inflamasyonun rol oynadığını desteklemektedir. Ancak, çocuk ve erişkin çoğu hastada diyet eliminasyonuna yanıt alınamaması otoimmünitenin de patogenezinde rol oynayabileceğine işaret eder (8,23).

EGE tedavisinde kullanılan ve ortak uzlaşı sağlanmamış yöntemlerde klinik başarı EoE'de olduğu gibi yüz güldürücü değildir. Hastaların çok az bir kısmı sorumlu besinlerin diyetten çıkarılmasına ya da aminoasit bazlı elemental diyetle yanıt vermektedir. Tedavide en etkin tedavi oral KS'lerdir ve akut alevlenmelerde kısa süreli kullanımları kliniğin kontrol altına alınmasını sağlasa da genellikle KS dozunun azaltılması sonrasında akut alevlenmeler tekrar görülür. Bu nedenle tekrarlayan KS kurleri veya sürekli düşük doz KS tedavisi gereklidir. Enterik

kapsüllü budesonid tedavisi özellikle ince bağırsak tutulumu olan hastalarda en uygun ileal aktivite nedeniyle tercih edilebilir. Bazı vaka çalışmalarında eş zamanlı PPI ve/veya mast hücre stabilizatör tedavilerinin de etkili olabileceği bildirilmektedir. Bunların uzun dönem kullanımlarındaki olası yan etki profilleri KS'lere göre daha hafif olduğundan tedaviye dirençli hastalarda öncelikli olarak kullanılabilir (6-8). Literatürdeki en geniş vaka sayısını içeren çalışmada, hastaların ancak %47'si diyet eliminasyonuna, %80'i KS ve %7'si mast hücre stabilizatör tedavisine yanıt vermiştir (21).

Hastalığın doğal seyri hakkında şu anki bilgilerimiz yetersizdir (6-8,21). On üç yıl boyunca takip edilmiş 43 hastaya ait veriler incelendiğinde, hastaların büyük bir kısmında hastalığın tedaviye rağmen kronik seyirli ve akut alevlenmelerle devam ettiği, bazılarının tedaviye rağmen hızlı bir seyir gösterdiği ve çok azının da tek kür tedavi sonrası veya spontan olarak remisyona girdiği belirlenmiştir (24).

Eozinofilik Gastrit (EG)

EG yaklaşık olarak toplumun %0.02-0.003 etkileyen kronik seyirli bir hastalıktır (8). Erişkinlerde çocuklara göre ve erkeklerde kızlara göre daha sık görülür. EG, EGE ve EoE gibi eozinofilik inflamasyon, periferik eozinofili, eşlik eden diğer alerjik hastalıklar (örn, alerjik rinit ve/veya astım) ve sık besin alerjen duyarlılığı ile karakterizedir (6-8).

EG'de görülen semptomlar mide veya duodenum tutulumuna göre değişkenlik gösterir. Mide tutulumunda bulantı-kusma, erken doyumluk hissi, duodenum tutulumunda ise malabsorpsiyon ve protein kaybettirici enteropatiye ait klinik semptomlar sıklıkla görülür. Her iki bölge birlikte tutulabilirken, tutulum yerinden bağımsız olarak hastalarda karın ağrısı ve şişliği ilk gelişen semptomlar olabilir. Bunlarla birlikte, müsküler form tutulumunda duodenal obstrüksiyon veya mide perforasyonu, serozal tutulumunda ise eozinofilik asit gelişebilir. EGE olduğu klinik olarak şüphe edilen hastalarda gastroduodenoskopi yapılmalı ve en az 5-6 adet bölgeden biyopsi örneği alınmalıdır (6-8). Duodenum ve mideden alınmış biyopsi örneklerinde sırasıyla >50 eozinofil/BBA ve >30 eozinofil/BBA varlığı tanıyı destekler (22). Ayrıca, histolojik olarak pseudopolip ve intraglandüler eozinofilik varlığı da EG lehine değerlendirilmelidir. Endoskopik görünüm tamamen normal olabileceği gibi EoE benzer şekilde lineer kıvrıklıklar, *Candida*'yı andıran beyaz eksüdarlar görülebilir. Çoğu hastada hafif-orta düzeyde periferik eo-

zinofili saptansa da özellikle şiddetli periferik eozinofili varlığında HES başta olmak üzere EGE'de olduğu gibi GİS'de eozinofili ile giden diğer hastalıkların ayırıcı tanısı yapılmalıdır (6-8,21).

