

BESİN ALLERJİLERİNDE KLİNİK BULGULAR VE TANI

Mehmet YAZICI DOĞRU*

Besin reaksiyonları, besinin alınından sonra oluşan istenmeyen yan etkilerdir. Besin allerjisine (hipersensitivite) veya intoleransına sekonder olabilir. Besin allerjilerinin oluşmasına 4 tip aşırı duyarlılık reaksiyonu da etkili olabilir. Bu reaksiyonların oluşturduğu klinik bulgular Tablo 1'de görülmektedir (15).

Besin hipersensitivitelerinde klinik bulgular:
1) IgE aracılığı ile olan reaksiyonlar

A) Gastro intestinal sisteme ait belirtiler

1. Oral allerji sendromu (OAS): Kontakt ürtiklerinin bir şeklidir. Dudak, dil, damak, boğazda kaşıntı, anjiödem görülür. Hızlı başlar ve hızlı düzelir (1). Besin deri testi pozitifdir (14). En sık taze meyve ve sebze alımı ile ilgilidir. Bazı polen allerjisi olan kişilerde bu sendrom sıklıkla görülür. Huş ağacı polenine duyarlı kişiler çiğ patates, havuç, kereviz, elma ve fındık alımı sonrasında; ragweed poleni allerjisi olanlar ise kavun, karpuz ve muz ile kontakt sonrasında bu şikayetleri tanımlarlar (2,6).

2. Gastrointestinal anaflaksi: Karın ağrısı, kramp, bulantı, kusma diare gibi semptomlar besin alınından sonra dakikalarla 2 saat arasında gelişir. Çoğunlukla diğer organlarda da allerjik belirtiler vardır. Atopik dermatit ve besin allerjisi olanlarda besinin sık alınması gastrointestinal mast hücrelerini kısmen desansitize edilebilir ve tek şikayet iştah azalması, periyodik abdominal ağrı olabilir, ancak bu hastalarda ince barsak duvar bütünlüğünü gösteren laktoz

emiliminin bozulduğu gösterilmiştir (9,15).
3. Allerjik eozinofilik gastroenteropati: Mide ve/veya ince barsak duvarında mukoza, kas ve/veya serozada eozinofil infiltrasyonu, vaskülit bulgularının olmayışı ve sıklıkla periferik eozinofili ile karakterizedir. Kas tabakasının infiltrasyonu mide ve ince barsak duvarında kalınlaşma ve rigiditeye, seroza infiltrasyonu ise eozinofil ihtiva eden asite yol açar. Post-prandial bulantı, kusma, abdominal ağrı, diare, bazan steatore, erişkinde kilo kaybı, küçük süt çocuklarında tartı alamama başlıca bulgulardır. Hipoalbuminemi ve demir eksikliği anemisi görülebilir. Allerjik eozinofilik gastroenterit süt çocuklarında bazan pilor stenozu şeklinde bulgu verebilir. Mukozal şeklinde atopik semptomlar siktir. Periferik eozinofili, dışıda Charcot-Leyden kristalleri ve d-ksiloz testi bozukluğu diğer bulgulardır (15).

4. İnfantil kolik: Semptomlar 3-4 haftalıkken başlar, 4 aya kadar devam edebilir. Etiolojide psikososyal ve diyetle ilgili faktörler sorumlu tutulmuştur. Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonlarının rolü olabileceği düşünülmektedir, ancak bu mekanizma vakaların % 10-15'inde etkilidir (16). Hipoallerjenik formula ile semptomlar geçer, anne sütü veya normal formula ile tekrar başlar. İnek sütü, yaşamın ilk yılında bilimsel olarak öneriliyor.

B) Üst ve alt solunum yolu reaksiyonları:

1. Üst solunum yolu reaksiyonları: Besin provakasyonu izleyen 2 saat içinde rinokonjuktivit semptomları görülebilir,

ancak üst solunum yolu semptomlarının yalnız görülmesi nadirdir (3,15).

2. Alt solunum yolu reaksiyonları: Besinlerin kronik astmadaki rolü halen araştırılmaktadır. Back ve ark. anamnez, deri testi veya RAST testi ile gıda allerjisi düşündükleri astmalı çocukların % 6'sında besin provokasyonu ile astmatik semptomlar gözlenmişlerdir (12). Çocuk ve erişkinleri kapsayan diğer bir çalışmada ise bu oran % 2 olarak bulunmuş ve bu vakalarda anamnezde atopik dermatit veya ekzema ifade edilmiştir (13). Bazı çocuklarda pozitif provokasyon sırasında spirometrede FVC, FEVI değerlerinde düşme olduğu gösterilmiştir (16). Besinlerin semptom oluşturmadan bronş hiperreaktivitesini arttırdığı da bildirilmiştir.

