

# Gıda ile Oluşan Gastrointestinal Sistem Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

## Gastrointestinal System Hypersensitivity Reactions Caused By Food: Review

Dr. Nevin UZUNER,<sup>a</sup>  
Dr. Duygu ÖLMEZ,<sup>a</sup>  
Dr. Arzu BABAYİĞİT<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Allerji BD,  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 01.07.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 04.12.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Nevin UZUNER  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Allerji BD, İzmir,  
TÜRKİYE/TURKEY  
nuzuner@deu.edu.tr

**ÖZET** Gastrointestinal belirtilere neden olan gıda reaksiyonları genel popülasyonda sıkça görülmektedir, bununla birlikte bu bireylerin sadece az bir kısmında gıdalara bağlı immünolojik reaksiyonlar sonucu gelişen belirtiler mevcuttur. Çocuklarda erişkinlerden daha sık görülen gıda allerjisi, immün sistemin diyetdeki antijenlere yanıtında bir bozukluktur. Genetik olarak yatkın bireylerde oral toleransın normal gelişimi bozulduğunda ortaya çıkar. Gıdalara bağlı allerjik reaksiyonlar tipik olarak erken çocukluk çağına ortaya çıkar. Gıda allerji spektrumu immünglobulin E (IgE) aracılıklı, IgE aracılıklı olmayan gıda allerjileri olduğu kadar IgE ve IgE aracılıklı olmayan bozuklukların bir arada rol oynadığı mikst tipte ortaya çıkan çok çeşitli klinik tabloları içerir. Gastrointestinal gıda allerjisi olan çoğu hastanın sistemik IgE duyarlılığı bulgusu yoktur ve gıdaya özgün IgE antikorları ve prik "prick" testleri sıklıkla negatiftir. Bu reaksiyonların klinik prezentasyonları; proteinin neden olduğu enterokolit sendromunu, proteinin neden olduğu enteropatiyi ve proteinin neden olduğu proktokoliti olduğu kadar eozinofilik gastroenteriti ve ilişkili hastalıkları da içerir. Gıda allerjisinin tanısı için doğru bir öykü almak önemlidir, ek olarak çok sayıda in vitro ve in vivo ölçümler yapılabilmektedir. Altın standart hâlâ oral provokasyon testi veya gıda ile karşılaştırma testi (challenge testi)'dir. Bu çalışmada, gıda allerjilerinin özellikle de IgE aracılıklı olmayan hastalıkların patofizyolojisi, tanı ve tedavisi hakkındaki güncel anlayış özetlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Gastrointestinal sistem, gıda hipersensitivitesi, çocuk

**ABSTRACT** Adverse reactions to food that result in gastrointestinal symptoms are common in the general population; while only a minority of such individuals have symptoms due to immunologic reactions to foods. Food allergy that affects children more often than adults is a malfunction of the immun system in response to dietary antigens. It develops in genetically predisposed individuals when oral tolerance fails to develop normally. Food allergic reactions typically develop in early childhood. The spectrum of food allergy consists of a variety of different clinical pictures including immunoglobulin E (IgE), and non-IgE food allergy as well as mixed, IgE and non-IgE disorders. Most patients with gastrointestinal food allergy do not have evidence of systemic IgE sensitization, and food-specific IgE antibodies and prick tests are often negative. Clinical presentations of these reactions include protein induced enterocolitis syndrome, protein induced enteropathy and protein induced proctocolitis, as well as eosinophilic gastroenteritis and related disorders. For the diagnosis of food allergy, obtaining a proper history is critical. In addition, several in vitro and in vivo measurements are available. The gold standard is still a standardized oral provocation test or food challenge. In this article, the current understanding of the pathophysiology, diagnosis, and treatment of food allergies especially the IgE independent disorders were summarized.

**Key Words:** Gastrointestinal tract, food hypersensitivity, child

**Türkiye Klinikleri J Pediatr 2009;18(3):214-21**

**G**ıda reaksiyonları, gıdanın alımından sonra oluşan istenmeyen yan etkilerdir. Gıdaların kendilerinin ya da içerdiği katkı maddelerinin, immünolojik ya da immünolojik olmayan mekanizmalarla oluştu-

**TABLO 1:** Gıdalara karşı istenmeyen reaksiyonlar.

Gıda aşırı duyarlılık reaksiyonu
1. Gıda alerjisi (tanımlanmış veya kuvvetle düşünülen immünolojik mekanizma)
a. İmmünglobulin E aracılı gıda alerjisi
b. İmmünglobulin E aracılı olmayan gıda alerjisi
2. Alerjik olmayan gıda aşırı duyarlılık reaksiyonu (immünolojik mekanizma dışlanmış)

rabileceği her türlü anormal tabloyu gıda reaksiyonları başlığı altında toplamak mümkündür.<sup>1,2</sup> İki yaş altındaki 3623 çocuğun katıldığı geniş tabanlı bir çalışmada, gıda reaksiyonlarının %35 gibi çok yüksek bir oranda görüldüğü, olguların 2/3'ünde reaksiyondan meyve, sebze ve inek sütünün sorumlu olduğu bildirilmiştir.<sup>3</sup> Tablo 1'de gıdalara karşı istenmeyen reaksiyonlar görülmektedir.<sup>4</sup>

