

Gastrointestinal Gıda Allerjisi

Gülen ARSLAN LIED

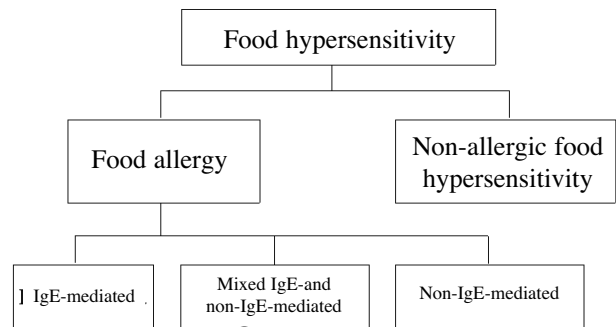
Gastroenteroloji Ana Bilim Dalı, Haukeland Üniversite Hastanesi, Bergen Üniversitesi, Bergen, Norveç

Gıda allerjisi özellikle Batı toplumlarında giderek artan bir problem. İskandinav ülkelerinden biri olan Norveç'te ortalama her dört kişiden biri, bir veya birden fazla gıdaya karşı alerjik olduğunu bildirmektedir. Karın ağrısı, bulantı, kusma, gaz, ishal, eklem ağrıları, kaşıntı, döküntü.. vs. gibi yaşadıkları bir takım sağlık problemlerinin yedikleri gıdaya bağlı olarak geliştiğini ifade etmektedirler. Bu kişiler doktora veya sağlık personeline bu şikayetlere neden olan kesin bir gıda ile başvururlar ve onlara göre bütün bu şikayetlerin sorumlusu bu gıda maddesidir. Örneğin ilk konsültasyonda şikayetlerini soran doktora problemlerini tanımlarken "ben bazı gıda maddelerine karşı alerjik olabilir miyim?" diye sorarlar. "Sütü tolere edemiyorum" veya yumurta, fındık, balık vs. Çoğu zaman bu liste daha uzun ve komplike olabilir.

Hastaların çoğunda bu şikayetler kronikleşip önemli derecede çalışmamaya ve toplumdan kendini geri çekmeye neden olabiliyor (sosyal izolasyon) (1). Ayrıca hastaların çoğu yıllarca aslında gereksiz bir çok gıda maddesine karşı diyet ile yaşıyor. Araştırmalar gösteriyor ki toplumların yaklaşık % 25'i gıdaya karşı reaksiyon gösterdiklerini öne sürerken, gerçek tanı konulmuş gıda allerjisi olan hastaların oranı 4 yaş altındaki çocuklarda % 10-12 ve yetişkinlerde ise sadece % 1-2 (2). Bu yüzden bu hastaları gerçek anlamda bir sağlık problemi olarak ele almak, yakından incelemek, neden-sonuç ilişkisini ortaya koymak ve gerçek gıda allerjisini diğerlerinden ayırmak çok önemli.

ADLANDIRMA

Bugüne kadar gıdaya karşı duyarlılığı tanımlamak için bir çok terim kullanılmıştır. 1995 yılında European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)'nin yayınladığı bildiri ile "adverse reactions to food" terimi gıda allerjisi ve gıda intoleransını da içererek gıdaya karşı tüm duyarlılık reaksiyonlarını ortaya koymada kullanılan bir terim iken, 2001 de yayınlanan yeni bir bildiri ile bu terim "food hypersensitivity" olarak ifade edildi (3-5). "Food hypersensitivity" terimi gıdaya karşı gelişen tüm reaksiyonları kapsamak üzere kullanılmaktadır (Şekil 1). Eğer bu reaksiyonlar immunolojik mekanizmalar ile geliyorsa gıda allerjisi (food allergy) ve immunolojik olmayan mekanizmalar ile geliyorsa alerjik olmayan gıda reaksiyonları "non-allergic food hypersensitivity" olarak başlıca iki gruba ayrılmaktadır. Gıda allerjisi ise üç şekilde ortaya çıkabilir; IgE aracılığı ile, IgE aracılı-



Şekil 1. Gıda allerjisinin isimlendirilmesi (Arslan et al. Digestion 2004; 70: 26-35)

ği olmadan (non-IgE) veya her ikisinin karışımı (IgE/non-IgE) şeklinde (6). Lokal intestinal reaksiyonlarda non-IgE reaksiyonları içerisinde gelişebilir.

Daha önceleri gıda intoleransı olarak adlandırılan "Non-allergic food hypersensitivity", immunolojik olmayan mekanizmalar ile gelişir ve nedenleri başlıca iki gruba ayrılır (7).