3. Hiener sendromu: Reküran pnömoni epizodları, pulmoner infiltrasyonları, hemosiderozis, gastrointestinal kan kaybı, demir eksikliği anemisi ve tartı alamama ile karakterizedir. Mide aspiratında veya akciğer biopsi örneğinde hemosiderin yüklü makrofajları görülür. İnek sütünde duyarlılıkla ilişkilidir. Periferik eozinofili ve serumda inek sütü proteinlerine karşı presipitinler görülür (8). Bazı çalışmalarda akciğer biopsisinde IgG, IgA ve C3 depolanmaları göstermiştir. Tip III ve Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonları sorumlu tutulmaktadır (9,15).

C) Deri ile ilgili semptomlar:

1. Ürtiker ve anjioödem: Akut ürtiker gıda allerjisinin en sık semptomlarından. Erişkinde en sık balık, midye, fındık ve yer fıstığı; çocuklarda ise yumurta, süt, yer fıstığı, fındık sorumlu tutulmaktadır. Çiğ et, balık, sebze ve meyvelere temas ile de ürtiker gelişebilir. Kronik ürtiker ve anjioödemde gıda duyarlılığının önemi tartışmalıdır. Bir çalışmada kronik ürtikerli erişkinlerin % 1.4 ünde, çocukların % 11'de gıdalar sorumlu tutulmuştur (9).

2. Atopik dermatit: Atopik dermatitli çocukların büyük oranında etiolojide besin

duyarlılığı bildirilmiştir. Ancak bir kez besin allerjisinin alınması ekzematöz lezyonları uyarmamakta, tekrarlayan pozitif oral provokasyonlar atopik dermatitin tipik değişiklikleri ile sonuçlanmaktadır.

Atopik dermatitli çocuk ve erişkinlerde yapılan bir çalışmada besin provokasyonu ile vakaların % 75'inde cilt reaksiyonları gözlenmiştir. Cilt semptomları atopik dermatite uyan yerlerde, genellikle hemen başlayan ve 30-120 dakika devam eden pruritik, eritemli morbiliform döküntü şeklindedir. Geç fazda ise ilk reaksiyondan 4-8 saat sonra diffüz pruritus, daha az sıklıkla eritemli maküler döküntü görülür. Ürtikeryal reaksiyon nadir olup, eliminasyon dietine uymuş, ekzeması düzelmiş, ancak besin duyarlılığı devam eden kişilerde provokasyon sonrası görülen bir bulgu olarak ifade edilmektedir (15).

D) Generalize anafilaksi: Besin allerjisinin komplikasyonu olarak görülebilir. Prevelansı bilinmemektedir. Anafilaktoid reaksiyonlarda da aynı bulgular görülür, ancak burada IgE antikoru rol oynamaz (9,15).

II) IgE-aracılığı ile olmayan gıda allerjileri:

A) Gastrointestinal gıda duyarlılıkları:

1. Besine bağlı enterokolit sendromu: En sık olarak 1 hafta ile 3 ay arasındaki küçük süt çocuklarında görülür. Uzamış kusma ve diare başlıca bulgulardır, dehidratasyon nadir değildir. Genellikle inek sütü ve soya proteinin, daha büyüklerde ise yumurta duyarlılığı sorumludur. Genellikle inek sütü ve soya proteini, daha büyüklerde ise yumurta duyarlılığı sorumludur. Dışkıda gizli kan, polimorf nüveli lökosit, eozinofiller ve reduktan madde saptanır. Sorumlu besin allerjisi ile yapılan deri testleri negatiftir. Jejunum biopsisinde villuslarda yassılaşıma, ödem, lenfosit, eozinofil ve mast hücresi artışı görülür. Besin provokasyonu birkaç saat içinde kusma, diareye yol açar, şok gelişebilir. Bu sendromun immün patogenezi

bilinmemektedir. Ancak gastrointestinal mast hücrelerinin IgE aracılığı ile lokalize aktivasyonunun etkili olduğu düşünülmektedir (15).