Gıda alerjisi, gıdalara karşı immünolojik mekanizmalarla gelişen istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasıdır. Gıda allerjileri, çeşitli faktörlere bağlı olarak gıda allerjenlerine oral toleransın oluşmaması veya kaybolması sonucu gelişmektedir.<sup>5</sup> Gıda allerjileri çocuklarda %8, erişkinlerde ise %2 oranında görülmektedir.<sup>6</sup> Çocukluk çağında besin allerji sıklığının artmış olması, genetik yatkınlığı olanlarda gastrointestinal immünolojik ve immünolojik olmayan çeşitli bariyerlerin immatüritesi-ne bağlanmaktadır. Ailede atopik hastalık öyküsü olması, besin antijenlerine intestinal bariyeri bozan immünglobulin (Ig) A eksikliği, malnütrisyon ve gastroenterit gibi hastalıklar besin allerjisi riskinin artmasına yol açan başlıca faktörlerdir.<sup>7</sup> Gıda allerjilerinin büyük kısmı IgE aracılıdır. Hafif deri bulgularından, ağır anafilaktik reaksiyonlara kadar farklılık gösteren deri, gastrointestinal ve solunum sistemi bulguları şeklinde ortaya çıkabilir. IgE aracılı olmayan gıda allerjileri de sıklıkla gastrointestinal belirtilerle seyredebilir. Gıda allerjilerinin oluşmasında 3 tip aşırı duyarlılık reaksiyonu da etkili olabilir. Bunlar: IgE aracılı reaksiyonlar, Ig E aracılı olmayan reaksiyonlar ve her ikisini de kapsayan mikst reaksiyonlardır.<sup>8</sup>

## GASTROİNTESTİNAL SİSTEME AİT IgE ARACILIĞI İLE OLAN REAKSİYONLAR

### 1. ORAL ALLERJİ SENDROMU

Kontakt ürtikerin bir şeklidir. Dudak, dil, damak, boğazda kaşıntı ve anjioödem görülür. Hızlı başlar ve hızlı düzeler.<sup>9</sup> Gıda deri testi pozitifdir.<sup>10</sup> En sık taze meyve ve sebze alımı ile ilgilidir. Polen allerjisi olan bazı 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 şikâyetleri tanımlarlar.<sup>11,12</sup>

### 2. GASTROİNTESTİNAL ANAFİLAKSİ

Karın ağrısı, kramp, bulantı, kusma, ishal gibi belirtiler gıda alımından sonra dakikalarla 2 saat arasında gelişir. Çoğunlukla diğer organlarda da allerjik belirtiler vardır. Atopik dermatit ve gıda allerjisi olanlarda gıdanın sık alınması gastrointestinal mast hücrelerini kısmen desensitize edebilir ve tek şikâyet iştah azalması, periyodik abdominal ağrı olabilir, ancak bu hastalarda ince bağırsak duvar bütünlüğünü gösteren laktöz emiliminin bozulduğu gösterilmiştir.<sup>13,14</sup>

### 3. ALLERJİK EOZİNOFİLİK GASTROENTEROPATİ

Mide ve/veya ince bağırsak duvarında mukoza, kas ve/veya serozada eozinofil infiltrasyonu, vaskülit bulgularının olmayışı ve sıklıkla periferik eozinofili ile karakterizedir. Kas tabakasının infiltrasyonu mide ve ince bağırsak duvarında kalınlaşmaya, seroza infiltrasyonu ise eozinofil ihtiva eden aside yol açar. Post prandiyal bulantı, kusma, abdominal ağrı, ishal, bazen steatore, erişkinlerde kilo kaybı, süt çocuklarında kilo alamama başlıca bulgulardır. Hipoalbuminemi ve demir eksikliği anemisi görülebilir. Allerjik eozinofilik gastroenterit süt çocuklarında bazen pilor stenozu şeklinde bulgu verebilir. Periferik eozinofili, dışkıda Charcot-Leyden kristalleri ve D-ksiloz testi bozukluğu diğer bulgulardır.<sup>13</sup>

### 4. İNFANTİL KOLİK

Belirtiler 3-4 haftalıkken başlar, 4 aya kadar devam edebilir. Etiyolojide psikososyal ve diyetle ilgili fak-

törler sorumlu tutulmuştur. Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonlarının rolü olabileceği düşünülmektedir, ancak bu mekanizma olguların %10-15'inde etkilidir.<sup>14</sup> Hipoalerjenik formula ile belirtiler geçer, anne sütü veya normal formula ile tekrar başlar.

Gıda allerjileri immünpatofizyolojilerine göre; akut başlangıçlı gıda özgün IgE aracılıklı olanlar (oral allerji sendromu), kronik gidişli olup IgE aracılıklı olanlar (eozinofilik gastroenteropatiler) ve IgE aracılıklı olmayıp hücre aracılıklı olanlar olarak gruplara ayrılır. IgE aracılıklı olmayan gıda allerjileri dört grup altında incelenebilir:

1. Gıda proteinlerinin indüklediği enterokolitler,
2. Enteropatiler,
3. Çölyak hastalığı ve
4. Proktokolitler.

IgE aracılıklı olmayan gıda allerjileri birbiri içine geçmiş antitelendir, ancak klinik tablo ve belirtilerin seyri ile birbirlerinden ayrılabilirler.<sup>15</sup>