EGE'den farklı olarak EG'li hastaların önemli bir kısmının diyet eliminasyonuna yanıt vermesi, patogenezinde besin alerjisinin önemli bir rol oynadığını desteklemektedir (22,23). EG'deki besin alerjisi Th2 aracılıklı olsa da klasik IgE-aracılıklı yerfıstığı alerjisindeki immünolojik mekanizmadan farklılık taşıdığı düşünülür. EG'de tekrarlayan besin uyarımı sonucunda IL-5+ ve IL-13+ aracılı bir Th2 immün yanıtı oluşurken, yer fıstığı alerjisi olanlarda tek besin uyarımı sonucunda IL-5-, IL-13+ aracılı Th2 immün yanıtı gözlenir (25). Her iki hastalığında (EG ile EoE) erkeklerde sık görülmesi, besin alerjisi ile ilişkileri ve benzer Th2 tip inflamasyonuna sahip olmaları aynı hastalıklar mı yoksa farklı hastalıklar mı sorusunu akıllara getirmiştir. Son dönemde yapılmış genom boyu yazılım profil ("genome-wide transcript profiles") çalışması sonuçları bu iki hastalığın farklı hastalıklar olduğunu ortaya koymuştur (26).

Erişkin ve pediatrik çalışmalar, besin diyet eliminasyonu veya aminoasit bazlı elemental diyetin çoğu hastada etkin bir tedavi yöntemi olduğunu gösterir. Hastalarda etkin diyet tedavisi birkaç gün içinde klinik yanıt verir (2, 5-8). Hastalığın akut döneminde kısa süreli sistemik KS (0.5-1 mg/kg/gün, 5-14 gün) tedavisi uygulandıktan sonra doz azaltılarak kesilebilir. Bu hastalarda klinik yanıt sağlandıktan sonra uzun süreli tedavide tek başına diyet ya da diyetle birlikte topikal KS kullanılabilir. Budesonid veya flutikazon propiyonat nebül formları düşük sistemik biyoyararlanım özelliklerinden dolayı tercih edilebilir. Tedaviye dirençli hastalarda monoklonal anti-IL-5 antikoru olan reslizumab tedavisi etkin olarak bulunmuş iken, anti-IgE-antikoru olan omalizumab tedavisinin etkisi gösterilememiştir (6-8,21,22).

Eozinofilik Kolit (EC)

EC kalın bağırsağın kronik eozinofilik inflamasyonu ile karakterizedir ve sıklıkla atopik bireylerde görülür. Sütçocuklarında daha sık görülür ve besin protein ilişkili enterokolitin (FİPES) bir klinik spektrumu olarak kabul edilir (27). EC, diğer EGID formlarından daha ağır seyir gösterebilir ve akut tedavisi için hastaneye yatış gerekli olabilir (8).

Klinik semptom ve bulgular eozinofilik inflamasyonun tutulum yerine göre değişkenlik gösterir. Mukozal formda, ishal, protein kaybettirici enteropati ve malab-

sorpsiyon, müküler formda volvulus, invajinasyon, intestinal obstrüksiyon ve perforasyon, serozal formda ise eozinofilik asit gelişebilir. EC'den şüphelenildiğinde kolonoskopi yapılmalıdır. Histopatolojik olarak >20 eozinofil/BBA gösterilmesi tanıyı destekler. Ayırıcı tanıda mutlaka inflamatuvar bağırsak hastalıkları (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) ve kollajen doku hastalıkları (skleroderma, SLE, dermatomiyozit) düşünülmelidir (6-8).

EC patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (23). Çocuklarda tedavinin temelini diyet eliminasyonu oluşturur (8). Çoğu çocuk inek sütü ve soya diyetine klinik yanıt verirken, erişkin ve daha büyük çocuklarda genellikle besin eliminasyonuna klinik yanıt alınmaz. Bu hastalarda oral KS tedavisi kullanılabilir. Çoğu zaman tedavi kesildikten sonra akut alevlenmeler görülür ve bu nedenle hastalar sık oral KS kürlerine ihtiyaç duyar. Oral olarak topikal KS formlarının (budesonid veya flutikazon propiyonat) alınmasının etkinliği tam belirlenememiştir. Bazı hastalarda mast hücre stabilizatör tedavisi kliniği hafifletmek için kullanılabilir. Tedaviye dirençli bazı erişkin hastalarda, anti-IL-5 (mepolizumab) ve anti-IgE (omalizumab) tedavilerinin faydalı olduğu vaka raporlarında bildirilmiştir (6-8).

III. Non-IgE Aracılıklı Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu (Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES))

Tam olarak sıklığı bilinmemekle birlikte diğer besinle ilişkili alerjik hastalıkların sıklığındaki artışa paralel olarak FPIES sıklığı da artış göstermektedir (27-28). Hekim farkındalığının artması bu artışta ilişkili olabilir (28). Son dönemde yapılan 13000 İsraili çocuğun dahil edildiği doğum kohort çalışmasında inek sütüne bağlı FPIES sıklığı %0.34 olarak bulunmuştur (30).

