

# Besin Allerjileri

Ceyda Tuna KIRSAÇLIOĞLU<sup>1</sup>, Ali ÖZDEN<sup>2</sup>

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı<sup>1</sup>, Gastroenteroloji Bilim Dalı<sup>2</sup>, Ankara

**B**esin alımı ile görülen beklenmeyen reaksiyonlar oluşum mekanizmalarına göre toksik ya da toksik olmayan reaksiyonlar olarak sınıflandırılır. Besinde bulunan katkı maddeleri ve toksinlerle oluşan, besin zehirlenmesi olarak da adlandırılan reaksiyonlar toksik reaksiyonlardır. Toksik olmayan reaksiyonlar ise bir besin alımından sonra gelişen immunolojik ya da immunolojik olmayan reaksiyonlardır. Daha önceden besin intoleransı olarak da adlandırılan besin aşırı duyarlılığı immunolojik değildir. Besin allerjisi ise, besinin içerdiği proteinlere karşı gelişen immunolojik bir reaksiyondur (Şekil 1) (1, 2).

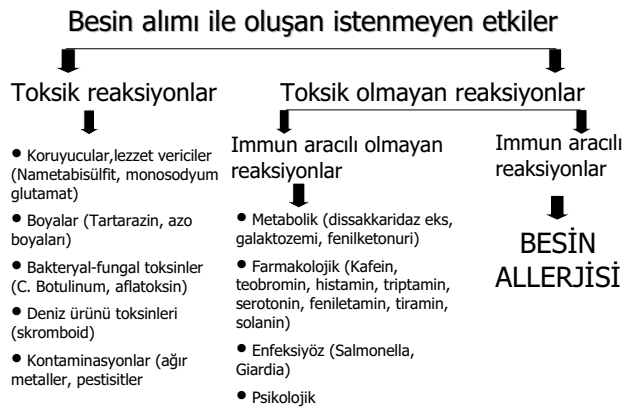
Besin allerjisinin erişkinlerde % 1-4, çocuklarda % 4-8 oranında görüldüğü düşünülmektedir. Besin allerjisinin prevalansı tam bilinmemektedir ancak coğrafik bölgeye göre farklılıklar göstermektedir. İspanya'dan % 4,6, Hollanda'dan % 2,4, İngiltere'den % 1,4-1,8 gibi oranlar bildirilmiştir. Toplumların beslenme alışkanlıklarına göre de allerjiye

neden olan besinler farklılık göstermektedir. Fransa, Almanya, İsrail'de meyve ve sebze allerjisinin, İspanya, Norveç gibi denizciliğin yaygın olduğu çeşitli ülkelerde kabuklu deniz ürünleri ve balık allerjisinin sık olduğu bildirilmiştir. Erişkinlerde besin allerjilerinin bayanlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (1-5).

## PATOFİZYOLOJİ

Alınan besinlerdeki antijenik yapılar gastrointestinal sistemde hem fizyolojik, hem de mekanik engellerle temizlenmeye çalışılır. Bunlar Tablo 1'de gösterilmiştir (3).

Mukozal immunité gelişimi anne rahminde başlar, doğumdan sonra genetik ve çevresel etkenlerle düzenlenir. Yenidoğan döneminde, barsak epitel hücreleri ve aralarındaki sıkı bağlantılar tam



Şekil 1. Besin alımı ile gelişen reaksiyonlar

Tablo 1. Gastrointestinal immunité

A) Fizyolojik Engeller
1. Barsak lümeninde sindirilmemiş antijenin yıkılması (gastrik asit ve pepsinler, pankreatik ve intestinal enzimler, barsak epitel hücrelerinde lizozim aktivitesi, peristaltizm)
2. Sindirilmiş antijenin penetrasyonunun önlenmesi (Barsak mukus tabakası, mikrovillöz membran yapısı, sıkı bağlantılar, peristaltizm)
B) İmmunolojik Engeller
1. Sindirilmiş antijenlerin penetrasyonunun önlenmesi (Barsak lümeninde ağız özgü IgA)
2. GIS'e penetre antijenin temizlenmesi (Antijene özgü serum IgA ve IgG, intestinal makrofajlar ve RES, alternatif kompleman yolları, defensin ve katelisin gibi antimikrobiyal peptidler)

işlev göremezler, erişkinlere göre barsak geçirgenliği daha fazladır. Bunun da anne sütü ile geçen antikorların ve trofik faktörlerin bebeğin mukozal savunma sisteminin gelişiminde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Haftalar içinde bu bağlantılar sıkılaşıp geçirgenlik azalır. Yenidoğanlarda ayrıca mukusun yapısının farklı olması, miktarının az olması, düşük gastrik asidite, düşük pankreatik enzim salınımı, barsak motilitesinin yavaş olması da barsak geçirgenliğini etkiler. Barsak bağışıklık sisteminde rol alan Peyyer plakları ve bunların çevresini saran M hücreleri, intraepitelyal lenfositler, lamina propriada bulunan lenfositler, eozinofiller, granülositler, makrofajlar, dendritik hücreler, mast hücreleri, IgA ve IgM sentezleyen plazma hücreleri de anne karnında gelişmeye başlayarak zamanla olgunlaşırlar. Yenidoğan immun sisteminde TH2 yanıt eğilimi olduğu düşünülür. Bu eğilim normal bebeklerde yaşamın ilk 2 yılında belirgin olarak azalır. (5-7)

Barsak epitel hücreleri apikal bölgelerinde özellikle peptidlerin, proteinlerin ve moleküler ağırlığı 600 Da'dan büyük makromoleküler maddelerin paraselüler yoldan serbest diffüzyonunu önleyen sıkı bağlantılar vardır. Lümendeki proteinlerin % 1'inden azı barsak mukozasına geçebilir. Bunların % 90'ı endolizozomal sistem ile hidrolize olur. Barsak epitelinde, endolizozomlarda tam yıkım gerçekleşemez, % 40'ı halen immunreaktif bir peptid olarak kalır. Barsak epitel hücreleri profesyonel olmayan antijen sunan hücreler olarak kabul edilirler ve MHC Sınıf 2 molekülleri ile bu peptidleri CD4<sup>+</sup> T hücrelere sunabilirler. Fizyolojik koşullarda barsak epitel hücreleri üzerindeki MHC (major histokompatibilite kompleksi) Sınıf 2 molekülünün ekspresyonu düşüktür, ancak interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin varlığında artarak antijen sunum kapasitesi artar. Ayrıca bu peptidlerden az bir kısmı da, enterosit bazal membranındaki gözeneklerden, MHC Sınıf 2/peptid bileşiminden zengin ekzozomlar şeklinde salınarak lokal immun sistemin uyarılmasına neden olurlar (5, 6, 8-10). Barsak mukozasına geçen proteinlerin az bir kısmı transellüler yol ile enterositin serozal kısmına taşınır. Ayrıca dendritik hücrelerin, epitelyal hücrelerin sıkı bağlantıları arasından uzanarak epitelyal bütünlüğü bozmadan lümen içeriğini yakaladığı saptanmıştır ancak bu geçiş daha çok luminal bakterilerin taşınmasında etkilidir, besinsel antijenik yapıların taşınmasındaki rolü ise kesin değildir (5, 6, 8, 9).

Normalde, barsak mukozasındaki antijen sunan hücrelerde (dendritik hücreler), T hücre üzerindeki CD28 gibi reseptörlerle etkileşen CD80 ve CD86 gibi moleküller, diğer antijen sunan hücrelere göre daha düşük oranda bulunur. Böylece öncü T hücrelerine antijen sunumu azaltılarak, gastrointesinal sistemde antijene düşük yanıt sağlanır (3, 5, 6, 9-11).