## GASTROİNTESTİNAL SİSTEME AİT IG E ARACILIĞI İLE OLMAYAN GIDA ALLERJİLERİ

### 1. DİYETTEKİ PROTEİNE BAĞLI ENTEROKOLİT SENDROMU

En sık olarak 1 hafta-3 ay arasındaki süt çocuklarında görülür. Genellikle inek sütü ve soya proteini, daha büyüklerde ise yumurta duyarlılığı sorumlu tutulmaktadır. Uzamış kusma ve ishal başlıca bulgulardır. Hem ince hem de kalın bağırsaklar inflamatuvar olaya katılır. Neden olan protein diyetten çıkarılmadıkça, kanlı ishal, büyüme-gelişme geriliği, anemi, hipoalbuminemi gibi kronik belirtiler gelişebilir ve hastalık ilerledikçe hipotansiyon ve dehidratasyon görülebilir. Hastalığa neden olan proteinin diyetten çıkarılması ile belirtiler düzelir. Dışkıda gizli kan, polimorf nüveli lökositler, eozinofiller ve redükten madde saptanır. Sorumlu gıda allerjisi ile yapılan deri testleri negatiftir. Kolon biyopsisinde kript abseleri, plazma hücrelerinin ön planda olduğu difüz inflamatuvar hücre infiltrasyonu, jejunum biyopsisinde villuslarda yassılaşıma, ödem, lenfosit,

eozinofil ve mast hücresi artışı görülür. Bazı vakalarda fokal eroziv gastrit ve özefajit de görülebilir.<sup>16</sup> Hastalığın immünolojik temelinde T hücre aracılıklı sitokinlerin rolü üzerinde durulmaktadır. Benlouness ve ark., çok küçük dozlardaki inek sütü proteininin enterokolitli hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinden tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) sekresyonunu arttırdığını göstermiştir.<sup>17</sup> Enterokolitli hastalarda yapılan pozitif inek sütü "challenge" testinden sonra da fekal TNF- $\alpha$  düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.<sup>18</sup>

### 2. DİYETTEKİ PROTEİNE BAĞLI PROKTOKOLİT

Bu hastalık sağlıklı bir infantta, en sıklıkla inek sütü proteinine karşı oluşan immün yanıt ile ilişkili olarak mukuslu, kanlı ishal varlığı ile karakterizedir. Tanı yaşı, yaşamın ilk günü ile 6 ay arasında değişmekle birlikte, ortalama 60 gündür.<sup>19</sup> Hastalığın tanısı kanamanın yanlılıkla perirektal fissür ile ilişkili olduğu düşünülerek atlanır. Kolik veya bağırsak hareketlerinde artış sıklıkla birliktelik gösterir ancak büyüme-gelişme geriliği görülmez. Olguların %60'tan fazlasını anne sütü ile beslenen infantlar oluşturur. Genellikle annenin aldığı gıda allerjisi, özellikle de inek sütü immünolojik olarak tanınabilir şekilde anne sütüne geçer. Benzer olarak, formula ile beslenen infantlarda da reaksiyon inek sütü ile daha az sıklıkla da soya ile ilişkilidir.<sup>20</sup> Hastalık daha nadir olarak, sadece az miktarda allerjenik protein içeren protein hidrolizat formulları ile beslenen infantlarda da gösterilmiştir.<sup>21</sup> Bazı serilerde periferik kanda eozinofili ve hipoalbuminemi bildirilmiştir.<sup>20</sup> İnfantların az bir kısmında anemi gelişir.<sup>16</sup> Atopik dermatit veya atopi için pozitif aile öyküsü gibi atopi göstergeleri genel popülasyonla karşılaştırılınca bu hastalarda belirgin olarak artmamıştır.<sup>16,19</sup> Endoskopik inceleme tanı için genellikle gerekli değildir. Yapıldığı takdirde genellikle rektumla sınırlı yama tarzında eritem ve vaskülarite kaybı izlenir. Bazen kolon boyunca da bu bulgular var olabilir.<sup>22</sup> Histolojik olarak lamina propriyada kript epitelinde ve muskularis mukozada fazla sayıda eozinofil ve eozinofilik abseler görülebilir.<sup>23</sup> Eozinofiller sıklıkla lenf nodülleri ile birliktelik gösterir, ancak bu duruma neden olan tek faktör lenfonodüler hiperplazi değildir.<sup>19</sup> Bazen,

küçük koyu granül parçacıkları (nükleer artıklar) gözlenebilir ve apoptotik epitel hücre artıklarını temsil eder.<sup>24</sup> Hastalığa neden olan spesifik immünojen mekanizmalar bilinmemektedir. Hastalık alt kolona sınırlı olduğundan ve özellikle anne sütü alan infantlarda görüldüğünden, diyetdeki antijenlerin anne sütündeki IgA ile kompleks yapması sonucu gerçekleşen eozinofil aktivasyonu ve inflammatuar olayın dağılımının hastalıktan sorumlu olan mekanizma olduğu iddia edilmiştir.<sup>25</sup> Nadir olarak periferik eozinofili ve süte karşı pozitif radyoallergosorbent test (RAST) saptanabilir.<sup>26</sup>