FPIES genellikle sütçocukluğu döneminde ortaya çıkar. Sadece anne sütü ile beslenen çocuklarda görülmez. Çocuğun diyetine mama ya da ek gıdaların dahil edilmesiyle gelişir (29-32). Ancak sadece anne sütü alan çocuklarda neden FPIES gelişmediği tam olarak anlaşılamamıştır. Anne sütündeki IgA'nın antijenik kompleksler yaparak bağırsaktaki antijenik yükü azalttığı ve/veya lokal immün yanıtı düzenlediği düşünülmektedir. Farklı bir görüş olarak da anne sütündeki besin antijen düzeyinin FPIES kliniğini ortaya çıkaracak eşikten düşük olduğu kabul edilir (27). İnek sütü veya soya proteinlerinin sorumlu olduğu FPIES kliniği genellikle ilk 3-6 aylık dönemde başlarken, diğer katı gıdalara (örn, pirinç, buğday, yu-

laf, patates, mercimek, yumurta, balık, badem ve diğer kuruyemişler) bağlı klinik ise çocuğun diyetine sorumlu besinin sokulma sürecine göre genellikle 4-7. aylar arasında ortaya çıkar (29-32). FPIES'te klinik semptom ve bulgular sorumlu besinin kullanım sıklığı ve miktarına göre değişkenlik gösterir (29). Aralıklı veya uzun süreli eliminasyon sonrası tekrar sorumlu besinin alımı sonrasında oldukça gürültülü ve hayati tehdit edici akut klinik tablo ile hastalar karşımıza gelmektedir. Bu tabloda sorumlu besinin alımından sonraki ilk 1-3 saat içinde şiddetli, fişkırr tarzda tekrarlayıcı kusmalar, ishal ve artmış sıvı kaybına bağlı dehidratasyon, hipotansiyon, dolaşım bozukluğu, solukluk, hipotermi ve letarji gelişir. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımında lökositoz, trombositoz, metabolik asidoz ve methemoglobinemi saptanabilir (29). Bu hastalarda dikkatli öykü alınmadığında (diyete yeni katılan besin öyküsü) veya ayırıcı tanıda olası besin alerjisi düşünülmediğinde genellikle sepsis veya cerrahi nedenlerle karıştırılabilir. Bu nedenle FPIES hastalarının tanı almadan önce birkaç kez tekrarlayan sepsis nedeniyle erken sütçocukluğu döneminde tedavi edilmesi az rastlanılan bir durum değildir. Genellikle uygun intravenöz sıvı desteği sağlanan ve ağır klinik tablo nedeniyle oral alımı kesilen hastalarda, sepsis kliniğinden farklı olarak tablonun çok hızlı şekilde düzelmesi hekimler için uyarıcı olmalıdır. Ayrıca, kliniği düzelen hastada tekrar oral beslenmenin başlaması ve sorumlu besinin tekrar alınmasıyla kliniğin yeniden bozulması yine uyarıcı klinik özelliğidir. Bu hastalarda deri-mukoza (ürtiker, anjiyoödem, yaygın kaşıntı ve kızarıklık) ve solunum sistemine (stridor, hışıltı, öksürük, solunum sıkıntısı) ait semptom ve bulgularının gelişmemesi anafilaksiden (IgE-araçlı sistemik alerjik reaksiyon) ayırımında önemlidir. Sorumlu besini düzenli almaya devam eden çocuklarda ise kronik ve ilerleyici bir klinik tablo gelişir. Hastalardaki uzamış kanlı ve/veya kansız ishal ve kusmalara bağlı olarak malabsorpsiyon, hipoalbuminemi, anemi, büyüme ve gelişme geriliği gelişir (1,27,29,32).

FPIES'li hastaların yaklaşık %65-80'inde tek besin, yaklaşık %5-10'u üçten fazla besin ve çok azında ise altı veya daha fazla besinle ilişkili olarak klinik tablo ortaya çıkmaktadır (29). En sık sorumlu besinler inek sütü ve soya proteindir. Genellikle çoklu besin alerjisi olanlarda bu ikisinin birlikteliği vakaların yaklaşık %30'unda görülebilmektedir. Nadiren geç çocukluk ve erişkin dönemde de FPIES gelişebilir. Bu hastalardaki sorumlu besinler genellikle balık, kabuklu deniz ürünleri ve mantardır. Deniz ürünleri Akdeniz ülkelerindeki (İtalya ve Fransa)

sütçocuklarında da sık görülen sorumlu besin türüdür. Yapılan çalışmalar beslenme özellikleri, besinlerin diyete sokulma zamanı ve genetik yatkınlıkların bu coğrafik farklılıklarda rolü olduğunu gösterir (29-32).

FPIES'in patogeneğinde T hücre aracılı (non-IgE) immün yanıtın rol oynadığı kabul edilse de halen önemli oranda gizemini korumaktadır (29,32). FPIES'li hastalarda intestinal artmış TNF- α ve azalmış TGF- β ekspresyonu saptanmıştır. Besin alerjenlerinin bağırsakta lokalize T hücre aktivasyonu sonucunda TNF- α ve INF- γ salgılanmasına neden olduğu ve bu mediyatörlerin bağırsak geçirgenliğini artırarak sıvı kaybına yol açtığı düşünülmektedir (1). Son dönemde besin provokasyon testi (BPT) yapılan FPIES'li hastalarda gelişen akut klinik tablonun bir serotonin 5-HT₃ reseptör antagonisti olan ondansetron tedavisi ile düzeldiği bildirilmiştir. Ondansetron periferik ve vagal sinir aktivitesini inhibe ederek kemoterapi uygulamalarında sıklıkla gelişen bulantı ve kusmayı önlemede kullanılmaktadır. Ondansetron tedavisiyle akut FPIES kliniğinin düzeltilmesi, hastalığın patofizyolojisinde serotoninin de önemli mediyatör olabileceğini gündeme getirmiştir (33).