Barsak mukozasında, lokal immun sistem ile etkileşen besin antijenleri, sınırlı oranda dolaşıma geçer ve herhangi bir tepkime oluşturmada vücudun farklı bölgelerine taşınır (persorbsiyon), yani klinik olarak bunlara tolerans gelişir. Bu durum oral tolerans olarak adlandırılır. Bu tolerans hem lokal hem de sistemiktir (3, 9, 10).

Tolerans gelişiminde etkili mekanizmalar gastrik asidite, mukus, epitelyal bütünlük gibi özgül olmayan ve aşağıda sıralanan bazı özgül immunolojik mekanizmalardır (3, 9, 10).

- Barsak ilişkili lenf dokusunda (GALT) ve barsak epitel yüzeyinde a $\gamma$ lere zayıf yanıt gelişmesi
- T hücre anerjisi
- Plazma hücrelerinin işlevsizliği (salgısal IgA ve IgM üretirler)
- Toleran antijen sunan hücre baskılanması
- T hücrelerin sitokin aracılı baskılanması ve immun yanıtın aksi yöne çevrilmesi
- Apoptozis
- Epitel ve antijen sunan hücrelerden PGE2 salınımı.

Bu mekanizmaların işleyişinde bozulma ya da yeterince olgunlaşmaması ve genetik faktörler varlığında besin proteinlerine duyarlanma ve besin alerjisi riski artabilir.

İmmun yanıt, dendritik hücrenin tipi, üzerinde taşıdığı molekül ve sitoplazmasında bulunan sitokinler ile düzenlenir. Örneğin plazmositik-lenfoid dendritik hücre TH2 yanıtını, myeloid dendritik hücre TH1 yanıtını uyarır. CD80/CD28 etkileşimi TH1 yanıtını, CD86/CD28 etkileşimi TH2 yanıtını oluşturur. Öncü T hücreleri olan düzenleyici T hücreleri, TH1/TH2 dengesinde önemlidir ve farklı tipleri vardır (3, 5, 6, 9-11).

**T düzenleyici tipl(T<sub>1</sub>):** IL-10 salgırlar. IL-10 da, T hücrelerinde antijene özgül anerji oluşumunda, B hücrelerinde IgM üretiminin IgA'ya dönüştürülmesinde etkili olup, IL-5 aracılı oluşan eozinofiliyi ve IL-4 aracılı IgE sentezini baskılar.

**TH3:** Transforming growth faktör - $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ile epitelyal bariyeri korur.

**CD4+CD25 + hücreler** (hücre hücre temas)

**CD8+CD28- hücreler:** TH2 (CD4<sup>+</sup>) hücreler IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 sitokinlerini sentezler. IL-4 ve IL-13, B hücrelerinin IgE üretimini için önemlidir, IL-4 mast hücre sitokin üretimini düzenlenmesinde ve degranülasyonunda, IL-5 ise eozinofillerin farklılaşması ve olgunlaşmasında rol oynar. TH1 hücreler ise IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-2, IL-12 sentezler. IFN- $\gamma$  ve IL-2, IgE üretimini engelleyerek, eozinofil ve mast hücre degranülasyonu sınırlandırılır. TNF $\alpha$ , barsak permabilitesini artırır. Allerjenle duyarlanma ile allerjene özgül T hücrelerin başlıca TH2 fenotipi gösterdikleri bilinmektedir (5, 10-12).

Barsak immun sisteminin, mukozal bariyer fonksiyonunun ve salgısal IgA savunma sisteminin tamamen olgunlaşması için, yeterli miktarda bakteri ve besin allerjisi ile karşılaşılması gereklidir. Buna hijyen hipotezi denir. Enfeksiyöz ajanlar TH1 yanıtını tetikler, yetersiz uyarılarla karşılaşıldığında TH1 yanıtı olan IFN- $\gamma$ 'nın TH2 üzerine baskılayıcı etkisi azalır, yanıt TH2 lehine döner ve allerjik hastalık gelişimine yol açabilir (3, 5, 6, 10-12).

Besin allerjileri IgE aracılı, IgE aracılı olmayan (T hücre aracılı) ve hem IgE hem de IgE aracılı olan besin allerjisi şeklinde gelişebilir (1, 3, 5, 6, 8).

Gıda allerjilerinin çoğu IgE aracılıdır. Besine özgü gelişen IgE sıklıkla klinik reaksiyon olmadan vardır yani kişi duyarlıdır. Klinik yanıtı etkileyen faktörler halen açık değildir.

**IgE aracılı reaksiyonlar 3 faza ayrılır;**

**1) Duyarlanma fazı:** Makrofajlar, dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerin antijeni alıp işleyerek işlenmemiş CD4<sup>+</sup> T hücrelerine sunduğu, takiben IL-4 ve IL-13 gibi sitokinlerin etkisi altında bu hücrelerin TH2 lenfositlere döndüğü ve bunların etkisi ile B hücrelerin antijenik besine karşı özgül IgE üreten plazma hücrelerinin oluştuğu fazdır (5, 6, 11).

**2) Etki fazı:** Tekrar antijenle karşılaşıldığında efektif faz ortaya çıkar.

a) Akut reaksiyonlarda; saniyeler ve dakikalar içinde bazofillerden ve mast hücrelerinden salınan histamin, lökötrienler, sitokinler, prostaglandinler, serotonin gibi mediatörlerle cilt, burun, göz, akciğer, gastrointestinal sistem gibi farklı mukozal alanlarda reaksiyon görülür. Duyarlanma sonrası epitel hücre zarlarının apikal yüzünde bulunan dü-

şük IgE affiniteli reseptör olan CD23 ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Bu da allerjenlerin epitelden hızlı geçişine neden olur ve akut reaksiyonlarda önemi vardır.

b) Geç faz reaksiyonu; 2-24 saate bazofil, eozinofil, lenfosit (TH2) ile dokularda hücre sel infiltrasyon olmasıdır (5, 6, 11).

**3) Kronik faz:** Tekrarlayıcı geç faz reaksiyonları sonucu geliştiği düşünülür. Patolojik olarak kronik inflamasyonda TH2 ve TH1 lenfositlerin ve sitokinlerinin birlikte yer aldığı gösterilmiştir. Bu da vasküler geçirgenlikte artış, duysal sınırların uyanılması ve gastrointestinal fonksiyonda bozulma ile görülür. Süregiden inflamasyon makrofajların, lenfositlerin ve tüm granülosit tiplerinin kalıcı infiltrasyonu sonucu gelişen fibrozis ve organ işlev bozukluğu gibi yapısal değişikliklerle sonuçlanır (5, 11).

**IgE aracılı olmayan besin allerjisinde** ise, besin proteinleri ile akciğer ve deride TH2 aktivasyonu, barsakta TH1 ve TH2 yanıtı vardır. Mast hücre ve eozinofillerin aktivasyonu önemlidir. Doku mast hücre degranülasyonu doku içinde olduğundan sistemik reaksiyonlar görülmeyebilir, lokal olarak IgE aracılı mukoza yanıtı oluşturur. Mast hücrelerinden salınan ve TH2 nin majör sitokinlerinden olan IL-5, eozinofil ve birçok sitokinin göçüne neden olur. IgE aracılı olan reaksiyonlar daha çok özofagusla özgüldür (5, 6, 11).

Son yıllarda barsak sinir sisteminin lenfositler, mast hücreleri ve eozinofiller gibi allerjik yangıda yer alan hücrelerin düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Örneğin sinir büyüme faktörü ile eozinofillerde farklılaşma ve yaşam sürelerinin artışı, parasempatik sinirlere uyan ile asetilkolin ile insan akciğer dokusundan antijen aracılı histamin salınımı ve mast hücre degranülasyonu, katekolaminlerin ise mast hücre üzerine baskılayıcı etkisi gösterilmiştir (5).