### 3. PROTEİN ENTEROPATİSİ

İlk aylarda inatçı kusma, ishal, malabsorbsiyon ve kilo alamama ile karakterizedir. Ek bulgular abdominal distansiyon, ödem, hipoproteinemi, protein kaybettiren enteropatidir. En fazla inek sütü olmak üzere soya, yumurta, buğday ve deniz ürünleri duyarlılığının etkili olduğu kabul edilmektedir. Formula ile beslenen çocuklarda, anne sütü ile beslenenlere göre çok daha sık görülür. Dışkıda yağ ve redükten madde saptanır. D-ksiloz testi genellikle bozuktur. Biyopsilerde değişik derecelerde ince bağırsak villus hasarı, kript boylarında artış, intraepitelyal lenfositler ve az sayıda eozinofiller izlenir. İnek sütüne bağlı malabsorbsiyonda serumda inek sütüne özgün IgA ve IgG antikorları yüksek düzeyde saptanır.<sup>13</sup> Etkilenen infantların lamina propriyadaki lenfositleri değerlendirildiğinde, interferon gama (IFN- $\gamma$ ), interlökin (IL) 4 ve daha az oranda IL-10 yapımının arttığı gösterilmiştir. IFN- $\gamma$  sekrete eden hücrelerin daha fazla sayıda oluşu T helper Th-1 hücre yanıtının daha baskın olduğunu düşündürmüştür.<sup>27</sup> Çölyak hastalığından farklı olarak bu enteropati genellikle bir iki yıl içinde düzeler ve ileri dönemde malignite riski yoktur.<sup>28</sup>

### 4. ÇÖLYAK HASTALIĞI

Buğday, arpa ve çavdar proteinleri ile tetiklenen ve ince bağırsak mukozasında inflammatuar hasara yol açan bir immün yanıt ile oluşur.<sup>29</sup> Gliadine duyarlılık sorumludur. Çölyak hastalığı en sık Avrupalılarda görülmekte, prevalansının İngiltere'de 1/300 olduğu bildirilmektedir. Klasik bulgular, diyetle tahıllar eklendiğinde ortaya çıkar. Glutenin diyetten

çıkarılması klinik düzelme sağlar. İshal, steatore, abdominal distansiyon, gaz ve kilo kaybı başlıca klinik bulgulardır. Bazen bulantı ve kusma, malabsorbsiyona ikincil olarak aftöz stomatit görülebilir. Subklinik veya hafif hastalık da görülebilir, bu da tanının erişkin döneme kadar gecikmesine yol açar. Bu hastalarda gluten içeren tahılların kronik alımı, T-hücreli lenfoma riskini artırır.<sup>30</sup> Otoimmün hastalıklar ve IgA eksikliği ile birliktelik gösterebilir. İnce bağırsaklarda total villöz atrofi ve yoğun hücre infiltrasyonu görülür. Çölyak hastalarında ince bağırsakta villöz atrofi karakteristik özelliğidir. İntraepitelyal mesafede lenfositler belirgindir. Lamina propriyada IgM ve IgA taşıyan B hücreleri artmıştır. Serumda IgA konsantrasyonu yüksek, IgM düzeyi ise düşüktür. Tedavi edilmeyen olgularda %80 oranında glutene karşı IgA antikorları gösterilmiştir. Ayrıca, muhtemelen gıda antijeninin emiliminin artışı ile ilgili olarak değişik gıdalara karşı da IgG antikorları artmıştır. Histopatolojik çalışmalar, özellikle CD8 sitotoksik/süpresör T-lenfositlerinin intraepitelyal alanda baskın olduğunu ve periferik kanda ve jejunal mukozada gama/delta  $\gamma/\delta$  T-hücrelerinin arttığını göstermektedir.<sup>31</sup> Gliadinin diyetten eliminasyonu ile T-hücre aracılıklı inflammatuar olay azalır ve mukoza normal histolojisine döner.<sup>15</sup>

### 5. ALLERJİK EOZİNOFİLİK GASTROENTERİT

Mide veya ince barsakta mukoza, kas ve/veya serozada belirgin eozinofil infiltrasyonu vardır. Mukozada tabakasının infiltrasyonu malabsorpsiyon sendromuna yol açar; kas tabakası infiltrasyonu ise mide ve ince bağırsakta kalınlaşmaya ve obstrüksiyona yol açar. Subserozal hastalık eozinofilik asitle karakterizedir. Bu hastalıkta immünpatogenez bilinmemektedir. Bazı olgularda IgE aracılığı ile olan mekanizmanın rolü düşünülmektedir. Ancak immün kompleks aracılığı ile kompleman aktivasyonu veya aktive lenfositlerden lenfokin salınması da bağırsak duvarına eozinofil göçünden sorumlu olabilir.<sup>13,14</sup>

### 6. DERMATİTİS HERPETİFORMİS

Kronik, yoğun kaşıntılı, ekstremitelerin ekstensör yüzleri ve kalçalarda görülen simetrik papüloveziküller döküntülerle karakterizedir. Olguların %85'inde glutene duyarlı enteropati vardır.<sup>32</sup> Deri

biyopsilerinde dermoepidermal bölgede IgA depolanması görülür. Bazı deneysel çalışmalar IgA depolanmasının, alterne yolla komplemanı aktive ettiğini ve inflamasyonu tetiklediğini düşündürür. İntestinal lezyonların histolojisi çölyak hastalığına eşittir, ancak villöz atrofi ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu daha hafiftir. Dapson veya diğer sülfonların verilmesi ile deri kaşıntısı 24 saatte düzelir. Hem deri belirtilerinin hem de intestinal bulguların düzelmesi için diyetten glutenin çıkartılması gereklidir.<sup>13,14</sup>