İntrensek faktörler: Enzim eksiklikleri (laktaz eksikliği ve fenilketonüri), maligniteler ve psikolojik faktörler.

Ekstresek faktörler: İnfeksiyonlar (bakteri, virus ve parazitler), gıda katkı maddeleri (monosodyum glutamat, aspartam, sülfatlar ve nitratlar) ve farmakolojik faktörler (alkol, kafein, histamin, tiramin ve serotonin).

ARAŞTIRMA PROJESİ

2001 yılında Haukeland Üniversite Hastanesinde bölümler arası işbirliğine dayalı olarak bir proje kuruldu. Amaç;

1. Gıda maddesine bağlı olarak gastrointestinal şikayetler ile başvuran hastaları daha yakından allerjik, gastroenterolojik, diyet ve psikolojik yönden incelemek, neden-sonuç ilişkisini ortaya koyabilmek.

2. Yeni objektif tanı metodları geliştirmek.

a. Endosonografi ve 2- boyutlu abdominal ultrason ile yeni provokasyon testleri.

b. Allerji ve infeksiyon parametrelerinin barsak sıvısından (gut lavage fluid) ölçülmesi.

3. Tedavi olanakları sunup, bu hastaları izlemek.

52 hasta standart araştırma projesine katıldı. Bu hastalar genelde bu şikayetler ile önce kendi aile hekimlerine başvurup daha sonra araştırma için hastaneye sevk edilen bir grubu oluşturmaktalar ve her zaman içinde suçladıkları bir veya birden fazla gıda maddesi bulunmaktadır.

İlk konsültasyon allerji bölümünde allerji uzmanı tarafından başlatılıp daha sonra sırası ile diyet uzmanı, gastroenterolog ve psikiyatrist tarafından devam ediliyor. Tüm konsültasyonların sonucunda uzmanlar ve diyetisyen biraraya gelerek sonuçları tartışıp ortak bir karara varıyorlar. Araştırma zaman alıcı ve hastanın bir çok kez hastaneye gelmesini gerektirdiğinden dolayı öncelikle Bergen ve çevresinde oturan hastalar tercih edildi.

Allerji yönünden inceleme: Bu bölüm hastadan detaylı anamnez almak ve fizik muayene ile başlıyor. Detaylı anamnez hastanın atopik olup olmadığını (allerjik astma, rinit, konjunktivit, anafilaksi vs), ailesel allerji öyküsü, hangi allerjene karşı allerjik olduğunu, semptomların gıdayı aldıktan ne kadar süre sonra ortaya çıktığı ve ne kadar sürdüğü, hangi semptomların olduğunu içermekte. Daha sonra kan testi yapılıp, özellikle serum total-IgE ve gıda/inhalasyon allerjenlerine karşı spesifik olan spesifik-IgE düzeyleri (ImmunoCAP FEIA system, Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Sweden) ölçülüyor. Bunu deri prik testi "skin prick test" takip ediyor ve bu işlem standard 7 gıda ve 8 inhalasyon allerjeni ile yapılıyor. Bunlar sırası ile gıda allerjenleri olarak: süt, yumurta, un, fındık, soya, balık ve deniz ürünleri. İnhalasyon allerjenleri olarak ise polen, timothy, kedi, köpek, at, *Dermatophagoides pteronyssinus* ve *Cladosporium herbarum*. Deri prik testlerinde histamin kontrol olarak kullanılıyor.

Diyet açısından inceleme: Daha sonraki basamakta hasta diyetisyen tarafından kabul ediliyor. Öncelikle hastanın normal günlük tükettiği diyet kayıt ediliyor (Baseline diet registration). Hangi gıda maddesi hastanın gastrointestinal semptomlarından sorumlu ise, bu gıda maddesi diyetten çıkartılıyor (Elimination diet). Bu işlem genelde 1-6 hafta arasında sürmekte ve sonuçta hastanın semptomlarında bir gerileme yoksa gıda yerine başka nedenler araştırılmalı. Eğer semptomlarda bir gerileme mevcut ise bir adım daha ileriye giderek provokasyon testleri ile diyetten elimine edilen gıda maddelerinden hangisinin bu şikayetlere neden olduğu bulunmaya çalışılmaktadır.