Bebek doğumdan itibaren anne sütüyle allerjenlerle karşılaşmaya başlar. Çevresel ve genetik etmenler, atopik kişinin allerjik bir fenotip göstermesine yol açar ancak ne zaman ve nasıl allerjik olayların tetiklendiği bilinmemektedir. Anne rahminde duyarlanmanın başlayabileceği düşünülmektedir. Hatta sezeryanla doğan bebeklerin barsaklarında mikrobiyal flora farkı nedeniyle besin allerjisi gelişim riskinde artış saptanmıştır (3, 13).

Allerjik hastalıkların genetik yatkınlığı ve 1. derece akrabalarda allerjik bir hastalığın görülme riskinin arttığı bilinmektedir. Besin allerjilerinde de çe-

şitli çalışmalar yapılmıştır. Farklı çalışmalarda özellikle yer fıstığı allerjisinin HLA sınıf 2 geninde yer alan DRB1\*08/\*12, DRB1\*08/12tyr16, DQB1\*04/+0301, DPB1\*0301 allelleri ve inek sütü allerjisinin DQ7 mutasyonu ile ilişkisi bildirilmiştir. Fındık allerjisinde STAT6 geninin G allelinde mutasyon bildirilmiştir (3, 5, 13).

## BESİN ALLERJENLERİ

Besin içeriklerinin antijenik olabilmesi için gastrointestinal sistemden geçebilecek kadar küçük, immunolojik cevap oluşturacak kadar büyük olması gereklidir. Besinlerdeki ana allerjenler suda çözünen glikoproteinlerdir (10.000-60.000 M). Besin allerjenlerinin bilinen özgül bir biyokimyasal veya immunohistokimyasal özelliği yoktur. Genelde ısı ve proteolize dirençli, suda çözünen albumin ya da tuzlu suda çözünen globulin grubuna ait proteinlerdir. Çözünabilir antijenler, partikül halindeki antijenlere göre daha iyi tolere edilirler. Kişinin duyarlanması için gerekli protein miktardan bilinmemekle beraber duyarlanmış kişide çok çok az miktarlarla karşılaşılınca bile allerjik reaksiyon başlayabilir (3-6, 9, 12).

Başlıca allerjen besinler çocukluk çağında inek sütü, tavuk yumurtası, soya fasulyesi, buğday, erişkinlerde yer fıstığı, kabuklu deniz ürünleri, balık ve kabuklu yemişlerdir. Diğer allerjen besinler arasında baklagiller, sebzeler, meyveler, sığır eti, kuzu eti, domuz eti, tavuk eti, hindi eti yer alır (3-6, 9, 12).

Besin antijeni ile duyarlanma sadece besinin ağızdan alınması ile değil, inhalasyon ve ciltle temas sonrası da ortaya çıkabilir. Ayrıca huş ağacı poleni, profilinler, lateks ve lipid transfer proteini gibi allerjenlerle gelişen çapraz reaksiyonlar oluşabilir (14-16).

Huş ağacı poleni ile duyarlanmış kişilerde bulunan Bet v 1 antijeni (ag) ile benzer antijenik yapılar içeren elma (Mald 1), kiraz, kayısı (Pru av1), sap kerevizi (Api g1), havuç (Dav c1), maydanoz, patates, fındık antijenleri arasında çapraz reaksiyon görülebilir (15, 16).

Profilinler, tüm bitki hücrelerinde bulunan ve hücre aktin filamanlarını bağlayan proteinlerden biridir. Sap kerevizi-mugworth poleni allerjisi, fındık-pollen allerjisi, ot poleni - sap kerevizi ve havuç allerjisi, ağaç poleni- elma, armut, havuç, sap kerevizi ve patates allerjisi ilişkisi profilinlerin çapraz reaksiyonuna bağlıdır (15, 16).

Lateks-meyve ilişkili allerji de hevein ile ilişkilidir. Hevein, hevea lateksinde bulunan bir proteindir. Bitkilerde, birçok patojen mantar hücre duvarında, böceklerin dış iskeletinde bulunan sınıf 1 kitinazların N terminalinde hevein benzeri parçalanır. Bu nedenle lateksle kestane, arvakado, muz, kivi, incir, patates, domates gibi farklı meyveler arasında çapraz reaksiyon görülebilir (15, 16).

Bitki lipid transfer proteinleri de, lizozomlardan mitokondrilere fosfolipid taşıyan polipeptidlerdir. Şeftali (Prup3), kayısı, erik, elma (Mald3), kiraz, arpacık (bira köpüğü) bulunur ve bu nedenle aralarında çapraz reaksiyon görülebilir (15, 16).

### İnek Sütü

Çocuklarda en sık rastlanılan besin allerjisidir (% 2-2.5). Erişkinlerde nadirdir. İnek sütünün başlıca proteinleri kazeinler ( $\alpha$ - kazein, s- kazein,  $\beta$ - kazein,  $\kappa$ -kazein,  $\gamma$ - kazein) ve whey proteinleridir ( $\beta$ - laktoglobulin,  $\alpha$ - laktalbumin, sığır immunoglobulinleri, sığır serum albumini). Ayrıca az miktarda laktoferrin, lipaz, esteraz gibi proteinler bulunur. Kazeinler fosfoproteinlerdir, inek sütü proteinlerinin % 80'ini oluştururlar, çiğ sütte pH 4.6 ve 20°C koşullarında çöktürülürler, bu işlemde sonra çözünür kalan proteinler whey proteinleridir, inek sütü proteinlerinin yaklaşık % 20 sini oluştururlar. İnek sütü allerjisi olan çoğu hastada birden fazla süt proteinine allerji vardır. Kazeinlerin ve  $\beta$ - laktoglobulinin inek sütü allerjisinde major allerjenler olduğu düşünülmektedir,  $\beta$ - laktoglobulin aside dirençlidir, mideden geçerken etkilenmez.  $\alpha$ - laktalbumin ve sığır serum albumini ise minör inek sütü allerjenleridir (4, 17).

Klinik olarak çocuklarda atopik dermatit, infantil kolik, sürekli huzursuzluk, gastroözofajiyal reflü, özofajit, gıda ilişkili hışıltı, enterokolit veya proktokolit, konstipasyon, erişkinlerde ise solunum yolu, cilt ve gastrointestinal sistem bulguları (çocuklara göre az) görülebilir (17, 18).

İnek sütü allerjisi 1 yaşın sonunda % 50, 2 yaşta % 70, 3 yaşta % 85 oranında düzelir. Erişkinlerde daha uzun sürer. İnek sütü allerjisi devam edenlerde, IgE'nin farklı epitoplara yönlenebileceği düşünülmüş, ayrıca başka bir çalışmada allerjisi devam edenlerde düzelenlere göre kazeine karşı gelişen IgE düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (17, 18).

İnek sütü ile keçi sütü (% 50) ve koyun sütü arasında çapraz reaksiyon görülebilir (19).

### **Tavuk Yumurtası**

Yumurtanın beyazındaki major protein ovaalbumin (Gald2), major antijen ise ovomukoiddir (Gald1). Ovotransferrin (Gald3), lizozim (Gald 4) ve ovomusin ise yumurta beyazındaki minör allerjenlerdir. Yumurta sansı ise ultrasantrifüj ile çöktürüldüğünde, üstte kalan kısımda LDL ve minör antijen olan lipovitellin (livetin, tavuk serum albumini, Gald5) ve fosvitin bulunur, geri kalan kısmı yağdır (4).

Çocuklarda yumurtanın beyazı, sansına göre daha allerjeniktir. Erişkinlerde yumurta allerjisinin, yumurta sansındaki livetine bağlı olduğu gösterilmiştir

Kuş tüyleri (papağan, muhabbet kuşu, kaz, güvercin, ördek, tavuk) ile karşılaşıldığında da allerji geliştiği gösterilmiştir. Buna kuş yumurta sendromu denir. Bayanlarda siktir. Genelde önce kuşlara duyarlılık ve allerjik belirtiler görülür, daha sonra yumurta alımı ile klinik belirtiler başlar ya da bunlar eş zamanlı ortaya çıkabilir. Hastaların çoğu iyi pişmiş yumurtayı tolere edebilir ve pişmiş tavuk ürünleri ile allerji görülmez (14).

