

GASTROİNTESTİNAL ALLERJİ

Özkan KARAMAN

D.E.Ü.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Allerji Bilim Dalı

ÖZET

Bu makalede gastrointestinal allerjinin, tanımı, klinik bulguları, patogenezi ve tedavisi literatür bilgileri ışığında gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler:Gastrointestinal allerji

SUMMARY

In this paper, the literature about, definition, clinical findings, pathogenesis, diagnosis and treatment of gastrointestinal allergy were reviewed.

Key words: Gastrointestinal allergy

Besin ve besin katkı maddelerinin immunolojik ve nonimmunolojik mekanizmalarla oluşturdukları anormal klinik cevaba, besin reaksiyonu diyoruz (1,2,3,4).

Gastrointestinal sistemde besinlerle oluşan istenmeyen reaksiyonlar hipokrat döneminden beri bilinmektedir. Hipokrat inek sütüne bağlı gastrik semptomları ve ürtikeri tariflemiştir. Son yıllarda bu vakaların sayısında artma olduğu dikkati çekmektedir. Bu artış, hasta ve hekimlerin bu konuya dikkat etmeleri ve annenin çalışma hayatına başlaması nedeniyle, anne sütü veya mamaların daha erken verilmesine ve katkı maddeli yiyeceklerin yaygın kullanılmasına bağlanmaktadır (1).

Besin Reaksiyonlarının Oluşmasında;

- 1-Barsak enzimlerinin eksikliği
- 2-Besinlerin mikroorganizmalar, toksinler ve bazı kimyasal maddelerle kontaminasyonu
- 3-Besinin doğal toksik yapısı
- 4-Humoral ve hücresel aşırı duyarlılık
- 5-Psişik ve nörolojik bozukluklar
- 6-Besinin içerdiği hormonlar
- 7-İnflamatuvar mediatörler gibi biyokimyasal,

toksik, immunolojik ve fizyolojik mekanizmaların rolü vardır.

Besin Reaksiyonu İki Gruba Ayrılır;

a)Besin Hipersensivitesi (Allerji): İmmunolojik reaksiyondur. Az miktarda besin alınsa da oluşabilir. Anne babada atopi öyküsü önemli sebep faktördür. İnfantlarda allerjik besinlere sık maruz kalma riski artırır (5).

b)Besin İntoleransı: Nonimmunolojik mekanizmalarla oluşur. Besinlerle oluşan toksik, metabolik, farmakolojik ve idiosenkrazik reaksiyonları içerir. Besin allerjisi belirtilen besin alındıktan 2 saat sonra ortaya çıkmaya başlar. Besin allerjisi 48 saatten sonra başlarsa saptamak güçleşebilir. Coombs ve Gell sınıflandırmasındaki aşırı duyarlılık reaksiyonlarının 4 tipi de besin ve katkı maddeleriyle oluşabilmektedir. Yani Tip I, II, III,IV reaksiyonlarının hepsi oluşabilmektedir. Besin allerjisinin görülme sıklığı %0.3-2.7 olduğu bazı çalışmalarla bu sıklığın %15'e kadar yükseldiği görülmektedir (2,3). İnsanların %22'sinin allerjik reaksiyon olabileceğini düşünerek bazı besinleri yemediği belirtilmektedir. Tanı

kriterlerindeki zorluklar nedeniyle besin reaksiyonlarının prevalansını saptamak zor olmaktadır. İnek sütüne karşı advers reaksiyonun %0.3-2.7 olduğu belirtilmektedir (1).

Gastrointestinal İmmünite

Besin proteinlerinin bazı fizikokimyasal özellikleri, alerjik olmalarını sağlar. Besin allerjenleri molekül ağırlığı 18.000-36.000 dalton olan, çoğu ısıya ve proteolitik enzimlere dirençli glikoproteinlerdir. Genelde besinlerin, protein miktarının sadece küçük bir kısmı allerjendir. Gastrointestinal sistemdeki immun sistem yabancı antijenlere karşı bariyer oluşturur (6). Barsaktaki antijen emilimini engelleyen immunolojik defans sistemleri vardır.

İmmunolojik Olmayanlar

1-Gastrik Engel: Moleküller içindeki proteinleri sindirip büyüklüklerini azaltarak ve yapılarını değiştirerek daha az antijenik hale getirirler.

2-Barsak Florası: Normal barsak florasındaki bakteri ve viruslar burada patojen mikroorganizmaların üremesini önlerler.