## ■ IgE VE IgE ARACILI OLMAYAN REAKSİYONLARIN ROL OYNADIĞI MİKST TİP GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ALLERJİLERİ

### 1. Eozinofilik özefajit

### 2. Eozinofilik gastroenterit

**3. Eozinofilik proktokolit:** Eozinofilik proktokolit olarak bilinen allerjik proktokolit veya diğer adı ile süt protein proktokoliti infantlardaki rektal kanamanın en sık nedenlerinden biri olarak bilinir.<sup>22</sup> Bu hastalık, özellikle 2 ayın altındaki çocuklarda rektal kanama ile başlar. Gastrointestinal sistem gıdalara karşı oral toleransın gelişiminde önemli role sahiptir. Enterosit tarafından yapılan endositoz işlemi boyunca gıda antijenleri, antijenik olmayan proteinlere dönüşür.<sup>33</sup> Her ne kadar gastrointestinal sistem alınan gıda allerjenlerine karşı etkili bir bariyer görevi görse de, bu bariyer yaşamın ilk aylarında gerekli olgunluğa erişmemiş olabilir.<sup>34</sup> Sonuç olarak, alınan antijenler artmış oranda immün sisteme sunulmaya meyillidir. Bu antijenler, immün sistemi stimüle etme potansiyeline sahiptirler ve gastrointestinal sisteme yönelik uygunsuz immün yanıtı neden olurlar. İnfantın diyeti başlıca süt ve formuladan oluştuğundan, eozinofilik proktokolitteki antijenler, bu gıdalardaki proteinlerden kaynaklanır.<sup>15</sup> Piyasada mevcut olan birçok infant formülü, sıklıkla inek sütünü protein kaynağı olarak kullanmaktadır. İnek sütünde en antijenik proteinler B-laktoglobulin ve kazein olmak üzere, bilinen en az 25 immünojenik protein mevcuttur.<sup>35</sup> Gelişmiş ülkelerde toplumun %7.5'inden fazlasında inek sütü allerjisi, %0.5'inde de soya protein allerjisi görüldüğü bildirilmektedir.<sup>13,33,36</sup>

Ancak soya protein intoleransına inek sütü allerjisi saptanan çocuklarda belirgin olarak daha sık rastlanmaktadır. Bu sıklığın %15-50 arasında değiştiği bildirilmektedir.<sup>37</sup> Bu nedenle, inek sütü allerjisi olan infantlarda soya bazlı formulaların kullanılması önerilmez.<sup>15</sup>

Annenin diyetindeki proteinin süte geçişi ilk kez 1921 yılında gösterilmiştir. Anne sütünde inek sütü allerjenlerinin varlığı yakın zamanda yapılmış çalışmalarda da ispatlanmıştır.<sup>38</sup> İmmatür gastrointestinal sistem nedeni ile artmış absorpsiyon ve gastroenterite ikincil hasarlı epitel immün sistem duyarlılaşmasını artırır. Bir kez duyarlaşma olduğunda antijenle devam eden temas inflamatuvar yanıtı arttırır. Bu, inek sütüne erken başlanması veya viral gastroenteritle allerji gelişimi arasındaki ilişkiyi açıklar.<sup>39</sup> İshal, rektal kanama ve artmış mukus oluşumu eozinofilik proktokolitteki tipik belirtilerdir.<sup>40</sup> Sağlıklı bir infantta önce az miktarda rektal kanama başlar. Genellikle artmış dışkı sıklığına, su kaybı ve mukus atılımı da eşlik eder. İrritabilite gelişimi ve dışkı yaparken zorlanma başlangıçta anal fissür tanısına yönlendirebilir. Atopik egzama ve reaktif hava yolu hastalığı gibi atopik belirtiler eşlik edebilir.

Sorumlu antijenle devam eden temas kanamanın artmasına ve nadiren de anemi veya kilo alımında azalmaya neden olabilir. Belirtilerin ilerlemesine rağmen, infantlar sağlıklı görünürler. Kusma, batında distansiyon veya kilo kaybı gibi gastrointestinal sistem inflamasyonunun diğer bulguları hemen hiç görülmez.<sup>15</sup>

## ■ AYIRICI TANI

Diyetteki proteinle indüklenen proktokolit, enteropati, enterokolit ve çölyak hastalığı benzeri patofizyolojik mekanizmalar ile oluşur. Primer olarak gastrointestinal sisteme ait bulguların gözlemlendiği bu hastalıkları birbirinden ayırmada klinik özellikler ve ileri laboratuvar tetkiklerinden yararlanılabilir. Bununla birlikte pek çok hastalık da gastrointestinal sistem yakınmalarına neden olabilir. Bu hastalıklardan bazıları gıda hipersensitiviteleri, gıda intoleransı (örneğin; laktoz eksikliği) ve toksik reaksiyonlardır.

Diyetteki proteinin indüklediği proktokolit, enteropati, enterokolit ve çölyak hastalığının ayırıcı klinik özellikleri Tablo 2'de görülmektedir.<sup>15</sup>

Gıda allerjisinin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar ise Tablo 3'de görülmektedir.<sup>15</sup>

Her ne kadar bu spektrumdaki hastalar benzer etiyojilere sahip olsalar da, hastalıkların tedavisi ve klinik gidişi değişkenlik gösterir, bu nedenle ayırıcı tanının yapılması önem taşımaktadır.