Yumurta-yumurta sendromu ise yumurta sektöründe uğraşanlarda yumurta proteinlerinin inhalasyonu ile duyarlı hale gelerek, yumurta yediği zamanki allerji bulgusudur. Diğer kuş türlerinin yumurtaları ile de çapraz duyarlılık görülebilir (14).

### **Yer Fıstığı**

Baklagiller (Leguminosae) ailesindedir. Gıda ilişkili anaflaksinin başlıca nedenidir. Erişkinlerde sık görülür. Çocuklarda ise görülme sıklığı giderek artmaktadır. Yer fıstığı allerjisi yaşam boyu kalıcıdır (4, 20).

Protein içeriği albumin ve globulinlerden oluşur. Globulin proteinlerinin legumin (arakrin) ve visilin (konarakrin) olarak 2 ana kısmı vardır. Bunlar tohum depo proteinleridir (Tohum depo proteinleri vicilinler, leguminler ve konglisininler olarak sınıflandırılır). Bilinen yer fıstığı antijenleri olan Peanut1, Concanavalin A reaktif glikoprotein, Ara h1, Ara h2, Ara h3 de tohum depo proteinleridir. Ara h1 major fındık antijendir (4).

### **Soya Fasulyesi**

Amerika'da çocuk gıda allerjilerinde önemlidir. Erişkinlerde genelde soya fasulyesi ununun inha-

lasyonu ile gelişir, astım epidemileri yapabilir. Major proteini globulinlerdir Globulin proteinlerinden  $\alpha$ -konglisinin ve  $\beta$  konglisinidir başlıca allerjenlerdir. Gly m 1 iyi bilinen soya fasulyesi allerjenidir (4).

### **Buğday**

Buğday ve diğer tahıllar özellikle çocuklarda önemli bir gıda allerjenidir. Buğday proteinlerini suda çözünen albuminler, tuzlu suda çözünen globulinler, etanolde çözünen prolaminler ve gluteinler oluşturur (4).

Tek tahıla klinik allerjisi olan çocuklarda, buğday unlarındaki lektine spesifik olmayan IgE bağlanması ile, cilt prik testinde bir çok tahıla karşı reaksiyon görülebilir. Buğday unu allerjisi erişkinlerde sık değildir ama aspirin veya egzersizle birlikte tüketildiğinde anaflaksi bildirilmiştir. Arpa ile ürtikeryal döküntü, arpa maltı ile sistemik reaksiyonlar, dan tohumu, karabuğday, mısır alımı ile erişkinlerde ciddi anaflaktik reaksiyonlar bildirilmiştir (4, 14).

### **Balık**

Yemekle, inhalasyonla, temasla allerji gelişebilir ve yaşam boyu devam eder. Balık parvaalbumini major antijendir (Gad c 1, allergen M). Gad c 1, sadece balık ve amfibianların kaslarında bulunur. Özellikle erişkinde balık türleri arasındaki çapraz etkileşme gösterilmiştir. (4, 14).

### **Kabuklu Yemişler**

Hem erişkin hem çocuklarda (2-4 yaş) allerjendir. Allerji yaşam boyu kalır. Kabuklu yemişler badem, fındık ve türleri, ceviz, kestane, çam fıstığı, antep fıstığı olarak bilinir. Yer fıstığı ile çapraz duyarlılıklar çocuklarda olabilir ama erişkinlerde yoktur (4, 14).

Fındık allerjisi genelde çocuklukta başlar. Erişkinde görülen reaksiyonlar daha ciddidir. Fındığın önemli allerjeni Bet v 1 antijeni olup huş ağacı polen duyarlılığı ile ilişkisi saptanmıştır (4, 14).

### **Baklagiller**

Keten tohumu, ayçiçeği, susam, pamuk, haşhaş ve ayçiçeği tohumlarına ya da çekirdeklerine bağlı olarak erişkinlerde anaflaktik reaksiyonlar olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir.

Nohut tüketimi ile yakınmaları olanlarda çift kör plasebo kontrollü besin uyansısı ile olguların % 54'ünde anaflaksi, solunum ve cilt tutulumu ile allerji tespit edilmiştir (4, 14).

## **Karides**

Pen a 1, Ag 1, Ag 2, SA II, major antijenleridir. Met a 1 ag ve Pen a1 ag farklı türlerin tropomyozini ile benzerlik gösterir. En sık ürtiker, anjioödem, astım, rinit görülür (4, 21).

Diğer kabuklu deniz hayvanları, ev tozu mitelan ve hamam böcekleri arasında çapraz duyarlanma bildirilmiştir, bunun da tropomyozin ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (14).

## **Mürekkep Balığı**

Genelde karides yenmesinden sonra görülür. Kendisinin yenmesi ya da pişirme suyunun buharının inhale edilmesi ile allerji gelişebilir (4, 21).

## **Et**

Et allerjisi tüm gıda allerjilerinin % 8.2'sidir. Başlıca sığır eti olmak üzere, sırayla koyun, domuz, tavuk, hindi eti ile allerjiler bildirilmiştir. Et alımı ile tarif edilen reaksiyonların etteki antibiyotiklere bağlı olup olmadığı anlaşılmalıdır. Her iki yaş grubunda da nadirdir. Çocuklarda atopik dermatit ve inek sütü allerjisi ile birlikteliği bilinmektedir. Et allerjisinin çoğunun sığır etinde bulunan sığır serum albuminine duyarlanma sonucu geliştiği çift kör plasebo kontrollü besin uyansı ile gösterilmiştir. Sığır etinde ayrıca sığır gama globulini de bulunmaktadır. Bunlar ısıya duyarlı proteinlerdir ve iyi pişmiş etler, bu proteine duyarlı kişilerce tolere edilebilir. Ancak iyi pişmiş eti tolere edemeyen hastalar da bildirilmiştir, bu kişilerde myoglobulin sorumlu tutulmuştur. Aktin de olası bir allerjen olarak düşünülmüştür. Çocuklarda sığır serum albuminine karşı olan duyarlanma kaybolabilir ama erişkinlerde düzelmez. İnek sütü allerjisi olan çocuklarda diyetten bifteğin çıkarılması gerekmez, ancak sığır eti allerjisi olanlarda inek sütü proteinlerinin kısıtlanması faydalıdır, ancak bu konu tartışmaya açıktır (22-28).

## **Sebzeler**

Sap kerevizi yemekle yakınmaları olan hastalar, çift kör plasebo kontrollü besin uyansı ile değerlendirildiğinde % 69'unda allerji saptanmıştır. Bu hastalarda huş ağacı poleni ya da mugworth polen duyarlılığı da vardır. Oral allerji sendromu ve sistemik reaksiyonlar gelişebilir (14, 15).

Havuç allerjisi Dauc 1'dir, Bet v 1 homologudur. Çift kör plasebo kontrollü besin verilmesi ile % 77 allerji saptanmıştır. Huş ağacı poleni ya da mug-

worth polen duyarlılığı ile birliktelik vardır. Oral allerji sendromu ve sistemik reaksiyonlar görülür (15).

Kıvrıcık ve kuşkonmazın yenmesiyle, kaynatıldığı suyun inhalasyonu veya direkt temas ile de allerji gelişebilir. Domates allerjisinde en sık oral allerji sendromu, patates allerjisinde kontakt ürtiker ve solunum yolu belirtileri, soğan ailesi ile astım ve kontakt dermatit görülebilir. Domates allerjisi ile lateks allerjisi ve polen duyarlılığı oluşabilir (15).