Provokasyon testleri üç şekilde uygulanabilir; open, single-blind veya double-blind food-challenge provocation test (DBPCFC). Bütün testlerde şüphelenilen gıda maddesi giderek artan dozlarda hastaya veriliyor ve oluşabilecek semptomlar izleniyor. Herhangi olası gelişebilecek anafilaktik reaksiyonlara karşı daima provokasyondan önce hastada damar yolu açılıyor ve antihistamin, adrenalin ve kortikosteroid gibi gerekli ilaçlar hazır bulunduruluyor.

DBPCFC, uzun yıllar intestinal gıda allerjisinin tanısında "altın yöntem" olarak bilinmektedir. 1990 ile 2000 yılları arasında yapılan çalışmalara baktığımız zaman bu açıkça ifade edilmekte iken, 2000 yılından sonraki yayınlarda DBPCFC nin aslında tanıda % 100 güvenilir olmadığı şeklinde ifadeler kullanılmaya başlandı. Son yıllarda bu testin kul-

lanımının azalması (önemini yitmesinin) nedenleri arasında;

a. DBPCFC nin değerlendirilmesinin objektif olmayan (kann ağnsı, gaz, bulantı..vb gibi) subjektif semptomlara dayanması.

b. Testin ağır ve zaman alıcı bir yöntem olması: en az birer gün ara ile farklı günlerde 5 kez tekrarlanmalı. Bu da hastanın çok kez sık aralıklar ile hastaneye gelmesi anlamına geliyor ki bu her zaman hasta için kolay olmayabiliyor.

Gastroenterolojik yönden inceleme: Bu aşamada hastalar gastroenterolojik açıdan detaylı olarak inceleniyorlar. Öncelikle amaç bu intestinal şikayetlere neden olabilecek mide ve bağırsağın organik nedenlerini (inflamatuvar barsak hastalıkları, Çölyak hastalığı, Laktoz intoleransı, parazit infeksiyonları) ekarte etmek. Bunun için laktoz intolerans testi yapıldı (50 mg Dextrose yükleme testi), 3 farklı günlerde feçes (dışkı) örnekleri alındı. Gastroskopi ile antrum ve duodenumdan biopsi alınıp sırası ile *Helicobacter pylori* ve Çölyak hastalığı ekarte edildi. Ayrıca kan testlerinden antigliadin ve endomysium antikorları ölçüldü. Gastroskopi esnasında nasoduodenal sonda (Freka[®], Feeding Tube, Fresenius Kabi, GmbH, Germany, outer diameter 2.8 mm) endoskopi eşliğinde duodenuma yerleştiriliyor. Daha sonra içerisinde 50 µCi of ⁵¹Cr-labelled ethylenediaminetetraacetic acid (⁵¹CrEDTA, Amersham international, Amersham, England) içeren 2 litre izotonik polyethylene glycol solüsyonu (PEG, MW 3350, Laxabon[®], Tika, Sweden) bir peristaltik pompa (Watson Marlow 505S/RL, Falmouth, England) aracılığı ile 40 dakikada sondadan ince barsak içerisine verildikten sonra barsak sıvısı toplanmaya başlanılıyor. Bu işlem "barsak fonksiyon testi" olarak bilinmekte ve barsak sıvısından çeşitli parametreler ölçülmektedir. Bizim hastalarımızda ise histamin, tryptase, calprotectin ve eosinophilic cationic protein (ECP) düzeyi barsak sıvısından ölçüldü (8). Ayrıca idrar 5 saat süreyle toplanıp gamma counter (Wallac, 1282 Compugamma Counter, Norway) ile analiz edildi. ⁵¹CrEDTA nin idrar ile atılım miktarı direkt olarak barsağın geçirgenliğini (intestinal permeability) göstermektedir. Bu araştırma projesinde yeni provokasyon testlerine başvuruldu. Bunlardan birisi endosonografi ve diğeri ise transabdominal ultrasonografi ile yapıldı (9, 10). Amaç intestinal mukozayı allergen ile provoke ettikten sonra ortaya çıkabilecek mukozal değişiklikleri (mukoza kalınlığında artış, peristaltizm ve barsak sıvısındaki artışı) ve hastanın eş zamanlı ortaya çıkabilecek şikayetlerini kayıt etmek. 10 ml allergen

(hangi gıda allergeni kullanılacağı hastanın deri testi ve spesifik-IgE testi sonucuna bağlı olarak seçildi) nasoduodenal sonda ile direkt olarak duodenuma verildi. Allergenden önce basal değerlere sahip olmak için sonografi ile mukosa kalınlığı ölçüldü ve sonografik ölçümler 5, 10, 20, 30 ve 60 dakika sonra tekrarlandı. İlaveten aynı zaman ölçümlerinde hastanın gastrointestinal şikayetleri (kann ağnsı, bulantı, flatulans, şişkinlik ve ishal) de kayıt edildi.