## TANI VE TEDAVİ

### DİYETTEKİ PROTEİNİN NEDEN OLDUĞU PROKTOKOLİT

Sağlıklı görünen bir infantta mukuslu, kanlı dışkılamamanın olması sistemik hastalık, koagülasyon defekti veya başka bir kanama odağının dışlanması durumunda düşünülmelidir. Tanıda suçlanan allerjenin diyetten çıkarılması ve belirtilerin düzeltilmesinin gözlenmesi gereklidir. İnek sütü veya soya ile beslenen infantların diyetinin protein hidrolizat bir formula ile düzenlenmesiyle belirgin kanamanın genellikle 72 saat içinde düzeldiği görülür, ancak gizli kanamanın ne kadar devam edebileceği bilinmemektedir. Protein hidrolizat formula ile beslenip, bu tabloun ortaya çıktığı hastaların çoğunda diyetin aminoasit bazlı formula ile değiştirilmesi kanamanın düzelmesi için yeterli olur. Anne sütü ile beslenen infantların tedavisi daha zordur. Annenin diyetinden inek sütü, soya ve yumurtanın çıkarılması genellikle belirtilerin düzelmesini sağlar. Annenin diyetinin düzenlenmesi ile belirtileri düzelmeyen infantlarda anne sütüne güvenle devam edilemeyeceği konusunda henüz yeterli veri yoktur. Kanama belirgin ise infant anemi açısından yakın takip edilmelidir. Diyet kısıtlamasına rağmen progresif kanama devam ediyor ise proktokolonoskopi ve biyopsi açısından hasta tekrar değerlendirilmelidir. Infantların çoğu 1-2 yaşlarında inek sütü ve soya ürünlerini tolere etmektedir. Genellikle ağır reaksiyon riski olmadığından, gıdalar uygun yaşta yeniden diyete eklenebilir. Eğer hafif enterokolit (örneğin; kusma ve hematokezya) veya IgE aracılıklı reaksiyon şüphesi varsa, gıdaları diyete eklerken dikkatli davranılmalıdır.

**TABLO 2:** Diyetteki proteinin indüklediği hastalıkların klinik özellikleri.

	Kusma	İshal	Büyüme	Gıdalar	Başlangıç
Proktokolit	Yok	Minimal Kanlı	Normal	Anne sütü Süt/soya	Günler-6 ay
Enterokolit	Belirgin	Belirgin	Geri	Süt/soya	Günler-1 yıl
Enteropati	Değişken	Hafif	Geri	Süt/soya	2-24 ay
Çölyak	Değişken	Değişken	Geri	Gluten	> 4 ay

**TABLO 3:** Diyetteki proteinin indüklediği hastalıkların ayırıcı tanısı.

Hastalık	Ayırıcı tanı
Proktokolit	Anal fissür Enfeksiyon Perianal dermatit Nekrotizan enterokolit Volvulus Hirschsprung hastalığı İntussepsiyon Koagülasyon bozuklukları
Enterokolit	Sepsis Nekrotizan enterokolit İntussepsiyon Volvulus
Enteropati	Enfeksiyon Eozinofilik gastroenteropati Bağırsak iskemisi İnflamatuvar bağırsak hastalığı Lenfanjektazi Otoimmün enteropati İmmün yetmezlik Tropikal sprue Kollajen sprue Maligniteler

### ENTEROKOLİT

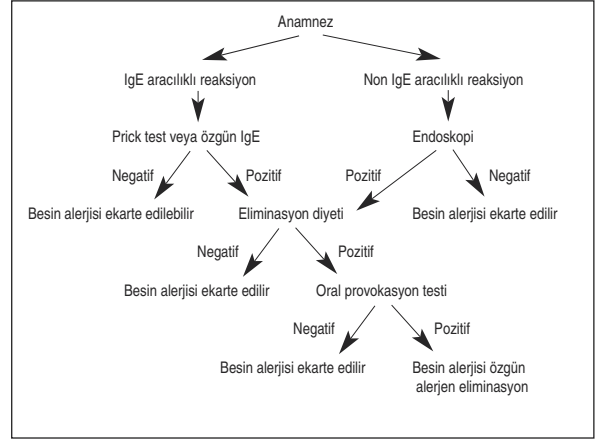
Şüpheli gıdaya kronik maruziyet veya yeniden diyete eklenmesi durumunda, tablo çok ciddi seyredebilir ve sepsise benzer klinik bulgular oluşabilir. Olguların yarısında inek sütü ve soya protein intoleransı mevcuttur. İki yılın sonunda olguların %60'ında inek sütü allerjisi, %25'inde de soya protein allerjisi kaybolur.<sup>41</sup> Olguların çoğunda inek sütü ve soya allerjisi birlikte olduğundan, bu

hastalarda kazein hidrolizat formulaların kullanımı önerilir. Nadiren, aminoasit bazlı formulalara ihtiyaç duyulabilir. Toleransın gelişip gelişmediğini değerlendirmek üzere klinik ağırlığa bağlı olarak her 12-24 ayda bir tekrarlayan gıda provokasyon testleri yapılmalıdır. Provokasyon testleri sırasında ciddi allerjik reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Ağır reaksiyonların tedavisinde kortikosteroidlerin kullanılabilmesi, epinefrinin ağır kardiyovasküler reaksiyonda verilebileceği bildirilmektedir. IgE aracılıklı olmayan bu tablo için önerilen gıda provokasyon testinde neden olan proteinin 0.15-0.6 g/kg olarak verilmesi gerekir.<sup>15</sup>