## **Meyveler**

Şeftali erişkinlerde en sık meyve allerjisi nedenidir. Oral allerji sendromu, temas ürtikeri, sistemik semptomlar görülebilir. Çoğunda polen allerjisi vardır (14, 15).

Elmada, Mald 1 ve Mald 2 ağırları yapısal olarak Bet v 1 ve Bet v 2 ag benzer ve huş poleni ile çapraz reaksiyon görülür. Elma yenmesi ile oral allerji, gastrointestinal ve sistemik belirtileri görülebilir (14, 15).

Avakado sistemik anaflaksi ve muz, karpuz ve kivi ile çapraz reaksiyon ile allerji yapabilir Kavun ve kivi, oral allerji sendromu ve anaflaksi yapabilir. Regweed polen duyarlılığında kavun yenmesi ile allerji olabilir. Kivi de ot ve huş ağacı poleni ile çapraz etkileşim yapabilir (14, 15).

## **BESİN ALLERJİSİNDE KLİNİK BULGULAR**

Besin allerjisinde klinik bulgular allerjinin IgE aracılı olup olmamasına göre sınıflandırılmıştır (Tablo 2) (1, 5).

### **1) IgE ARACILI BESİN ALLERJİLERİ**

#### **Oral Allerji Sendromu**

Erişkinlerde gıda allerjisinin en sık bulgusudur. Dudak ve orofarenksde başlayan hafif yanma ve takiben gelişen kaşınma hissi farenkse ilerler. Olguların yarısında dudak şişer. Yüzde kızarma, ses kaba-laşması, dudakta büller görülebilir. Nadiren bronkospazm ve daha ciddi reaksiyonlar görülebilir. Genelde gıda alımından sonraki birkaç dakikada başlar, 30 dakikada da klinik tablo tamamen gelişmiştir. Özellikle polen allerjisi olanlarda çapraz reaksiyon veren elma, fındık, ceviz, havuç, patates, domates, şeftali, karpuz, salatalık gibi besinlerin alımı ile gelişir (2, 5, 29, 30).

**Tablo 2.** Besin allerjilerinin sınıflandırılması

<b>1) IgE Aracılı Besin Allerjisi</b>
A) Gastrointestinal tutulum: Oral allerji sendromu/GI anafilaksi
B) Cilt reaksiyonları: Ürtiker-anjiyoödem, atopik dermatit
C) Solunum sistemi: Rinokonjunktivit, astım
D) Sistemik reaksiyonlar: Anafilaksi
<b>2) IgE Aracılı Olmayan Besin Allerjisi (T Hücre Aracılı)</b>
A) Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu
B) Besin allerjisi ilişkili enteropati
C) Besin proteini ilişkili proktokolit
<b>3) IgE Aracılı Olan ve IgE Aracılı Olmayan Reaksiyonlarla Birlikte Gelişen Besin Allerjisi</b>
A) Eozinofilik gastroenterit
B) Eozinofilik özofajit

### Gastrointestinal Anafilaksi

Besin alımından hemen ya da 1-2 saat sonra başlayan bulantı, kusma, kramp tarzında karın ağrısı, ishal görülür. Besine devam edilirse belirtilerin şiddeti azalabilir. İki hafta sonra tekrar aynı besinin tüketilmesi ile belirtilerin daha şiddetli görüldüğü saptanmış, gastrik biyopsi ile degranüle mast hücreleri ve doku histamin düzeyinde azalma, dışkıda IgE arttığı gösterilmiştir. Endoskopik incelemede GI mukozada hiperemi, kabalaşma, noduler görünüm, peristaltizm azalması, bol miktarda mukus görülür (5, 29).

### Ürtiker-Anjiyoödem

Akut ürtiker ağızdan alınan antijenlerle en sık görülen belirtilerdendir. Çocuklarda daha fazladır. Tek bulgu olabilir. Çocuklarda ceviz, yumurta, süt, fındık; erişkinde balık, deniz ürünü, ceviz, fındık, nadiren de meyvelerle ortaya çıkar. Besine veya vazoaktif aminlere, histamin serbestleştirici maddelere, toksik maddelere bağlı olabilir. (5, 29, 30).

### Atopik Dermatit

Atopik dermatit, gelişiminde gıda allerjisinin de rolü olduğu düşünülen kronik inflamatuvar cilt hastalığıdır. Başlıca özellikleri kaşıntı, tipik morfoloji ve dağılımıdır. Bebeklerde yüz ve kol ve bacakların ekstansör yüzlerinde, erişkinlerde ekstremitelerin fleksör yüzü, boyun ve gövde üst kısmında likenifiye dermatit görülür. Atopik dermatitte altta yatan inflamatuvar olay besin allerjisi özgül T hücrelerine bağlıdır. Allerjinin cilt yüzeyinde IgE ile etkileş-

mesi mast hücrelerinden mediatörler salınarak inflamasyon gelişir (5, 31).

### Rinokonjunktivit

Besin alımını takiben 2 saat içinde gelişen burun tıkanıklığı, akıntı, kaşıntı, hapşırma, gözlerde sulanma, periorbital eritem, bazen boğazda ve dış kulakta kaşıntı ya da stridor, ses kısılması, nefes darlığı görülebilir (1).

### Astım

Tek başına görülmesi nadirdir. Çocuklarda daha fazla görülür. Besin uyan testi ile ortaya çıkabilir (1).

### Anafilaksi

En az 2 veya daha fazla organ tutulumu ile karakterizedir. Dilde şişme, kaşıntıdan, kardiyak aritmi ve şok tablosuna kadar geniş bir yelpazede farklı şiddetlerde görülebilir. Ne kadar erken ortaya çıkarsa o kadar ölümcüldür. Fransa'da allerji ile başvuruların % 9.8'inde gıda allerjisi, bunların da % 19'unda anafilaksi saptanmıştır. Besin alımından sonra 2-4 saat sonra yapılan egzersizde anafilaksi gelişebilir (1, 31)

## 2) IgE ARACILI OLMAYAN BESİN ALLERJİSİ (T HÜCRE ARACILI)

### Besin Proteini Aracılı Enterokolit

Bebeklikte uzamış kusma ve ishal ile tanı alan, hem ince barsak hem de kalın barsağın tutulduğu gastrointestinal sistemin allerjik inflamasyonudur.

Direkt besin antijeni ile oluşur. İnek sütü ve soya en sık allerjenlerdir. Sebze, buğday, yumurta da neden olabilir. Genelde ilk aylarda başlar, 2 yılın sonunda düzelir, geç çocuklukta nadiren devam eder. Semptomlar besin alımını takiben 1-10 saat sonra kusmayla başlar, takiben ishal görülür. Uzamış ishal, kusma, dehidratasyon, büyüme geriliği ile tanı alabilir. İntestinal kanama, anemi, protein kaybettiren enteropati, şok görülebilir. Cilt testi ve serum antijen özgül IgE negatiftir. Endoskopik bulgular ve biyopsilerin özelliği yoktur. Fokal eroziv gastrit ve özofajit, duodenumda eozinofilinin belirgin olduğu viloz atrofi, ödem ve akut inflamasyon görülebilir. Kolonda kript abseleri, plazma hücrelerinin baskın olduğu inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür. Tümör nekrozis faktör (TNF) alfa artar, TGF beta ekspresyonu azalır (1, 2, 5, 11, 30).