FPIES tanısında kullanılacak diagnostik bir laboratuvar belirteç ya da patognomonik bir histopatolojik bulgu yoktur (29). Tanıda en önemli nokta detaylı öykü ve fizik muayenedir (32). Altı aylık dönemde en az iki kez (≥ 2) şüpheli besinin alımı sonrasında akut klinik tablo (ilk 1-4 saat içinde şiddetli, fişkırr tarzda tekrarlayıcı kusmalar, ishal ve artmış sıvı kaybına bağlı dehidratasyon, hipotansiyon, dolaşım bozukluğu, solukluk, hipotermi ve letarji) gelişiminin öyküde hekim tarafından belirlenmiş olması FPIES tanısı için yeterli olabilir (29). Aynı zamanda, şüpheli besin verilmediğinde klinik bulguların tamamen düzelmiş olması da tanıyı destekler. Bu hastalarda BPT yapmaya gerek yoktur (17,29,31,32).

Ancak FPIES'teki akut klinik tablo için öykünün yeterli olmadığı veya kronik ilerleyici klinik tabloya sahip hastalarda tanıyı doğrulamak için şüpheli besin ile BPT yapılması gereklidir (29). FPIES'te BPT uygulaması yüksek risk taşır (32). BPT sırasında FPIES'li hastada tekrarlayan inatçı kusmalara ve ishale bağlı olarak dehidratasyon, dolaşım bozukluğu, hipotansiyon, metabolik asidoz ve letarji gelişebilir. BPT yapılan hastaların neredeyse yaklaşık yarısı intravenöz sıvı desteğine ihtiyaç duyabilir. Mutlaka BPT konusunda uzman ve deneyimli doktorlar tarafından hastane ortamında yapılmalıdır ve mutlaka test öncesi hastaya damar yolu açılmalıdır (29-32). Güncel uzlaşım raporunda BPT'nin değerlendirilmesi için

majör ve minör kriterler tanımlanmıştır. Şüpheli besin alımından 1-4 saat sonra başlayan kusma majör kriteri; besin alımından 5-10 saat sonra başlayan ishal ile birlikte letarji, solukluk, hipotansiyon, hipotermi ve tam kan sayımında lökosit sayısının bazal değere göre en az 1500/mm³ artması minör kriterleri oluşturmaktadır. Majör kriterle birlikte iki veya daha fazla minör kriterin gelişmesi BPT pozitifliğini gösterir (29).

Klinik öyküsü tipik ya da BPT'si pozitif olan hastalarda histopatolojik değerlendirmeye gerek yoktur (3,29). Endoskopi ve histopatolojik değerlendirme, kronik ilerleyici semptomları olan ve uygun diyet eliminasyonuna yanıt alınamayan hastalarda yapılmalıdır (29,32). Hastaların büyük kısmında besin spesifik IgE düzeyi ve DPT negatif saptanır. Olguların ancak %4-30'unda hastalığın başlangıcı ve seyrinde besin spesifik IgE düzeyi ve/veya DPT pozitifleşebilir. Bu hastalarda klinik düzelme daha geç ve yavaş olur. Tanısal etkinlikleri olmasa da hasta takibinde bakılması önemlidir. Yama (patch) testlerinin duyarlılığı yüksek olmakla birlikte özgüllükleri düşüktür (3,29-32).

Tedavinin esasını sorumlu besin/besinlerin diyetten çıkarılması oluşturur (1,29,32). Uygun diyet eliminasyonu sonrası akut klinik tablo saatler içerisinde, kronik semptom ve bulgular ise birkaç gün (3-10 gün) içerisinde düzelir. FPIES'li hastalarda çapraz reaksiyon gösterebilen diğer besinlerin diyetten eklenmesi geciktirilebilir ve hastane şartlarında eklenmesi önerilir. Çoklu diyet eliminasyonu uygulanacak hastalarda nutrisyonel eksiklik açısından dikkatli olunmalıdır. İnek sütü ile ilişkili FPIES'li olgularda aşırı hidrolize mamalar denenebilir. Halen klinik bulguları devam eden hastalarda aminoasit bazlı mamalar tercih edilmelidir. Altı aylıktan sonra soya bazlı mamalar kullanılabilir. Ancak bu hastalarda hem inek sütü hem de soya proteinine bağlı klinik gelişim riski fazla olduğundan dikkatli olunmalıdır. Hastalarda keçi veya diğer memeli hayvan süt ürünlerinin kullanılması aralarındaki yüksek çapraz reaksiyon riski nedeniyle önerilmez (29-32).