2. Besine bağlı kolit: Genellikle ilk aylarda görülür. İnek sütü soya ve sığır eti duyarlılığı sorumlu tutulmaktadır. Dışkı genellikle formelidir. Fazla şikayet olmayıp, dışkıda gizli veya aşık kan görülmesi ile tanı konur. Kalın barsak mukozası ödemlidir. Epitel ve lamina propriada eozinofil infiltrasyonu, kriptalarda destrüksiyon ve polimorf nüveli lökosit artışı görülür. Allerjenden kaçınma ile 6 ay-2 yılda düzeldiği ifade edilmektedir (9,15).

3. Malabsorbsiyon sendromları (Çölyak hastalığı dışında): İlk aylarda diare, steatore ve tartı alamama bulguları görülür. Dışkıda yağ ve redüktan madde saptanır. D-ksiloş testi genellikle bozuktur. En fazla inek sütü olmak üzere soya, yumurta ve buğday duyarlılığının etkili olduğu kabul edilmektedir. Yama şekline villoz atrofi ve hücre infiltrasyonu karakteristik bulgulardır. İnek sütüne bağlı malabsorbsiyonda serumda inek sütüne spesifik IgA ve IgG antikorları yüksek düzeydedir (15).

4. Çolak Hastalığı: Gliadine duyarlılık sorumludur. Enteropati daha yaygın olup, malabsorbsiyona yol açar. İnce barsaklarda total villöz atrofi ve yoğun hücre infiltrasyonu görülür. Diare, steatore, abdominal distansiyon, gaz ve tartı kaybı başlıca klinik bulgulardır. Bazan bulantı ve kusma, malabsorbsiyona sekonder oral ülserler görülebilir.

Çölyak hastalarında ince barsakta villöz atrofi karakteristik özelliştir. İntraepitelyal mesafede lenfositler (esas olarak CD + hücreleri) belirgindir. Lamina propriada IgM- ve IgA taşıyan B hücreleri artmıştır. Serumda IgA konsantrasyonu yüksek, IgM düzeyi ise düşüktür. Tedavi edilmeyen vakalarda % 80 oranında glutene karşı IgA antikorları gösterilmiştir. Ayrıca muhtemelen besin antijeninin emiliminin artışı ile ilgili

olarak değişik besinlere karşı da IgG antikorları artmıştır. İmmünopatogenezi bilinmemektedir. Ancak yeni çalışmalarda Tip IV mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (15).

5. Allerjik eozinofilik gastroenerit: Mide veya ince barsakta mukoza, kas ve/veya serozada belirgin eozinofil infiltrasyonu vardır. Mukoza tabakasının infiltrasyonu malabsorpsiyon sendromuna yol açar; kas tabakası infiltrasyonu ise mide ve ince barsakta kalınlaşmaya ve obstrüksiyona yol açar. Subserozal hastalık eozinofilik asitle karakterizedir.

Bu hastalıkta immün patogenezi bilinmemektedir. Bazı vakalarda IgE aracılığı ile olan mekanizmanın rolü düşünülmektedir. Ancak immün kompleks aracılığı ile kompleman aktivasyonu veya aktive lenfositlerinden lenfokin salınması da barsak duvarına nasıl eozinofilik göçünden sorumlu olabilir (9,15).

6. Dermatit herpetiformis: Kronik, yoğun kaşıntılı, ekstremitelerin ekstensör yüzleri ve kalçalarda görülen simetrik papüloveziküler döküntülerle karakterizedir. Vakaların % 85'inde glutene duyarlı enteropati vardır (7). Deri biopsilerinde dermoepidermal bölgede IgA depolanması görülür. Bazı deneysel çalışmalar IgA depolanmasının, alterne yolla komplemanı aktive ettiğini ve inflamasyonu tetiklediğini düşündürür. Intestinal lezyonların histolojisi çölyak hastalığına eşittir, ancak villöz atrofi ve iltihabi infiltrasyon daha hafiftir. Dapson veya diğer sülfonların verilmesi ile deri kaşıntısı 24 saatte düzeler. Hem deri semptomlarının rezolusyonunun, hem de intestinal bulguların düzelmesi için diyetten glutenin çıkartılması gereklidir (9,15).

TANI:

Besin reaksiyonlarına tanısız yaklaşım anamnez ve fizik muayeneye başlar. Buradan elde edilen bilgilerin ışığında tanımlanan diğer incelemelere geçilir (Tablo 2) (15).