3-Barsak Mukozasının Yaptığı Bazı Sekresyonlar: Barsak mukozasındaki goblet hücrelerinden salınan ve glukoprotein içeren mukus, epitel yüzeyini örter ve koruyucu defans sistemini oluşturur. Mikroorganizmalar antijen ve toksinlerin epitelde tutulmasını engeller. Düşük barsak pH'sı ve proteolitik enzimler antijenlerin parçalanmasını sağlarlar.

4-Peristaltik Barsak Hareketleri: Barsak yüzeyine yapışan, bakteri virus ve makromoleküllerin burdan ayrılmasını sağlar.

5-Karaciğerde Filtrasyon: Kupfer hücreleri barsaktan emilen antijen ve endotoksinlerin kana karışmasını engeller.

İmmunolojik Defans Sistemleri

1-GİS'te Yapılan İmmunglobulinler: Barsak içine yiyecek alındıktan sonra antikor üretimi ve salınımı artar (7). GİS'te lokal sekretuar IgA yapımı, azda olsa IgM, IgD, IgG yapımı söz konusudur.

2-Hüresel immunité

3-Mast Hücre aktivasyonu

Barsakta lamina propriada plazma hücrelerince sentezlenen sekretuar IgA, epitel hücrelerinin yüzeyine yapışır ve antijenin barsak mukozasından geçişini bloke eder. Süt çocukluğu döneminde barsaktan IgA yapımı daha az olduğundan besin allerjisi daha sık görülür. Adülte barsakta IgA yapımı daha fazla olduğundan besin allerjisi daha az görülmektedir. Anne sütünde IgA'nın fazla olması ve anne sütünün sekretuar IgA yapımını arttıran bazı faktörler içermesi nedeniyle anne sütüyle beslenen bebeklerde enfeksiyon ve allerji riskinin daha az olduğu iddia edilmektedir.

İnce barsakta antijenin barsak lenfoid dokusuna geçişini kolaylaştıran M hücreleri denen epitel hücreleri vardır. Bu hücreler düşük konsantrasyondaki antijenlerin bile barsaktan emilmesini sağlarlar.

Humoral ve hüresel immun cevap payer plaklarında oluşmaktadır.

Antijen ---->Epitelyal ve subepitelyal zona ----> Mezenter lenf nodu ---->Torasik kanal---->Kan

dolaşımı---->Dalak ve diğer organlar---->Lamina propriaya tekrar döner.

B lenfosit---->Plazma hücresine döner ve immunglobulinler sentezlenir. Aynı şekilde hücrel immun cevapta oluşur aynı yolu takip eder. Antijenlerle uyarılan genç T hücresi olarak lamina propriaya döner. Benzer şekilde lamina propriadaki mast hücrelerinde uyarılır ve mediatör salgılatır.

Klinik Bulgular

1-Kusma: En sık görülen semptomlardandır. Sıklıkla karın ağrısıyla birlikte, Birlikte abdominal distansiyonda olabilir.

2-İshal: GIS allerjisinin klasik belirtisidir. Hastaların %25-75'de inek sütü proteinlerine allerji vardır. Dehidratasyon ve malabsorbsiyona neden olabilir. Bazen kanlı ishal olabilir.

3-Karın ağrısı: Karın ağrısının 1/3'ünün nedeni inek sütü proteinleridir. Ufak çocuklarda diğer semptomlarla birlikte görülür. Büyük çocuklarda tek semptom olup, doktoru yanıtlanabilir. Ağrının belli lokalizasyonu yoktur. Annenin içtiği inek sütünün içindeki antijenler, anne sütüyle çocuğa geçip kolik tarzında ağrılara neden olabilir. Soya proteini koliki provoke edebilir. Barsak peristaltik hareketlerinin artması ağrı oluşmasında rol oynayabilir. Çocuklarda görülen kolik nedenlerinin %20'si allerjik kökenlidir.

4-Dudak ve dilde ödem: (Özellikle süt, domates, fındık, ceviz, turunç gibi) Eliminasyondan sonra ödem birkaç günde düzeler.

5-Ağızda ülserler: Genellikle multiplerdir ve izole değildir. Allerjik hastaların %20'sinde

tanımlanmaktadır. Özellikle elma, turunçgil, ananas, dereotu, çikolata yapar.

6-Özefajit: Allerjik besinlere bağlı, özefagusta oluşan eozinofilik infiltrasyona bağlıdır.

7-Gastrit: Eroziv gastrit, gastroduodenit olabilir. Buna bağlı kusma, kanlı dışkı ve demir eksikliği anemisi olabilir.