FPIES kliniği yaşla birlikte düzelir ve sorumlu besinlere karşı tolerans gelişir (29). Bu tolerans gelişimi sorumlu besin türüne göre değişkenlik gösterir ve hastalara 12-18 ay arayla tolerans gelişimini değerlendirmek için BPT yapılması önerilir. Ancak gelişebilecek akut ağır klinik tablo riski nedeniyle tüm BPT testleri deneyimli uzman eşliğinde hastane şartlarında ve hastaya damar yolu açıldıktan sonra yapılmalıdır (29-32). Çalışmalar inek sütü ilişkili hastaların %35'inin 2 yaşında, %70'inin 3 yaşın-

da ve %85'inin 5 yaşında tolerans geliştirdiğini göstermektedir (34). Pirinç ve yulaf ile ilişkili hastaların yaklaşık yarısı 4-5 yaşlarında tolerans geliştirirken, yumurta ve özellikle balıkla ilişkili hastalarda tolerans gelişimi geç çocukluk ve ergenlik dönemini bulmaktadır. İnek sütü spesifik IgE düzeyi pozitif saptanan hastalarda klinik tolerans ortalama 13 yaşında, saptanmayanlarda ise 5 yaşında gelişmektedir (35).

Besin Protein Enteropatisi (Food Protein Enteropathy (FPE))

FPE sıklığı 1960'lı yıllarda pik yaptıktan sonra inek sütü bazlı mamaların hazırlanmasındaki teknolojinin gelişmesi ve işlenmemiş protein yapılarının uzaklaştırılmasıyla günümüzde giderek azalmıştır (1). Bu hastalık tipik olarak anne sütü ile beslenemeyen çocuklarda görülür (32). Bu hastalarda uzun süreli ishal, kusma, malabsorpsiyon ve kilo alımında gerilik gözlenir. Ayrıca abdominal distansiyon, erken doyumluk, protein kaybettiren enteropati, hipoproteinemi, ödem ve anemi gelişir. Semptomlar sorumlu proteinlerle karşılaşma zamanına bağlı olarak hayatın ilk aylarında (genellikle ilk 2 ay) başlar. Hastalık sıklıkla inek sütü proteinine bağlı olarak ortaya çıkar. Bu hastalarda inek sütü ile birlikte yumurta, soya ve buğday da FPE gelişiminde rol oynayan çoklu besin alerjisi tablosuna yol açabilir (27,30-32).

FPE patogeneğinde besin alerjen spesifik CD8+ T hücre aracılıklı immün reaksiyonlar rol oynar (23). Tanı; endoskopi, biyopsi, besin eliminasyonu ve BPT sonuçlarının birlikte değerlendirilmesiyle konulur. Biyopside ince bağırsak villuslarında hasar, artmış kript uzunluğu ve lenfonodüler hiperplazi saptanabilir (32). Ayrıca, FPE için patognomonik olmasa da artmış intraepitelyal lenfosit sayısı (>25/100 epitel hücresi) görülür (27). Besin spesifik IgE ölçümü ve DPT'nin FPE tanısında ve takibinde yeri yoktur. Sorumlu besin diyetten çıkarıldıktan 1-3 hafta içinde klinik semptom ve bulgular düzelir. Tedavide, sorumlu besin diyetten çıkarılmalıdır. Genellikle hastalık hayatın ilk 2 yılı sonunda klinik düzelir. Ancak, geç dönemde ortaya çıkmış ve çocukluk çağı boyunca klinik bulguları devam eden olgularda bulunur (1,27,32).

Besin Protein İlişkili Alerjik Proktokolit (Food Protein Induced Allergic Proctocolitis (FPIAP))

FPIAP sıklığı tam olarak bilinmemektedir (27). Yapılan çalışmalarda rektal kanama şikayetine sahip sütçocuklarında sıklığı %0.16-60 arasında saptanmıştır (36,37).

Klinik genellikle hayatın ilk altı ayı içerisinde ortaya çıkar ve ortalama tanı yaşı 60 gündür (1). Nadiren geç çocukluk döneminde ve erişkin hayatta başlayan olgular bildirilmektedir. FPIAP'lı olguların yaklaşık %60'ı sadece anne sütü ile beslenen sütçocuklarında görülür. Bunun nedeni inek sütü proteininin antijenik özelliğini yitirmeden anne sütüne geçmesi ve bebekte immün cevaba neden olmasıdır. Daha az sıklıkla anne sütünden geçen soya, yumurta ve mısır antijenleri de hastalığın gelişiminden sorumlu olabilir. Mama ile beslenen sütçocuklarında ise klinik çoğunlukla inek sütü ile ve daha az olarak da soya proteini ile ilişkilidir. Sadece anne sütü ile beslenen çocuklarda klinik semptom ve bulgular mama ile beslenen çocuklara göre daha geç dönemde ortaya çıkar ve histopatolojik bulgular daha hafiftir (1,27,32).