### DİYETTEKİ PROTEİNE BAĞLI ENTEROPATİ VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

Enteropati tanısında özgün bir tanısal test yoktur. Enterokolitte olduğu gibi belirtiler dramatik olmadığından, neden olan proteinin diyetten çıkarılması ile tanının doğrulanması yoluna gidilir. Proteine bağlı enteropatiden farklı olarak çölyak hastalığı, özgün in vitro testler ile değerlendirilebilir. IgA antiendomisyum antikoruna duyarlı (%85-98) ve özgün (%94-100) bir testtir. Çölyak hastalığından şüpheleniliyorsa, IgA antiendomisyum antikoruna bakılmalı ve ince bağırsak biyopsisi planlanmalıdır.<sup>42</sup> Çölyak hastalığının tedavisinde gluten içermeyen diyet titizlikle uygulanmalıdır.

IgE aracılıklı olmayan gıda allerjilerinin tanısında gıda spesifik IgE antikoruna ve deri prik testleri tanı için genellikle gerekli değildir.<sup>43,44</sup> Bu grup hastalığın kesin tanısı için oral gıda provokasyon testleri yapılmalıdır. Klinik bulgulara bağlı olarak



ŞEKİL 1: Besin alerjisi için tanı algoritması.

üst veya alt gastrointestinal biyopsiler hastalıkların tanısı için gerekli tetkiklerdendir.<sup>45</sup> Son zamanlarda hücre aracılıklı gıda allerjilerinin tanısında yama testleri kullanılmaya başlanmıştır.<sup>46,47</sup> Yama testlerinin gastrointestinal inek sütü allerjisi olan hastaların tanısında yardımcı bir tetkik olabileceği son çalışmalarda bildirilmektedir.<sup>46</sup> Bu çalışmalarda, yama testinin %79 duyarlılığa ve %91 özgünlüğe sahip olduğu gösterilmiştir. Besin allerjisi için tanı algoritması Şekil 1'de görülmektedir.<sup>48</sup>

### PROGNOZ

İnfant ve erken çocukluk döneminde başlayan gıda proteininin indüklediği enterokolit, enteropati ve proktokolitler uygun tedavi edildikleri takdirde son derece iyi prognozludurlar. Bu hastalıklar sıklıkla geçicidir ve yaşamın ilk yıllarında spontan olarak düzelebilirler. Birçok kompleks gıda protein intoleransı olan infantların bile yaklaşık 3 yaş civarında tolerans kazanabildikleri bilinmektedir.<sup>49</sup>

### KAYNAKLAR

1. Ulshen M. Food allergy. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 16<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA; WB Saunders Co; 2000. p.1158-9.
2. Gürlü A, Erdoğan FG, Çakır GA. [Food Allergy.] Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2008;1(1):85-90.
3. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. Pediatrics 1987;79(5):683-8.
4. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Høst A, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part II. Evaluation of methods in allergy prevention studies and sensitization markers. Definitions and diagnostic criteria of allergic diseases. Pediatr Allergy Immunol 2004;15(3):196-205.
5. Sampson, HA. Adverse reactions to foods. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, et al (eds). Middleton's Allergy: Principles and Practice. Vol: 1. 6<sup>th</sup> ed. St Louis, MO; Mosby; 2003. p.1619-45.
6. Çolakoğlu B. [Pathophysiology of food allergy]. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2(41):1-4.