Tablo 1. Besin allerjileri patogenezinde etkili aşırı duyarlılık reaksiyonları

<p>IgE aracılığı ile oluşan reaksiyonlar</p> <p><i>Tip I reaksiyonları:</i> Generalize: Şok Deri: ürtiker, anjioödem, atopik dermatit Solunum yolu: Astma rinokonjunktivit, larinx ödemi Gastrointestinal: Gastrointestinal anaflaksi İnfanıl kolik Allerjik eozinofilik gastroenterit Besine bağı enterokolit (lokalize)</p> <p>IgE aracılığı ile olmayan gıda reaksiyonları</p> <p><i>Tip II reaksiyonları</i> Süte bağı tromsitopeni</p> <p><i>Tip III reaksiyonları</i> Besine bağı enterokolit sendromu Besine bağı kolit sendromu Besine bağı malabsorpsiyon sendromu Çölyak hastalığı Dermatitis herpetiformis Besine bağı pulmoner hemosiderozis (Heiner sentromu) İnek sütüne bağı gastrointestinal kan kaybı Arıt</p> <p><i>Tip IV reaksiyonları</i> Çölyak hastalığı Besine bağı enterokolit sendromu Besine bağı kolit sendromu Besine bağı malabsorpsiyon sendromu Dermatitis herpetiformis Besine bağı pulmoner hemosiderozis</p> <p>Mekanizması bilinmeyen reaksiyonlar Migren, migren + epilepsi</p>
--

Anamnezde reaksiyona neden olduğu düşünölen besin, alınan miktar, belirtilerin ortaya çıkmasına kadar geçen süre, görölen semptomlar, daha önce benzer reaksiyon olup olmadığı, besinin diyetten çıkarılması ile semptomların kaybolup kaybolmadığı, son reaksiyonun ne kadar süre önce göröldüğü ve reaksiyonu provoke eden egzersiz gibi faktörler sorulmalıdır. Erişkinde en çok yer

fıstığı, balık, midye; küçük çocuklarda ise yumurta süt ve yer fıstığı, soya ve buğday besin allerjilerinden sorumludur.

Diet günlüğü tutularak çocuğun belirli sürede aldığı tüm besinlerin yazılması istenir.

Eliminasyon diyeti uygulanır ve şüpheli gıdaların hepsi diyetten çıkarılır. Bu diyetin başarısı allerjenin doğru saptanması ve

Tablo 2. Besin allerjilerinde tanısal yaklaşım

Anamnez
Diet günlüğü
Eliminasyon diyeti
Deri prik testleri
Radyallergosorbent test (RAST)
Bazofil histamin salınım testi
İntestinal mast hücresi histamin asılım testi
Endoskopi altında intragastral provokasyon
Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon testi
Allergen eliminasyon ve beslenme sonrasında intestinal biopsi

hastaların diete uyması ile ilişkilidir. Ancak eliminasyon diyeti tanıda yeterli değildir. İnek sütü allerjisi olduğu düşünülen çocukta, inek sütü formulanın kesilip, soya veya kazein hidrolizat formülasyona geçilmesi ile düzelme olması inek sütü allerjisine bağlı olabileceği gibi, laktoz intoleransı da olabilir. Eliminasyon diyetleri provokasyon testleri öncesi önerilir.

Deri testleri IgE aracılığı ile olan allerjik hastalıkların tanısında kullanılır. Gliserinli gıda ekstraktları (1: 10, 1: 20 w/v) prik veya delme tekniğiyle uygulanır (4). Deri testlerinin besin allerjisi tanısındaki negatif prediktif değeri % 95 iken, pozitif prediktif değerleri % 60'dır (17). Ayrıca bazı sebze ve meyve allerjen ekstraktları labil olduğundan bunlarla deri testi önerilmez (14). İntradermal testler ise daha fazla yanlış pozitifliğe ve sistemik reaksiyonlara neden olurlar (4,11).

In vitro spesifik antikor testleri olarak radyoallergosorbent (RAST) testi gibi testler kullanılır. Duyarlılıkları uygun laboratuvar koşullarında deri testlerine benzerdir.

Spontan bazofil histamin salınımı testi, besin allerjileri tanısında deri testi veya RAST testinden üstün bulunmamıştır.

İntestinal mast hücresi histamin salınımı testi, biopsi ile elde edilen mast hücrelerine allerjen ilave edilerek salınan histaminin yüzdesi değerlendirilir. Semptomların gastrointestinal sistemde sınırlı olduğu

vakalarda oral besin provokasyonları ile en iyi uyum gösterir. Bu durum bazı gastrointestinal hipersensitivitelere lokal IgE oluşumunu ifade etmektedir.