Klinikte diğer açılardan tamamen sağlıklı çocuklarda mukuslu ve kanlı gaita görülür. Semptomların gelişimi genellikle yavaş seyirlidir. Daha nadiren semptomlar mama başlanmasından sonraki ilk 12 saatte hızlıca ortaya çıkabilir. Rektal kanama şikayeti genellikle hekimler tarafından sıklıkla anal fissürlere bağlanır. Ama anal fissürde kan gaitaya bulaşık şekilde olup gaita sert ve şekillidir. FPIAP'ta ise mukuslu, köpüklü, kanla karışık ve yumuşak kıvamlı gaita bulunur. FPIAP'lı çocuklar tamamen sağlıklı görünümündedir ve büyüme ve gelişimleri yaşlarına uygundur. Bazen artmış bağırsak hareketleri, kolik tarzı ağrı, artmış huzursuzluk ve gaz şikayetleri de görülebilir. Klinik seyri uzamış ve tanısı gecikmiş olgularda bazen demir kaybına bağlı anemi gelişebilir. Malabsorpsiyon, hipoalbuminemi ve dehidratasyon gibi bulgular çoğunlukla gelişmez (1,27,32).

Tanı çoğunlukla klinik öykü ve diyet eliminasyonuna klinik yanıtın değerlendirilmesi ile konulur (32). Tanıda, büyüme ve gelişmesi normal olan, sistemik hastalık bulguları, kanama diyatezi ve diğer kanama nedenleri bulunmayan bir bebekte kanlı, mukuslu gaita görülmesi önemlidir. Kesin tanı, sorumlu olduğu düşünülen besinin diyetten çıkarılması ve semptomlar düzeldikten sonra tekrar diyete eklenerek semptom ve bulguların yeniden ortaya çıktığının görülmesiyle konulur. Diyet eliminasyonundan birkaç gün sonra (48-72 saat) kanlı mukuslu gaita çıkarımı düzelir. Genellikle iki-dört haftalık bir diyet sonrası yeniden şüpheli besinin diyete eklenmesi (BPT) sonrasında genellikle 48-72 saat içinde klinik bulgular tekrarlar. FPIES'ten farklı olarak diyete besinin eklenmesi ev ortamında yapılabilir ve aileden hastanın semptom ve bulguları ile ilişkili günlük tutması istenir. Bu hastalarda atopi, atopik dermatit ve atopik aile öyküsü top-

lumdan belirgin fark göstermez (3). Hastalarda rutin olarak besin spesifik IgE ve/veya DPT yapılması önerilmez. Sadece FPIAP eşlik eden atopik dermatit veya IgE aracılıklı besin reaksiyonu öyküsü mevcutsa bu testler istenmelidir. Yapılan çocukların çoğunluğunda test sonuçları negatif bulunur. Eğer testlerde pozitiflik saptanırsa BPT'nin hastane şartlarında ve uzman denetiminde yapılması önerilir. Tanı için kolonoskopi ve histopatolojik değerlendirme genellikle gerekli değildir. Özellikle anemi ve hafif hipoalbuminemi gibi semptomlara sahip, klinik öykü ve diyet eliminasyonu sonrasında tanısız şüphe devam eden hastalarda kolonoskopi yapılmalıdır. Kolonoskopi yapılırsa çoğunlukla rektuma sınırlı yer yer eritem, fragilité ve vaskülaritede kayıp görülür. Histolojik olarak lamina propria, kript epiteli ve müköler mukozada artmış sayıda eozinofiller (>20/BBA) ve/veya eozinofil apseleri saptanır. Eozinofiller sıklıkla lenfonodüller hiperplazi ile ilişkilidir. FPIAP gelişiminden sorumlu immünolojik mekanizmalar bilinmemektedir (27,32).

Tedavide sorumlu besinin diyetten çıkarılması esastır. Sadece anne sütü ile beslenen çocuklarda sorumlu besinin annenin diyetinden çıkarılması yeterlidir. İnek sütü veya soya protein bazlı mamalarla beslenen sütçocuklarında aşırı hidrolize mamalar denenebilir. Halen klinik bulgular devam ederse aminoasit bazlı mamalara geçilmelidir. Bu yaş grubunda inek sütü ve ürünleri beslenmenin temel parçasıdır ve eliminasyon yapılan hastalarda mutlaka çocuğun normal gelişimi yakından takip edilmelidir. Bu hastalarda ek gıdaya geçiş geciktirilmemelidir ve aynaya uygun şekilde ek gıda çocuğun diyetine eklenmelidir. İnek sütü eliminasyonu yapılan anneye ve çocuğa mutlaka Ca⁺⁺ ve vitamin D desteği sağlanmalıdır (1,27,32).