### Besin Allerjisi İlişkili Enteropati

Bebeklikte erken dönemde kusma, ishal ve kilo alamama, hipoproteinemi, malabsorbsiyon bulgu-

lan gelişir. Genelde inek sütü ile ilişkilidir ancak soya, yumurta, buğday, balık ile de ilişkili olabilir. Klinik olarak çölyak hastalığına benzer. Erişkinlerde nadir görülür. Duedonumda IgE içeren hücreler, aktive eozinofil ve T lenfositleri gösterilmiştir. TH2 sitokinleri hakimdir, TH3 gözlenmez. Barsaktaki bu hasar ile geçirgenlik artar, emilim bozulur. Barsakta hücreyel infiltrasyonla birlikte olan yamalı villoz atrofi görülmesi karakteristiktir. 3 yaşında süte tolerans gelişir, nadiren okul yaşına kadar sürer (1, 2, 5, 11, 30).

### **Besin Proteinini İlişkili Proktokolit**

Bebeklikte kolite bağlı rektal kanamanın en sık nedeni besin alerjisidir. Genelde inek sütü ve soya bazlı mamalarla, bazen de anne sütü alırken, doğumdan sonraki 3-6 haftada çizgi ya da nokta şeklinde taze kanlı dışkı görülür. İshal olabilir ama genelde sağlıklı görünümde dirler. Nadiren yaşamın ilk haftasında rektal kanama görülür. Periferik eozinofili ve süte karşı gelişen özgül IgE genelde yoktur. Dışkıda eozinofil % 80 oranında görülebilir.

Tanı klinik ve endoskopik biyopsi ile konur. Endoskopik incelemede yamalı eritem ve vaskülerite kaybı rektuma sınırlı olabileceği gibi tüm kolon boyunca görülebilir. Lenfonodüler hiperplazi de saptanabilir. Histolojik olarak lamina propriya, kript epiteli ve muskularis mukozada eozinofil ve eozinofil abseleri (>60) tipiktir. Çok çekirdekli dev hücreler submukozada görülebilir. Parçalı lökosit içeren kript absesi ve kriptit görülmesi beklenmez. Bebekler 1-2 yaşına geldiklerinde inek sütü ya da soya proteinini tolere edebilir (1, 2, 5, 11, 30).

### **3) IgE ARACILI OLAN VE IgE ARACILI OLMAYAN REAKSİYONLARLA BİRLİKTE GELİŞEN BESİN ALLERJİLERİ**

#### **Eozinofilik Gastroenterit**

IgE ve T hücre aracılı reaksiyon ile ortaya çıkan gastrointestinal duvarın eozinofilik infiltrasyonudur. Erkeklerde ve 30 yaşlarında siktir. Olguların yansında fazlasında karn ağnsı, yemek sonrası bulantı, kusma, ishal ile ortaya çıkar. Klinik, yaşa ve tutulan barsak uzunluğuna veya doku miktarına göre değişir, protein kaybettiren enteropati, kilo kaybı, karn şişkinliği, asit görülebilir. Obstrüksiyon, apandisit, pankreatikobiliyer hastalıklar gibi atipik bulgularla da karşımıza çıkabilir. Olguların % 50'sinde atopi saptanmıştır. Periferik eozinofili hastaların 2/3'ünde görülür. Gastrointestinal sistem tutulumu 3 tipde görülebilir, klinik bulgular buna

bağlı olarak değişir. Tip 1 mukozal, Tip 2 muskuler, Tip 3 subserozal tutulum şeklinde görülebilir. Endoskopik olarak mide antrumunda kaldırım taşı manzarası, barsaklarda yama tarzında kalınlaşma ve kıvrımlarda kaybolma görülür. Tanıda altın standart biyopsidir ve dokuda belirgin eozinofili ve hafif mastositoz görülür. Ancak hastalığın yamalı tutulum özelliği nedeniyle muskuler ve subserozal alt tiplerinin tanısının konması daha zordur. Serozal tutulumlarda kesin tanı için tam kat biyopsi gerekir. Tedavide diyet eliminasyonu ilk seçenektir, belirtiler 1-2 ayda, histoloji 3-4 ayda düzelir, yanıt yoksa steroid, ketotifen, kromalin Na, montelukast denenebilir. Çocuklarda prognoz iyidir ama erişkinde tekrarlayıcı ve kronik olabilir (1, 2, 5, 11, 30).

### **Eozinofilik Özofajit ve Gastroözofajiyal Reflü**

Çocuklarda ve genç erişkinlerde siktir. Erkeklerde daha sık görülür. Etyolojide gıda alerjileri (inek sütü, yumurta, buğday) ve nadiren inhale alerjenler sorumlu tutulmaktadır. En karakteristik bulgu disfajidir. Kilo kaybı, kusma, karn ağnsı, göğüs ağnsı ile birlikte olabilir. Gastroözofajiyal reflüye benzer belirtiler de görülür, ancak gastroözofajiyal reflü tedavisine yanıt alınamaması ipucu olmalıdır. Endoskopide özofagus mukozası kalınlaşmıştır ve karakteristik olarak uzunlamasına seyreden yollar veya halkalar şeklinde granülerite görülür. Mukoza hasarlanmaya eğilimlidir. Tanı endoskopik biyopsi ile özofagus mukozasında her büyük büyütmede eozinofil sayısının 20'den fazla olması ile konur. Mide ve duedonumda eozinofili yoktur. Tedavide öncelikle elementer diyet verilir, kortikosteroidler diyetle alternatifir. Komplikasyon olarak striktür görülebilir. Ayrıca aerosol flutikasonun yutulmasının belirtileri düzelttiği bildirilmiştir. Lökotrien reseptör antagonistisi olan montelukast özellikle tekrarlayan eozinofilik özofajiti olanlarda sistemik kortikosteroid ihtiyacını azaltabilir. Ayrıca anti IL-5, kromolin Na da denenebilir. Striktürler endoskopik dilatasyona iyi yanıt verir (1, 2, 5, 11, 30, 33).

### **TANI**

İyi bir hikaye, fizik inceleme, diyet günlüğü, diyet eliminasyonu, cilt prik testi, RAST ile spesifik IgE, besin uyan testleri gibi testler ile tanıya gidilebilir (1).

#### **1. Cilt prik testi**

IgE aracılı besin alerjisinin tanısında önemlidir. Antijen olarak doğal alerjen ya da yapay ekstrakt



kullanılır. Çiltte 3 mm.nin üzerinde yanıt oluşumu anlamlıdır. Doğal allerjen kullanımının avantajı gerçeğe daha yakın cevap alınması olup, ekstrakt kullanımında görülen dozun yetersiz kalması, anti-jenitenin bozulması gibi olasılıklar yoktur. Yanlış pozitiflik % 30, özgüllüğü % 50, duyarlılık % 95'in üzerindedir yani test negatif ise IgE aracılı bir duyarlanma olmadığını destekler. 1 yaşın altında güvenilirliği sınırlıdır (1, 34).

Yapay ekstrakt ile, açık gıda verilmesi ile plasebonun karşılaştırması ile yapılan bir çalışmada inek sütü ve yer fıstığı allerjisi için 8 mm, tavuk yumurtası allerjisi için 7 mm, 2 yaşın altındaki çocuklarda inek sütü için 6.5 mm, yumurta için 4 mm. reaksiyon görülmesinin % 100 duyarlı olduğu belirlenmiştir. Gerçek antijen kullanılarak yapılan diğer bir çalışma da ise inek sütü ve yumurta için anlamlı değerler 13 mm. olduğu bildirilmiştir (34). Ancak çift kör plasebo kontrollü besin uyanı ile birlikte yapılan başka bir çalışmada tavuk yumurtası için 17.8 mm, inek sütü için 17.3 mm.nin anlamlı olduğu bildirilmiştir. Soya ve buğday için kesin sınırlar henüz bilinmemektedir. Cilt prik testi inek sütü ve yumurta allerjisinde özgül IgE ölçümünden daha duyarlıdır (35, 36) .