Endoskopi altında intragastik provokasyon, az miktarda besin 1: 10 oranında serum fizyolojikle sulandırılarak mide mukozasına uygulanır. Besin allerjisi olan kişilerde mide mukoza reaksiyonunu uyarıldığı ve provokasyon öncesine göre doku histamini ve boyanabilen mast hücresinin azaldığı gösterilmiştir. Endoskopi altında intragastik provokasyon, özellikle gastrointestinal allerjide deri testleri ve RAST testinden daha duyarlıdır.

Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon testi besin allerjisi tanısında esastır (5). Seçilecek besin hikaye ve/veya deri testine (RAST) göre belirlenir. Reaksiyon oluşturması muhtemel olmayan besinler için açık provokasyon veya tek kör provokasyon yapılabilir, ancak pozitif reaksiyonların çift kör plasebo besin provokasyon testleri ile doğrulanması gereklidir. Şüpheli besin testten 7-14 gün önce (sekonder disakaridaz eksikliği olan hastalarda daha uzun süre) diyetten çıkartılır. Antihistaminikler normal histamin deri yanıtı oluşması için gereken süre kadar kesilmeli, diğer ilaçlar akut semptomları önleyecek minimal düzeye indirilmelidir. Provokasyon açlıkla yapılmalı ve semptom oluşturmayan küçük dozla başlanmalıdır (125-500 mg liyofilize gıda).

Doz 15-60 dak. da bir 2 kat arttırılarak devam edilir. 10 g dozun tolere edilmesi klinik duyarlılık olmadığını gösterir. Çift kök provokasyon testi negatif bulunursa açık provokasyon ile doğrulanmalıdır. Gözlem süresi IgE aracılığı ile olan reaksiyonlarda 2 saat, inek sütüne bağlı enterokolitte 4-8 saattir. Daha objektif olmak için plazma histamin düzeyi, akciğer fonksiyon testi gibi laboratuvar parametreleri ile monitorizasyondan yararlanılabilir (15).

KAYNAKLAR

1. Amlot, P.L., Kemeny, D.M., Zachary, C. et al.: Oral allergy syndrome: symptoms of Ig-E mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy* 17: 33 (1987).
2. Anderson, L.B., Dreyfuss, E.M., Logan J. et al: Melon and banana sensitivity coincident with ragweed pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 45: 310 (1970).
3. Bock, S.A., Atnis, F.M.: Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double blind, placebo controlled food challenges. *J Pediatr* 117: 561 (1990).
4. Bock, S.A., Buckley, J., Holst, A., May, C.D.: Proper use of skin tests with food extracts in diagnosis of hypersensitivity to food in children. *Clin Allergy* 7:375 (1977).
5. Bock, S.A., Sampson, H.A., Atkins, F.M., et al: Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol* 82: 986 (1988).
6. Dreborg, S., Roucard, T.: Allergy to apple, Citrus, and potato in children with birch pollen allergy. *Allergy* 38: 167 (1983).
7. Hall, R.P.: Dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 99: 873 (1992).
8. Heiner, D.C., Sears, J.W.: Chronic respiratory disease associated with multiple circulating precipitins to cow's milk, *Am J Dis Child* 100: 500 (1960).
9. Hoffman, K.F., Sampson, H.A.: Adverse food reactions, "Allergy, asthma, and Immunology from Infancy to Adulthood" editör: Bierman, W.B., Pearlman, D.S., Shapiro, G.C., Busse, W.W., Saunders Co, W.B., Philadelphia (1996) s: 655.
10. James, J.M., Eggleston, P.A., Sampson, H.A.: Food allergy increases airway reactivity. *Am J Crit Care Respir, Med* 149: 59 (1994).
11. May, C.D.: Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to foods in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 58: 500 (1976).
12. November, E., de Martino, M., Vierucci, A.: Foods and respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 81: 1059 (1988).
13. Onorato, J., Merland, N., Terral C., et al: Placebo-controlled double blind food challenge in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 78: 1139 (1986).
14. Ortolani, C., Ispano, M., Pastorella, E.A., et al: Comparison of results of skin prick tests (with fresh food and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 83:683 (1989).
15. Sampson, H.A., Adverse reactions to foods, "Allergy: Principles and Practice, editör: Middleton E. Jr, Reed CE, Ellis, EF. et al, Mosby, St.Louis (1993)" s.:1661.
16. Sampson, H.A.: Infantile colic and food allergy: fact or fiction? *J Pediatr* 115:583 (1989).
17. Sampson, H.A., Alberg, R.: Comparison of results of skin tests, RAST and double-blind placebo controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 74: 26 (1984).