Anket ve röportaj: Bu programda hastalar ayrıca iki soru şeması (anket) dolduruyorlar. Biri bu hastaların yaşam kalitesini değerlendirmeye yönelik olan "Nepean Dyspepsia Index (NDI)" ve diğeri ise onların subjektif (organik nedeni bulunmayan) sağlık problemlerini değerlendiren "Subjective Health Complaint Inventory (SHCI)". NDI, 10 soru ve 5 alt gruptan oluşmakta; gerginlik/stres, günlük aktivitenin engellenmesi, çalışmak/okumak, yiyecek/içecek ve bilgi/kontrol (11). SHCI, 29 soru ve 5 alt gruptan oluşmakta; kas-iskelet ağrıları, (baş ağnsı, boyun ağnsı, omuz, kol, sırt, bel ve bacak ağnsı, migren) gastrointestinal şikayetler (mide ağnsı, ishal, kabızlık, reflü şikayetleri, gaz problemleri/flatulans), nörolojik şikayetler (yorgunluk, uyku problemleri, depresyon, mutsuzluk, sıkıntı, baş dönmesi, flushing, kalp çarpıntısı), allerji (allerji, astma, solunum güçlüğü, egzema) ve flu (soğuk algınlığı, öksürük) (12).

Psikolojik yönden değerlendirme: Bu programın sonunda bütün bu test ve muayenelerin sonucunda hastaların şikayetlerini açıklayabilecek allerji veya organik bir neden bulunamayan ve anket/röportaj sonucu psikolojik nedenlerin ağır bastığı hastalar psikiyatrist tarafından konsülte edilmektedir.

SONUÇLAR

Araştırma Projesinin sonuçları gösterdi ki;

1. Bu hastaların yaşam kaliteleri genel toplumdan seçilen kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman anlamlı derecede düşük ve birçok tanımlanamayan subjektif sağlık problemleri ile karşı karşıyalar (11-13). Subjektif sağlık şikayetleri organik hastalık bulguları ile açıklanamayan şikayetler olup, bu tip rahatsızlıklar sağlık sektörüne hasta raporlarında artma ve çalışma kapasitesinde azalma gibi önemli derecede yük oluşturmaktalar. Bizim hastalarda iki anket sonucu görülen en fazla şikayetler sırası ile yorgunluk (% 93), kann şişkinliği (% 87), baş ağnsı (85 %), ishal (% 83) ve bel ağrıları (% 70).

2. 52 hastadan sadece 4 ünde gerçek intestinal gıda allerjisi DBPCFC ile doğrulandı. Bunlardan birinde beyaz un ile yapılan deri prik testi ve spesifik-IgE pozitif idi ve bu kişideki allerjik reaksiyon IgE-aracılığı ile gelişen gıda allerjisi idi "IgE-mediated food allergy". Diğer 3 kişide ise hem deri testi hem de spesifik-IgE negatif, fakat DBPCFC pozitif idi (2 kişi yumurta, bir kişi hem un hemde mayaya karşı). Bu hastalardaki duyarlılık reaksiyonu ya "non-IgE-mediated food allergy" veya "non-allergic food hypersensitivity". Her ikisinin özelliği de aynı gıda maddesi ile yapılan DBPCFC'nin pozitif, fakat deri testi ve spesifik-IgE nin negatif olması. Şu an macedesef elimizde ikisini birbirinden ayırabilecek bir test yok. Hastaların % 85 inde fonksiyonel mide-barsak hastalıkları, özellikle irritabl barsak sendromu (Rome-II kriterleri) tespit edildi (8).

3. Süt hastalar tarafından en çok suçlanan ve onların gastrointestinal şikayetlerine neden olan gıda maddesi idi ve ishal en sık görülen semptomdu. Deri prik testlerinde en çok pozitiflik beyaz un ve fındık ile idi. barsak sıvısında yapılan analizlerde sadece ECP seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman anlamlı derecede yüksek idi. ECP ve histamin seviyesi, DBPCFC in pozitif olduğu 4 hastanın hepsinde de yüksekti. Feçes calprotectin ve barsak geçirgenliği (intestinal permeability) 3 hasta dışında tüm hastalarda normal idi (8). Bu 3 hasta içinde geçirgenlik ve calprotectin artışına neden olabilecek herhangi bir organik neden bulunamadı. Böylece barsak geçirgenliği ve infeksiyon-allerji parametrelerinin barsak sıvısında ölçümü gıda allerjisinin tanısı yönünde herhangi bir yarar sağlamadı, fakat ECP ve histamin ile ileriye yönelik çalışmalar umut verici. Normal calprotectin ve barsak geçirgenlik değerleri de bu hastalarda organik bir neden olmadığını doğrulamaktadır.