## 2. Serum spesifik IgE

IgE aracılı gıda allerjisinde önemlidir. Yer fıstığı, inek sütü, yumurta, balık allerjilerinde tanısal değerleri yaşa ve topluma göre değişmektedir. Düzeylemelerinin takibi tolerans gelişimini izlemede kullanılabilir. Cilt testleri kadar güvenilir değildirler. Özgüllük % 49-% 95'dir ama duyarlılıklar düşüktür, özellikle fındık, yumurta ve süt allerjisinde yanlış negatif sonuç alınabilir Sonucun negatif olması gıda allerjisini ekarte ettirmez. Yanlış pozitiflik daha önemli bir sorundur (1, 18, 34-37).

Özgül IgE/Total IgE oranının, süt, yumurta, tavuk, buğday, soya allerjisinde önemi saptanmamıştır (34).

Hastanın ciddi egzeması veya persistan dermografizm varsa ya da H<sub>1</sub> bloker kullanıyorsa özgül IgE çalışılması yararlıdır (1).

## 3. Besin uyan testleri

1. Açık besin uyan testi: En az zaman alan testtir.
2. Tek kör ağızdan besin uyan testi.
3. Çift kör plasebo kontrollü besin uyan testi.

Çift kör plasebo kontrollü besin uyan testi tanı için altın standarttır. Onay alınmalıdır. Esas endikasyon

nu allerjinin düzeldiğinin gösterilmesidir. Ancak semptomatik gıda allerjisini kanıtlamak için de yapılmaktadır. Yanlış pozitiflik-negatiflik (% 1-2), anafilaksi riski, doz sınırlaması olması, deneyimli bir kişi tarafından yapılması gerekliliği, zaman alması, öncesindeki 7 gün verilecek gıdayı almaması, 3 gün öncesinden H<sub>1</sub> blokerlerin kesilmesi, sistemik steroidlerin 4-8 hafta önceden, inhale steroidlerin ve Na kromogliomatin 12 saat öncesinden kesilmesi gibi bir çok dezavantajı vardır (1, 34-37).

## 4. Atopi yama testi

Atopik dermatitte yama testi ve besine özgül IgE pozitif ise çift kör plasebo kontrollü besin uyanı testinin gereksiz olduğu bildirilmiştir. Buğday, inek sütü, yumurta allerjisinde güvenilirliği tartışılmaktadır. Cilt prik testi veya besine özgül IgE ile belirlemeyen besin allerjisini göstermez. Kapama süresinin test sonucuna etkisi de tartışmalıdır (1, 11, 34).

## 5. Allerjen uyan testleri

IgE aracılı reaksiyonlarda tanı için inceleme sırasında genellikle allerjik mekanizmaların tamamı kaybolmuştur. Bu nedenle uyan testlerinin kullanımı yararlı olabilir. Arslan ve ark. besin aşırı duyarlılığı olan kişilere, nazoduedonal tüple proksimal incele barsağa allerjen verilmesini takiben ultrason ile duedonumda duvar kalınlaşması ve çapında artış değerlendirmiş ve ultrasonografik bulguların test sırasında görülen belirtilerin şiddeti ve hem çift kör plasebo kontrollü besin uyan testi hem de cilt prik testi sonuçları ile uyumlu bulmuştur (38). Başka bir çalışmada yapılan kolonoskopik allerjen uyan testi ile çekum mukozasındaki reaksiyon değerlendirilmiş ve benzer sonuçlar alınmıştır (39).

## 6. Diğer testler

1. Kanda ve dışkıda eozinofil sayımı özgül değildir.
2. Gıda spesifik IgG ve IgG4 ölçümü: Normalde yenilen gıdalara karşı özgül IgG ve IgG4 oluşur. İnek sütü allerjisi olanlarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek besine özgül IgG düzeyleri saptanmış, bunun da artmış barsak geçirgenliğine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Tanı amaçlı kullanmanın bir yarar saptanmamıştır.
3. Bazofilde CD63 ölçümü: İnvitro ortamda bazofilde CD63 ölçülür,
4. Barsak sekresyonlarında eozinofilik inflamasyonun gösterilmesi: Sebebi açıklamaz.
5. Dışkıda eozinofil aktivasyon belirleyicileri: Eozin-

nofil peroksidaz/eozinofil kaynaklı nörotoksin, eozinofil katyonik protein ve myeloperoksidaz olgularının sadece % 30'unda saptanmıştır.

Bunların hiçbiri tanıda yararlı değildir, kullanımı gereksizdir (5, 34). Sonuç olarak besin allerjisi tanısında 3 basamak vardır. Hastanın öyküsünden allerji olasılığını düşünmek, cilt veya laboratuvar testleri ile allerjini belirlemek pratikte yeterli olsa da, uyan testi ile ya da uzun bir süre besin eliminasyonu ile tanının kesinleştirilmesi de önerilmektedir (37, 40).

## TEDAVİ

Besin allerjisinde tedavinin temeli etken besinin eliminasyonudur. Hastalar duyarlı oldukları besinlerin bulunabileceği tüketim maddeleri hakkında bilgilendirilmelidir, bu özellikle eser miktarlarda bile ciddi reaksiyonlara yol açabileceği için yer fıstığı allerjisinde çok önemlidir. Örneğin fıstık yağı soslarda kullanılabilir ve bunun gibi farklı tüketim maddelerinde gizli allerjenler olabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca farklı besinler için aynı mutfak gereçlerinin kullanımı da bulaşca yol açar. Oluşabilecek çapraz reaksiyonlar hakkında da bilgilendirilmelidir (1-3, 5, 11, 41).

### Eliminasyon diyetleri 3 tiptir (5):

**1. Besin özgül eliminasyon diyeti:** Belirtiye yol açan bir ya da birkaç besinin diyetten çıkarılmasıdır. Akut reaksiyonlarda, IgE aracılı besin allerjilerinde ya da düşünülen şüpheli besin varsa yararlıdır.

**2. Oligoantijenik diyet:** Bir grup besin dışında diğerleri yasaktır. Tad olarak daha kabul edilebilir bir diyettir, ayrıca besinsel gereksinim yönünden dengeli bir diyettir, ancak diyeti alırken belirtilerin düzelmemesi durumunda, diyetteki hangi besine bağlı olduğunun cevabı zordur.

**3. Elementel diyet:** Aminoasit bazlı formula kullanımıdır. Bebeklik döneminden sonra hastaların bu diyete uyum sağlaması zordur. Özellikle eozinofilik gastroenterit gibi çok sayıda besine allerjisi olanlarda gereklidir. Gerekirse nazogastrik ile verilir.

Allerji gelişen bebekler eğer sadece anne sütü alıyorsa, anne besin eliminasyonuna alınır. Anne diyete uyamıyorsa ya da allerjen ortadan kaldıramıyorsa (sebebi bulunamadıysa) mamaya geçilebilir. Tam hidrolize mamalar ya da aminoasit maddeleri verilir (2, 5).

Hasta diyetine uyamıyorsa ya da allerjen belirlenmiyorsa mast hücre stabilizatörü olan disodyum kromoglikat verilebilir, ancak kullanımı sınırlıdır. Daha ciddi olgularda steroid verilebilir. Eozinofilik özofajitte topikal steroid yararlı olabilir (5, 11, 33).

Anafilaksi geçiren olgular yanlarında epinefrin kalemini taşımaları, küçük çocuklarda aileye, büyük çocuklarda ise hem kendine hem de aileye allerjenle karşılaşıldığında ortaya çıkabilecek belirtiler, epinefrin kaleminin hemen uygulanması ve en yakın sağlık merkezine gitmesi gerektiği öğretilmelidir (5, 11, 42).

**Probiyotikler:** Lokal veya sistemik allerjik inflamasyonda; intestinal geçirgenliğin düzenlenmesinde ve barsak mikrobiyotasının sağlanmasında, barsak immunolojik bariyer fonksiyonunun düzeltilmesinde etkili olup, intestinal inflamatuvar yanıtı azaltan proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunu azaltırlar (43).