8-Eozinofilik Gastroenterit: Anemi, eozinofili, ödem ve GIS'te (özellikle mide ve ince barsakta), eozinofilik infiltrasyon vardır. Daha çok 3. dekatta görülür. Vakaların %20'si infant dönemindedir. Bulantı, kusma, rekürren karın ağrısı, ishal, steatore, protein kaybettirici enteropati buna bağlı hipoproteinemi ve ödem olabilir (8). Tedavi eliminasyon, kromalin Na, steroidden oluşur.

9-Enteropati: Daha çok yaşamın ilk altı ayında görülür. Değişik proteinlere (süt, yumurta, soya gibi) ve özellikle inek sütü proteinlerine duyarlılığa bağlı olarak görülür. Kusma, kronik ishal, steatore ve bazen de ateşle seyreder.

10-Protein kaybettirici enteropati: Kusma, intermittan ishal, anemi, hipoalbumemi ve buna sekonder ödem, eozinofili, büyüme geriliği ve dışkıda protein kaybı mevcuttur. Özellikle inek sütü proteinlerinin rolü vardır.

11-İntestinal obstrüksiyon: Nadirdir.

12-Proktokolitis: İnfantlarda (özellikle 3 aydan düşük) besin allerjisine bağlı görülür (İnek sütü, soya proteinleri gibi), ülseratif kolitle karışır.

13-Kabızlık: Nasıl oluştuğu belli değildir. Nadirdir.

14-Perianal bölge lezyonları: Perianal bölgede fissür, eritem, kaşıntı, rektitis ve proktitis şeklindeki lezyonlardır. Daha çok domates ve

turunçgillere bağlı oluşur.

15-Harita dili

16-Deri bulguları: Akut urticaria, angiodema ve morbiliform puriritik eksantem görülebilir. Kronik urticaria nadiren besin allerjisi sebebidir. Angioedema en sık görülür(%48), bunu urticaria (%31) ve atopik dermatit (%21) takip eder. Bazı yiyecek allejenleri spesifik deri bulgularından daha sık sorumludur (9). Atopik dermatitli hastaların 1/3'ünde çift kör plesabo kontrollü çalışmalar ile besin allerjisi gösterilmiştir (10).

17-Respiratuvar Bulgular: Besin allerjisine bağlı respiratuvar bulgular genellikle jeneralize anaflaktik reaksiyon ile birlikte bulunur. Bunlar rinore,göz, burun, damakta kaşıntı, bronkospazm ve laringeal ödemdir. IgE aracılı besin reaksiyonları aerolize antijenin inhalasyonu ile oluşabilir. Semptomlar aeroallerjen ile görülen respiratuvar semptomların aynısıdır. Fakat astma daha predominant semptomdur (11).

Besin Antijenleri

1-İnek sütü, Kazein, Beta laktoglobulin, Alfa lakto albumin, Bovin gama globulin, Bovin serum albumin

2-Soya proteinleri; 2,7,11s proteinler, soya tripsin inhibitörleri

3-Yumurta, yumurta akı, ovalbumin

4-Diğerleri; Yer fıstığı, sığır eti, balık, tavuk eti, fındık, ceviz, deniz ürünleri

İnek sütü proteinlerine bağlı enteropati bulguları

İshal, Kusma, Halsizlik, Ateş, Abdominal distansiyon, Dışkıda mikroskopik kan, Rinit

Oral lezyonlar; Ürticaria, Rekta! prolapsus,

Dehidratasyon, Dışkıda gros kanama, Dışkıda şeker, Bronkospazm.

GİS Allerjisinde Patagonez

İntakt antijen olarak absorbe edilen makromoleküllerin yaklaşık %2'si için oral tolerans gelişir. Tolerans spesifik antijene karşı immunolojik olarak cevapsızlıktır. Hem lokal hemde sistemik immun sistem oral toleransın gelişmesinde önemli rol oynar. Kesin mekanizması iyi anlaşılmasına rağmen barsak içine alınan antijenin bir nonallerjenik veya tolerojenik formu önemlidir. Yiyecek hipersensivitesinin tolerans düşüklüğü ve kaybı sonucunda oluşan multifaktöriyel sebepleri vardır. İnfant ve çocuklarda artmış bir insidans gösterilmiş olup hem immun sistemin hem de gastrointestinal sistemin fizyolojik fonksiyonlarının immatüritesine bağlı olabilir. İmmatür barsakta IgA'da azalma vardır. Belki, bu çocuklarda supresör makrofaj aktivitesinde veya CD8+ T hücrelerinde relatif bir azalma ile kombine edilir (12).Antijen presente eden hücreler de önemli rol oynar. Antijen presentasyonunda artma ile CD8+ T hücrelerinde ve toleransta azalma vardır (13).