7. Tomaç N, Üstündağ G. [Pathogenesis and clinical manifestations of food allergy.] *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1(9):39-43.
8. Eigenmann PA, Beyer K, Wesley Burks A, Lack G, Liacouras CA, Hourihane JO, et al. New visions for food allergy: an iPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19( Suppl 19):26-39.
9. Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, Ansaloni R, Magri GC. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83(3):683-90.
10. Anderson LB Jr, Dreyfuss EM, Logan J, Johnstone DE, Glaser J. Melon and banana sensitivity coincident with ragweed pollinosis. *J Allergy* 1970;45(5):310-9.
11. Dreborg S, Foucard T. Allergy to apple, carrot and potato in children with birch pollen allergy. *Allergy* 1983;38(3):167-72.
12. Hoffman KF, Sampson HA. Adverse food reactions. In: Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GC, Busse WW (eds). *Allergy, Asthma, and Immunology from Infancy to Adulthood*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: W.B Saunders Co; 1996. p.665-87.
13. Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C, Parkes P, Lessof MH. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy* 1987;17(1):33-42.
14. Sampson HA. Infantile colic and food allergy: fact or fiction? *J Pediatr* 1989;115(4):583-4.
15. Sicherer SH. Enterocolitis, proctocolitis and enteropathy. In: Leung DYM, Sampson HA, Geha R, Szeffler SJ, eds. *Pediatric Allergy Principles and Practice*. 1<sup>st</sup> ed. United States of America, Mosby; 2003. p.510-7.
16. Lake AM. Food protein-induced colitis and gastroenteropathy in infants and children. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds. *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. 2<sup>nd</sup> ed. Boston, MA: Blackwell Scientific Publications; 1997. p.277-86.
17. Benlounes N, Candalh C, Matarazzo P, Dupont C, Heyman M. The time-course of milk antigen-induced TNF-alpha secretion differs according to the clinical symptoms in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(4 Pt 1):863-9.
18. Majamaa H, Miettinen A, Laine S, Isolauri E. Intestinal inflammation in children with atopic eczema: faecal eosinophil cationic protein and tumour necrosis factor-alpha as non-invasive indicators of food allergy. *Clin Exp Allergy* 1996;26(2):181-7.
19. Odze RD, Bines J, Leichtner AM, Goldman H, Antonioli DA. Allergic proctocolitis in infants: a prospective clinicopathologic biopsy study. *Hum Pathol* 1993;24(6):668-74.
20. Machida HM, Catto Smith AG, Gall DG, Trevenen C, Scott RB. Allergic colitis in infancy: clinical and pathologic aspects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19(1):22-6.
21. Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman SS, Mack DR, Antonson DL, Corkins MR, et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr* 1997;131(5):741-4.
22. Jenkins HR, Pincott JR, Soothill JF, Milla PJ, Harries JT. Food allergy: the major cause of infantile colitis. *Arch Dis Child* 1984;59(4):326-9.
23. Pumberger W, Pomberger G, Geissler W. Proctocolitis in breast fed infants: a contribution to differential diagnosis of haematochezia in early childhood. *Postgrad Med J* 2001;77(906):252-4.
24. Kumagai H, Masuda T, Maisawa S, Chida S. Apoptotic epithelial cells in biopsy specimens from infants with streaked rectal bleeding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32(4):428-33.
25. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30 Suppl:S58-60.
26. Anveden-Hertzberg L, Finkel Y, Sandstedt B, Karpe B. Proctocolitis in exclusively breast-fed infants. *Eur J Pediatr* 1996;155(6):464-7.
27. Hauer AC, Breese EJ, Walker-Smith JA, MacDonald TT. The frequency of cells secreting interferon-gamma and interleukin-4, -5, and -10 in the blood and duodenal mucosa of children with cow's milk hypersensitivity. *Pediatr Res* 1997;42(5):629-38.
28. Walker-Smith JA. Cow milk-sensitive enteropathy: predisposing factors and treatment. *J Pediatr* 1992;121(5 Pt 2):S111-5.
29. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346(3):180-8.
30. Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ* 1999;318(7177):164-7.
31. Klemola T, Tarkkanen J, Ormälä T, Saxen H, Savilahti E. Peripheral gamma delta T cell receptor-bearing lymphocytes are increased in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18(4):435-9.
32. Hall RP 3rd. Dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1992;99(6):873-81.
33. Husby S, Høst A, Teisner B, Svehag SE. Infants and children with cow milk allergy/intolerance. Investigation of the uptake of cow milk protein and activation of the complement system. *Allergy* 1990;45(7):547-51.
34. Kerner JA Jr. Formula allergy and intolerance. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24(1):1-25.
35. Simpser E. Gastrointestinal allergy. In: Altschuler SM, Liacouras CA, eds. *Clinical Pediatric Gastroenterology*. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia, Churchill-Livingstone; 1998. p.113-8.
36. Høst A, Halken S.A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990;45(8):587-96.
37. Eastham EJ. Soy protein allergy. In: Hamburger RN, ed. *Food Intolerance in Infancy: Allergology, Immunology, and Gastroenterology*. 1<sup>st</sup> ed. Carnation Nutrition Education Series. New York, NY: Raven Press, 1989. p.223-36.
38. Mäkinen-Kiljunen S, Palosuo T. A sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for determination of bovine beta-lactoglobulin in infant feeding formulas and in human milk. *Allergy* 1992;47(4 Pt 2):347-52.
39. Juvonen P, Månsson M, Jakobsson I. Does early diet have an effect on subsequent macromolecular absorption and serum IgE? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18(3):344-9.
40. Katz AJ, Twarog FJ, Zeiger RS, Falchuk ZM. Milk-sensitive and eosinophilic gastroenteropathy: similar clinical features with contrasting mechanisms and clinical course. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74(1):72-8.
41. Busse P, Sampson HA, Sicherer SH. Non-resolution of infantile food protein induced enterocolitis syndrome caused by oat (FPIES). *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:s129 (abstr).
42. Gryboski JD. Gastrointestinal milk allergy in infants. *Pediatrics* 1967;40(3):354-62.
43. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(5): 891-6.
44. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergy skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30(11):1540-6.
45. Sampson HA, Sicherer SH, Birnbaum AH. AGA technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2001;120(4):1026-40.
46. De Boissieu D, Wagué JC, Dupont C. The atopy patch tests for detection of cow's milk allergy with digestive symptoms. *J Pediatr* 2003;142(2):203-5.
47. Niggemann B, Reibel S, Roehr CC, Felger D, Ziegert M, Sommerfeld C, et al. Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(6):1053-8.
48. Bayrak P. [Food allergies]. *Sağlıkta Birikim Dergisi* 2006;1(1):111-21.
49. Hill DJ, Heine RG, Cameron DJ, Francis DE, Bines JE. The natural history of intolerance to soy and extensively hydrolyzed formula in infants with multiple food protein intolerance. *J Pediatr* 1999;135(1):118-21.