4. Endosonografi (9) ve ultrason (10) ile yapılan yeni intestinal provokasyon testleri DBPCFC ile yapıldan daha fazla hastada pozitif sonuç verdi. Bunlar; mukoza kalınlığında artış ve intestinal lümeninde (luminal) sıvı artışı. Şüphelenilen allerjen nasoduodenal sonda ile direkt olarak duodenuma verildi. Sonografik değişiklikler (duodenum ve jejunum mukoza-duvar kalınlığı ve genişliği, ince barsağın peristaltik aktivitesi ve lümenal sıvı) provokasyon öncesi ve 1 saat süre ile provokasyon esnasında ultrason ile kayıt edildi. Aynı zamanda gastrointestinal semptomlar VAS (Visual Analogue Scale) skor sistemi ile kayıt edilip değerlendirildi. Pozitif sonografik değişiklikler 32 hastadan 14'ünde (% 44) görüldü. Sonografi sonuçları anlamlı dere-

cede deri testi sonuçları ($p=0.008$) ve DBPCFC ($p=0.03$) ile ilişkili idi. Provokasyonun ortaya çıkarıldığı semptomların derecesi anlamlı derecede intestinal duvar (mukoza) kalınlığı ile orantılı idi. Fakat bu yeni metodun sensitivitesi ve spesifitesi henüz bilinmemekte olup buna yönelik çalışmalarımız halen sürmektedir. Sonuç olarak söyleyebiliriz ki, proksimal ince bağırsağa yapılan direkt provokasyonun yarattığı mukozal değişiklikler ultrason ile görüntülenebilir. Mukoza kalınlığında artış ve barsak lümeni içerisine sıvı geçişi ve sıvı miktarındaki artış mast hücrelerinden histamin salınımının gerçekleştiğini göstermektedir. Bu yeni test bu tip hastaların değerlendirilmesinde umut verici sonuçlar ortaya koymuş olup, ileriki çalışmalar bu metodun geçerliliğini ve klinikteki yararlılığını ortaya koymak yönünde olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Leynaert B, Soussan D. Monitoring the quality-of-life in allergic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 177-83.
2. O'Leary PF, Shanahan F. Food allergies. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4: 373-82.
3. Brandtzaeg P. Mechanisms of gastrointestinal reactions to food. *Environ Toxicol Pharmacol* 1997;4:9-24.
4. Ortolani C, Vighi G. Definition of adverse reactions to food. *Allergy* 1995; 50: 8-13.
5. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Komen C, Dreborg S, Haataela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, Van Cauwenberge P, Hage-Hamsten M, Wuthrich B. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-24.
6. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Murphy R, Wood RA, Sampson HA. Symposium: Pediatric food allergy. *Pediatrics* 2004; 111: 1591-94.
7. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 717-28.
8. Arslan G, Kahrs GE, Lind R, Frøyland L, Florvaag E, Berstad A. Patients with subjective food hypersensitivity: The value of analysing intestinal permeability and inflammation markers in gut lavage fluid. *Digestion* 2004; 70: 26-35.
9. Arslan G, Ødegaard S, Elsayed S, Florvaag E, Berstad A. Food allergy and intolerance: response to intestinal provocation monitored by endosonography. *European J Ultrasound* 2002; 15: 29-36.
10. Arslan G, Gilja OH, Lind R, Florvaag E, Berstad A. Response to intestinal provocation monitored by transabdominal ultrasound in patients with food hypersensitivity. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 386-94.

-
11. Arslan G, Lind R, Olafsson S, Florvaag E, Berstad A. Quality of life in patients with subjective food hypersensitivity: Applicability of the 10-item short form of the Nepean Dyspepsia Index. *Dig Dis Sci* 2004; 49 (4): 680-7.
 12. Lind R, Arslan G, Eriksen HR, Kahrs EG, Haug TT, Florvaag E, Berstad A. Subjective health complaints in patients with subjective food hypersensitivity. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1245-51.
 13. Berstad A, Arslan G, Lind R, Florvaag E. Food hypersensitivity- immunologic (peripheral) or cognitive (central) sensitisation? *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 983-9.