Genetik----->Ailede atopi olması

----->Kord kanında IgE yüksekliği

Besine spesifik antikorlar

Besin aşırı duyarlılığı

Non IgE immunolojik reaksiyon (Tip II,III reaksiyonu) şeklindedir.

Protein intoleransı, özellikle inek sütü ve soya intoleransı vardır. İntestinal mukozadaki patalojiye bağlıdır.

Çin Lokantası Sendromu

Çin yemekleri fazla miktarda L-Glutamat içerir. Bu maddenin nörohumoral bir transmitter olduğu düşünülmektedir. Şiddetli baş ağrısı, göğüs ağrısı yüzde, boyunda yanma ile giden bir tabloya yol açar. Besinlere katılan boya, tat, koku veren maddeler ve koruyucu maddeler (monosodyum glutatyon ve bisülfid) allerjik reaksiyonlara yol açabilir. Çilek, IgE aracılığı olmadan direk histamin salınımına neden olarak reaksiyon yapabilir.

Tanı

1-Öykü: Sık yenen ve allerjik reaksiyon yapabileceğinden şüphe edilen besin maddeleri sorulur. Besin dışındaki antijenlerin de (polen, mantar sporu, mite vs) GİS'te semptom yapabileceği unutulmamalı ve bunlar da sorulmalıdır.

Öyküde:

- Klinik bulgular; Natürü, şiddeti, sıklığı ve süresi
- İlave allerjik hastalıkların varlığı (astım,rinit, vs)
- Şüpheli yiyeceklerin sorulması
- Beslenme, büyüme - gelişme öyküsü
- İlave patolojilerin varlığı
- Özellikle allerjik GİS semptomlarının varlığı (kusma, ishal,infantil kolik,enteropati vs)
- Yapmışsa besin günlüğü sorulmalıdır
- Besin günlüğünde semptomlardan 48 saat önceki ve sonraki besinlerle bağlantıları araştırılır.

2-Fizik Muayene:Boy, kilo persantilleri, deri turgörü, ilave allerjik hastalık varsa buna ait bulgulara bakılır.

3-Deri Testleri:Besinlere karşı deri testleri tartışmalı olmakla birlikte yapılmalıdır. Diğer antijenlerle deri testi (polen vs) yapılabilir.

4-Total(Prist) ve spesifik IgE (RAST) tayini

5-Histamin Salınım Testi: İnsan lökositlerinin antijenle teması sonrası histamin salgılanması esasına dayanır. Benzer şekilde bazofil degranulasyon testi de yapılabilir. Pahalı ve zor olduğundan pek yapılmaz.

6-Eliminasyon-Provokasyon Testleri: Şüpheli besin 4-6 hafta elimine edilir. Semptomların gerileyip gerilemediğine bakılır, sonra besin tekrar verilerek semptomların tekrarlayıp tekrarlamadığına bakılır (provokasyon testi).

Açık tek kör - Çift kör provokasyon. Eğer bir besinle anaflaktik reaksiyon tanımlanıyorsa , bu besin provokasyon yapılmadan diyetten çıkarılır. Besin challenge testi: Besin hipersensivitesinin tanısı için altın standarttır. Skin prick test ve RAST besin spesifik IgE antikorlarının sensitif göstergesidir. Fakat klinik reaktivite için kötü prediktördür (14). Besinlere bağlı protein intoleransının saptanmasında challenge testi yapılırken 0.6 gr protein/kg vücut ağırlığı verilir ve şu kriterler aranır.

- İshal kusma olması
- Challenge'den 6-8 saat sonra challenge öncesine göre periferik nötrofil sayısının 3500/mm³ artması
- Kanlı dışkı olması
- Fekal mukusta Wright boyaması ile lökosit görülmesi
- Hansel boyası ile dışkıda Charcot-Leyden kristalleri ve eozinofil görülmesi

İdeal bir eliminasyon diyetinde, çıkarılan besinin yerine en uygun besinler konarak anemi, hipoproteinemi, mineral ve vitamin eksikliğine yol açmamak, büyüme gelişmeyi engellemek amaçlanmaktadır.

7-İntragastrik ve intraduedonal provakasyon: Direkt enteral provakasyon testinde internal kramp ve hipermotilite, bazen dilate villuslar ve lokal ödem olabilir.