FPIAP genellikle hayatın ilk iki yılında düzelir. Besin toleransının gelişimini değerlendirmek için aralıklı olarak BPT yapılmalıdır. Genellikle diyet eliminasyonundan altı ay sonra testin yapılması önerilir (27,32). Eskiden inek sütü ile BPT yapılması tavsiye edilirken günümüzde öncelikle iyi pişmiş/fırınlanmış inek sütü ürünleri ile (örn, bisküvi) BPT yapılması önerilir. Yapılan çalışmalarda inek sütünü tolere edemeyen hastaların fırınlanmış/iyi pişirilmiş süt ürünlerini tolere ettiği gösterilmiş ve bu durum fırınlanma/iyi pişirilmenin antijenik yapıyı zayıflatmasıyla ilişkili bulunmuştur. Hastaların BPT sonucuna göre fırınlanmış/iyi pişirilmiş inek sütü ürünlerinin diyete eklenmesi tolerans gelişimini hızlandırır. BPT, eşlik eden besinle ilişkili IgE aracılıklı klinik semptomlara sahip olmayan ve spesifik IgE/DPT sonuçları negatif saptanan hastalarda evde yapılabilir (38).

Çölyak Hastalığı

Diğer adıyla gluten duyarlı enteropati toplumun yaklaşık %1'ini etkiler. Klasik olarak ek gıdalara başlanması ile birlikte bulgular ortaya çıkmaya başlar. Hastalarda uzamış ishal, karın ağrısı, kusma ve abdominal distansiyon sık başvuru şikayetleridir. Semptomlar ve bulgular kısmen malabsorpsiyonla ilişkilidir. Kilo almada duraklama, büyüme ve gelişme geriliği, anemi, kemik ağrısı, kas atrofisi ve aftöz stomatit gelişebilir. Subklinik veya hafif hastalık tablosu tanıyı erişkin hayata kadar geciktirebilir. Çölyak hastalığında artmış T hücre lenfoma riski vardır. Aynı zamanda otoimmün hastalıklar, IgA eksikliği ve dermatitis herpetiformis gelişimi ile ilişkilidir. Hastaların %95'i HLA DQ2, diğerleri ise DQ8 pozitifdir. Buğday, çavdar ve arpada bulunan gluten proteinine karşı T hücre aracılı kronik immün yanıt gelişmesi, otoimmün olayların ortaya çıkması ve ince bağırsak mukozasında inflamatuvar hasar meydana gelmesiyle oluşur. Gluten, glutenin ve gliadin adlı iki protein fraksiyonundan oluşur. Daha çok alfa gliadin fraksiyonu mukozalarda hasar yaparak hastalığın klinik özelliklerinin oluşmasına neden olmaktadır. Gliadin, doku transglutaminazı için substrat görevi görür. Doku transglutaminazı gliadin içindeki spesifik glutaminleri deamine eder ve gastrointestinal T hücrelerindeki DQ2'ye bağlanacak epitoplara oluşturur. DQ2 ve DQ8 içeren T hücrelerinin aktivasyonu inflamatuvar yanıtı başlatır. Gliadinin diyetten çıkarılması T hücre aracılı inflamatuvar cevabın giderek azalmasını ve mukozal yapının normale dönmesini sağlar. Glutensiz diyet tedavinin esasıdır ve bu diyet ömür boyu devam ettirilmelidir (23,39).

Sonuç

Günümüzde besin alerjisi ile ilişkili GİS hastalıkları önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Gastrointestinal besin alerjileri ağızdan anüse kadar her yerde semptom ve bulgulara neden olabilir. Bu semptomlar ağız içinde kaşıntı, karıncalanma, bulantı, kusma, yutma güçlüğü, karın ağrısı, beslenmeyi reddetme, kanlı-mukuslu ishal olabileceği gibi, çok daha ağır hayati tehdit edebilecek anafilaksi şeklinde de görülebilir. Erken çocukluk döneminde daha sık görülürler. Bazı besin alerjilerine bağlı GİS hastalıkları iyi seyirli olabilirken, bazıları hayat boyu devam edebilir ve önemli mortalite gelişimine yol açacak şekilde geri dönüşümsüz doku hasarına neden olabilirler. Bu nedenle detaylı klinik öykü, fizik muayene, BPT, endoskopik incelemeler ve histopatolojik değerlendirmeler dahil uygun tanısal

testlerin kullanılması, test sonuçlarının en iyi tanı ve tedavi seçeneğine yönlendirecek şekilde değerlendirilmesi gereklidir. Diyet eliminasyonu bu hastalıkların tedavisinin esasını oluşturur. Bu tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda doku inflamasyonunu önlemek amacıyla başta KS'ler olmak üzere bazı farmakolojik (mast hücre stabilizatörleri, PPI, LTRA ve monoklonal antikorlar) tedavilerin uygulanması gerekebilir. Diyet eliminasyonu hastalarda beslenme yetersizliklerine yol açabilir. Bu hastalıkların tanı, tedavi ve takibinde en iyi sonuç alınabilmesi için mültidisipliner yaklaşım gereklidir.