Besin allerjisinde subkutan allerjen immunoterapinin etkili olmadığı, oral desensitizasyon protokolleri ile özellikle inek sütü allerjisinde başarı sağlandığı bildirilmiştir (5, 9, 44).

Anti IgE aşılması şeklinde mast hücre ve bazofil üzerindeki IgE'lerin bağlanması fıstık allerjisinde başarıyla kullanılmıştır (5, 44).

Plazmid DNA bazlı veya DNA'nı oligodeoksinükleotid immunstimulatör dizinleri ile DNA aşılması da denilen DNA bazlı immunoterapilerle antijenin direkt barsağa yönlendirilmesi amaçlanmıştır ve halen hayvanlar üzerinde çalışılmaktadır. Ayrıca deneysel olarak IL-4, IL-5 gibi TH2 sitokinlerini antigonize etme çalışmaları, IL-12 ve IFN- $\gamma$  gibi TH1 sitokinlerinin uygulanması gibi yöntemler üzerinde çalışılmaktadır (5, 44).

## KORUNMA

En az 4-6 ay sadece anne sütü ile beslenme, 4-6 aylık olana kadar başta yumurta, fındık, balık gibi katı gıdaların başlamama, inek sütü vermeme, ve riskli bebeklere mama verilecekse sadece hidrolize ya da amino asit bazlı mama verilmesi önerilir. Kısmen hidrolize mama, soya bazlı mama veya koyun-keçi süt ürünleri verilmesi önerilmez. Riskli bebeklerin anneleri fındık, fıstık, ceviz, badem gibi allerjenleri yememeli ve hatta yumurta, inek sütü, balık gibi besinleri de diyetinden çıkarmasının yararlı olabileceği söylenmelidir. Yüksek riskli bebeklere 1 yaşına kadar süt ve ürünleri, 2 yaşına kadar yumurta, 3 yaşına kadar balık, fıstık ve fındık verilmemelidir (5, 45).

Atopik annelere hamilelikte ve emzirmeleri sırasında çocuklarında besin alerjisi insidansını azaltmak için hipoaerjenik diyet önerilmektedir, ancak bu konuda bir fikir birliği yoktur, hamilelikte diyet eliminasyonunun etkili olmadığını gösteren yayınlar da vardır (5, 46).

Hamilelere doğumdan önceki 4 hafta ve emzirdiği 3 ay boyunca *Lactobacillus GG* (*Lactobacillus Rhamnosus* da denir) veya plasebo verilmiş, plasebo grubunda % 47 oranında, probiyotik alanlarda % 15 oranında anlamlı olarak azalmış oranda allerjik egzema görülmüş. Benzer bir çalışmada da atopik dermatit şiddetinin azaldığı tespit edilmiştir (5, 46).

## KAYNAKLAR

1. Spergel JM, Pawlowski NA. Food allergy mechanisms, diagnosis and management in children. *Pediatr Clin N Am* 2002; 49: 73-96.
2. American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disease. *Gastroenterol* 2001; 120: 1026-40.
3. Bischoff S, Crowe SE. Food allergy and the gastrointestinal tract. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 156-61.
4. Burks W, Helm R, Stanley S, et al. Food allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 243-8.
5. Bischoff S, Crowe SE. Gastrointestinal food allergy new insights into pathophysiology and clinical perspectives. *Gastroenterol* 2005; 128: 1089-113.
6. Beyer K, Teuber S. The mechanism of food allergy what do we know today? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 197-99.
7. Teitelbaum J, Walker WA. The development of mucosal immunity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1273-8.
8. Heyman M. Gut barrier dysfunction in food allergy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1279-85.
9. Ko J, Mayer L. Oral tolerance lessons on the treatment of food allergy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1299-303.
10. Brandtzaeg P. Current Understanding of gastrointestinal immunoregulation and its relation to food allergy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002; 964: 13-45.
11. Heine RG. Pathophysiology, diagnosis and treatment of food protein induced gastrointestinal disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 221-9.
12. Chin JJC. Revisiting the hygiene hypothesis in gastrointestinal allergy. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 18: 705-10.
13. Björkstén B. Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005, 5: 249-253.
14. Crespo JF, Rodriguez J. Food allergy in adulthood. *Allergy* 2003; 58: 98-113.
15. Breiteneder H, Ebner C. Atopic allergens of plant foods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:261-7.
16. Ree R. Clinical importance of cross reactivity in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 235-40.
17. Heine RG, Elsayed S, Hosking CS, Hill D. Cow's milk allergy in infancy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 217-25.
18. Magazzu G, Scoglio R. Gastrointestinal manifestations of cow' milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 65-8.
19. Martins P, Borrego LM, Pires G, et al. Sheep and goat's milk allergy- a case study. *Allergy* 2005; 60: 129-30.
20. Etselle F, Simons R. Peanut allergy recent advances. *Pediatr Research* 2003; 54: 291-2.
21. Ree-Kim L, Lehrer SB. Seafood allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 231-4.
22. Welt K, Ott S, Thalmann M, et al. Anaphylaxis after the ingestion of lamb meat. *Allergy* 2005; 60: 545.
23. Benito RP, Alvarez-Lovel MC, Martinez-Cocera C, et al. Allergy to meat. *Allergy* 2002; 57: 858-9.
24. Fiocchi A, Restani P, Bouygue RG, et al. Beef allergy in adults and children. *Allergy* 2005; 60: 126.
25. Orhan F, Sekerel B. Beef allergy a review of 12 cases. *Allergy* 2003; 58: 127-31.
26. Martelli A, Chiara A, Corvo M, et al. Beef allergy in children with cow's milk allergy, cow's milk allergy in children with beef allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 38-43.
27. Fiocchi A, Restani P, Riva E. Beef allergy in children. *Nutrition* 2000; 16: 454-7.
28. Fuentes MM, Palacios R, Garces MM, et al. Isolation and characterisation of heat resistant beef allergen myoglobin. *Allergy* 2004; 59: 327-331.
29. Mari A, Ballmer-Weber BK, Vieths S. The oral allergy syndrome improved diagnostic and treatment methods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 267-73.
30. Murch SH. Clinical manifestations of food allergy the old and the new. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1287-91.
31. Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 379-85.
32. Clark S, Camargo CA. Emergency management of food allergy systems perspective. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 293-8.33. Liacouras CA, Ruchelli E. Eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Paediatr* 2004; 16: 560-6.

- 
34. Beyer K, Teuber SS. Food allergy diagnostics scientific and unproven procedures. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 261-6.
  35. Verstege A, Mehl A, Rolinck Werninghaus C, et al. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1220-6.
  36. Ewan PW, Clark AT. IgE mediated food allergy when is food challenge needed? *Arch Dis Child* 2005; 90: 555-6.
  37. Roberts S. Challenging times for food allergy tests. *Arch Dis Child* 2005; 90: 565-6.
  38. Arslan G, Silja HO, Lind R, et al. Response to intestinal provocation monitored by transabdominal ultrasound in patients with food hypersensitivity. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 386-94.
  39. Bischoff SC, Mayer J, Meier PN, et al. Clinical significance of the colonoscopic allergen provocation test. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 348-51.
  40. Moneret-Vautrin DA. Gastrointestinal allergy in adults. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1293-7.
  41. Hefle SL. Hidden food allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 269-71.
  42. Kim JS, Sinacore JM, Pongracic JA. Parenteral use of EpiPen for children with food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 164-8.
  43. Giudice MM, Luca MG. The role of probiotics in the clinical management of food allergy and atopic dermatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 84-5.
  44. Li X, Sampson HA. Novel approaches for the treatment of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 273-8.
  45. Sicherer SH. The impact of maternal diets during breastfeeding on the prevention of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 207-10.
  46. Vanderhoof JA, Young RJ. Allergic disorders of the gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4: 553-6.