8-İntestinal Biyopsi

9-İntestinal Permeabilite Testi: Makromoleküllerin ince barsaktaki permeabilitesini anlamaya yarar bir testtir. Spesifik bir test değildir. Daha çok enteropatiyi gösterir. Çölyak hastalığı gibi bir çok hastalıkta da artar.

10-Besin antijenlerine karşı oluşan presipitan ve kompleman fikse edici antikorlar ve hemaglutininler serumda gösterilebilir.

İntrauterin dönemde ve laktasyon döneminde profilaksi için annede allerjik diyetin kesilmesi tartışmalıdır.

Tedavi

1-Eliminasyon: Eliminasyon da bir seferde 1-2 besin 4-6 hafta elimine edilerek etkisi gözlenir. Eliminasyon açılırken besinler haftada bir, bir besinaçılır.

İnek sütü ve sığır eti-----Çapraz reaksiyona
Yumurta ve tavuk eti-----dikkat edilmeli.

Besin allerjisi sıklıkla spontan remisyon gösterir. Bir yıllık eliminasyon çoğu kez yeterlidir. Nadiren 2-3 yıllık eliminasyona ihtiyaç olur. Spontan remisyon immun sistemin ve sindirim sisteminin motivasyonu sonucu oluşmaktadır. Sindirilmemiş antijenin emilimini önler. 3 yaşından sonra besin allerjisi kaybolma eğilimindedir. Bazen ileri yaşlara kadar devam edebilir.

2-Semptomatik Tedavi: Anaflaktik reaksiyon oluşmuşsa tedavisi, urticaria, angioedema, rinit belirtileri varsa antihistaminik; protein kaybettiren enteropati varsa steroid verilebilir.

3-Proflaktik Tedavi: -Kromalin Sodyum (4x50-70mg). Son yıllarda oral kromalinin besin allerjisine pek faydasının olmadığı belirtilmektedir.

-Ketotifen

4-Son yıllarda besin ve gastrointestinal allerjide lökotrienlerin rolü üstünde durulduğundan antilökotrien (aspirin, ibuprofen, indometazin) tedavi önerilmektedir.

5-İmmunoterapinin yeri yoktur.

6-Anne sütünün koruyucu etkisi vardır.

KAYNAKLAR

1. Heiner DC. Allergy to cow's milk. *Pediatr Rev.* 1986;7:195-203.
2. Sly RM. Adverse reactions to food. In: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan VC. *Textbook of Pediatrics* WB Saunders Company, London, 1992:608-610.
3. Kettelhut BV, Metcalfe DD. Adverse reactions to food. In: Middleton E, Reed LE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW (eds). *Allergy Principles and Practise* (third edition). St Louis, Washington DC, Toronto, The CV Mosby Company, 1988:673-714.
4. Simon RA, Steverson DD. Advers reactions to sulfites. In: Middleton E, Reed LE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW (eds). *Allergy Principles and Practise* (third edition). St Louis, Washington DC, Toronto, The CV Mosby Company, 1988:673-714.
5. Chandra RK. Food hypersenivity and allergic disease: A selective review. *Am J Clin Nutr* 1997;66 :526-529.
6. Walker WA. Antigen handling by the small intestine. *Clin Gastroenterol* 1986;15:1.
7. The lymphoid system. In Roitt I, Brostoff J, Male D, eds. *Immunology*. 4 th ed. Chicago: Mosby, 1996;3:2-12.
8. Heyman MB, Food sensitivity and eozinophylic gastroenteropathies. In Sleisenger MH, Fordtran IS. *Gastrointestinal disease pathophysiology diagnosis management* (fourth edition). WB Saunders Company Phila delphia. 1989:1113-1134.
9. Oehling A, Fernandez M, Córdoba H, Sanz ML. Skin manifestation and immunological parameters in childhood food allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997;7:155-159.
10. Broadben JB, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis. In: Fireman P. *The pediatric Clinics of North America*, WB Saunders Company, Philadelphia London. 1988; 35:1115-1130.
11. Bock SA. Food hypersensitivity and asthma in children. In: Tinkelman DG, Naspitz CK. *Childhood asthma (pathophysiology and treatment)* (second edition). Marcel Dekker Inc. New York 1993:537-551.
12. Kerner JA Jr. Formula allergy and intolerance. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:1-25.
13. Stobel S, Mowat AM, Ferguson A. Prevention of oral tolerance induction to ovalbumin and enhanced antigen presentation during a graft-versus host reaction in mice. *Immunology* 1985;56:57-64.
14. Sampson HA. Relationship between food specific IgE concentration and the risk of positive food challenges in children and adolescent. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ;100:444-451.