Kaynaklar

1. Novak-Wegrzyn A, Burks AW, Sampson HA. Reactions to food. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hei RE, eds. *Middleton's Allergy Principles and Practice*, 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2014: 1310-39.
2. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 291-307.
3. Bock SA, Sampson HA. Evaluation of food allergy. In: Leung DYM, Szefer SJ, Bonilla FA, Akdis CA, Sampson HA, eds. *Pediatric Allergy Principles and Practice*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2016: 371-76.
4. Wang J. Oral allergy syndrome. In: Leung DYM, Szefer SJ, Bonilla FA, Akdis CA, Sampson HA, eds. *Pediatric Allergy Principles and Practice*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2016: 409-13.
5. Price A, Ramachandran S, Smith GP, Stevenson ML, Pomeranz MK, Cohen DE. Oral allergy syndrome (pollen-food allergy syndrome). *Dermatitis* 2015; 26: 78-88.
6. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hei RE, eds. *Middleton's Allergy Principles and Practice*, 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2014: 1095-106.
7. Muir AB, Markowitz JE, Liacouras CA. Allergic and eosinophilic gastrointestinal disease. In: Leung DYM, Szefer SJ, Bonilla FA, Akdis CA, Sampson HA, eds. *Pediatric Allergy Principles and Practice*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2016: 399-408.
8. Cianferoni A, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis and gastroenteritis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15: 58.
9. Noti M, Wojno ED, Kim BS, et al. Thymic stromal lymphopoietin-elicited basophil responses promote eosinophilic esophagitis. *Nat Med* 2013; 19: 1005-13.
10. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 30-36.
11. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006; 116: 536-47.

12. Rothenberg ME, Spergel JM, Sherrill JD, et al. Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. *Nat Genet* 2010; 42: 289-91.
13. Sperry SL, Crockett SD, Miller CB, Shaheen NJ, Dellon ES. Esophageal foreign-body impactions: epidemiology, time trends, and the impact of the increasing prevalence of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 985-91.
14. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH; ESPGHAN Eosinophilic Esophagitis Working Group and the Gastroenterology Committee. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 107-18.
15. Katzka DA. Eosinophilic esophagitis and proton pump-responsive esophageal eosinophilia: what is in a name? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 2023-25.
16. Sayej WN, Patel R, Baker RD, Tron E, Baker SS. Treatment with high-dose proton pump inhibitors helps distinguish eosinophilic esophagitis from noneosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 393-99.
17. Ram G, Lee J, Ott M, et al. Seasonal exacerbation of esophageal eosinophilia in children with eosinophilic esophagitis and allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 115 (3): 224-28.
18. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 3-20.
19. Park JY, Zhang X, Nguyen N, Souza RF, Spechler SJ, Cheng E. Proton pump inhibitors decrease eotaxin-3 expression in the proximal esophagus of children with esophageal eosinophilia. *PLoS One* 2014; 9: e101391.
20. DeBrosse CW, Franciosi JP, King EC, et al. Long-term outcomes in pediatric-onset esophageal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 132-38.
21. Reed C, Woosley JT, Dellon ES. Clinical characteristics, treatment outcomes, and resource utilization in children and adults with eosinophilic gastroenteritis. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 197-201.
22. Ko HM, Morotti RA, Yershov O, Chehade M. Eosinophilic gastritis in children: clinicopathological correlation, disease course, and response to therapy. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1277-85.
23. Pelz BJ, Bryce PJ. Pathophysiology of food allergy. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 1363-75.
24. Pineton de Chambrun G, Gonzalez F, Canva JY, et al. Natural history of eosinophilic gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 950-56.
25. Prussin C, Lee J, Foster B. Eosinophilic gastrointestinal disease and peanut allergy are alternatively associated with IL-5+ and IL-5(-) T(H)2 responses. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1326-32.
26. Caldwell JM, Collins MH, Stucke EM, et al. Histologic eosinophilic gastritis is a systemic disorder associated with blood and extragastric eosinophilia, TH2 immunity, and a unique gastric transcriptome. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 1114-24.
27. Nowak-W grzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1114-24.
28. Nowak-Wegrzyn A, Spergel JM. FPIES: not so rare after all! *J Allergy Clin Immunol* 2017; pii: S0091-6749(17)31276-9.
29. Nowak-W grzyn A, Chehade M, Groetch ME, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive Summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1111-26.
30. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 647-53.
31. Leonard SA, Nowak-W grzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 1463-77.
32. Nowak-Wegrzyn A, Sicherer SH. Enterocolitis, proctocolitis, and enteropathies. In: Leung DYM, Szeftler SJ, Bonilla FA, Akdis CA, Sampson HA, eds. *Pediatric Allergy Principles and Practice*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2016: 392-98.
33. Holbrook T, Keet CA, Frischmeyer-Guerrerio PA, Wood RA. Use of ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1219-20.
34. Ruffner MA, Ruymann K, Barni S, Cianferoni A, Brown-Whitely T, Spergel JM. Food protein-induced enterocolitis syndrome: insights from review of a large referral population. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 343-49.
35. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 382-89.
36. Elizur A, Cohen M, Goldberg MR, et al. Cow's milk associated rectal bleeding: a population based prospective study. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 766-70.
37. Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin-Aldana H, Rothenberg ME, Witte DP, Cohen MB. Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 16-22.
38. Luyt D, Ball H, Makwana N, et al; Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 642-72.
39. Elli L, Branchi F, Tomba C, et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7110-19.