

BESİN İNTOLERANSI MI, BESİN ALERJİSİ Mİ?



Prof. Dr. Zeynep Ferhan Özşeker
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İmmünoloji ve Allerji BD

BESİNLERLE İLİŞKİLİ REAKSİYONLAR

- Besinlerle çok sayıda istenmeyen reaksiyon tanımlanmıştır
- Bunlardan çoğu hasta tarafından besin allerjisi olarak algılansa da aslında çoğu besinlerle ortaya çıkan diğer advers olaylardır.



Terminoloji;

- **Besin intoleransı** metabolik, toksik, farmakolojik ya da tanımlanamamış mekanizmaları içeren immünolojik olmayan reaksiyondur
- **Tolerans** bireyin hayatı boyunca yediğı besinlere karşı normal immün yanıtıdır.
- **Besin allerjisi** besin yapılarına özellikle de protein içeriğıne karşı aşırı duyarlılık sonucu oluşan anormal immün reaksiyondur

Nonallerjik istenmeyen besin reaksiyonları ;

- ✓ GÖR,
- ✓ GİS enfeksiyonlar,
- ✓ sindirim enzim eksiklikleri,
- ✓ anatomik ya da nörolojik anomaliler,
- ✓ metabolik hastalıklar,
- ✓ toxinlerden kaynaklanan reaksiyonlar ve
- ✓ kişiye bağlı diğer faktörlerden kaynaklanır

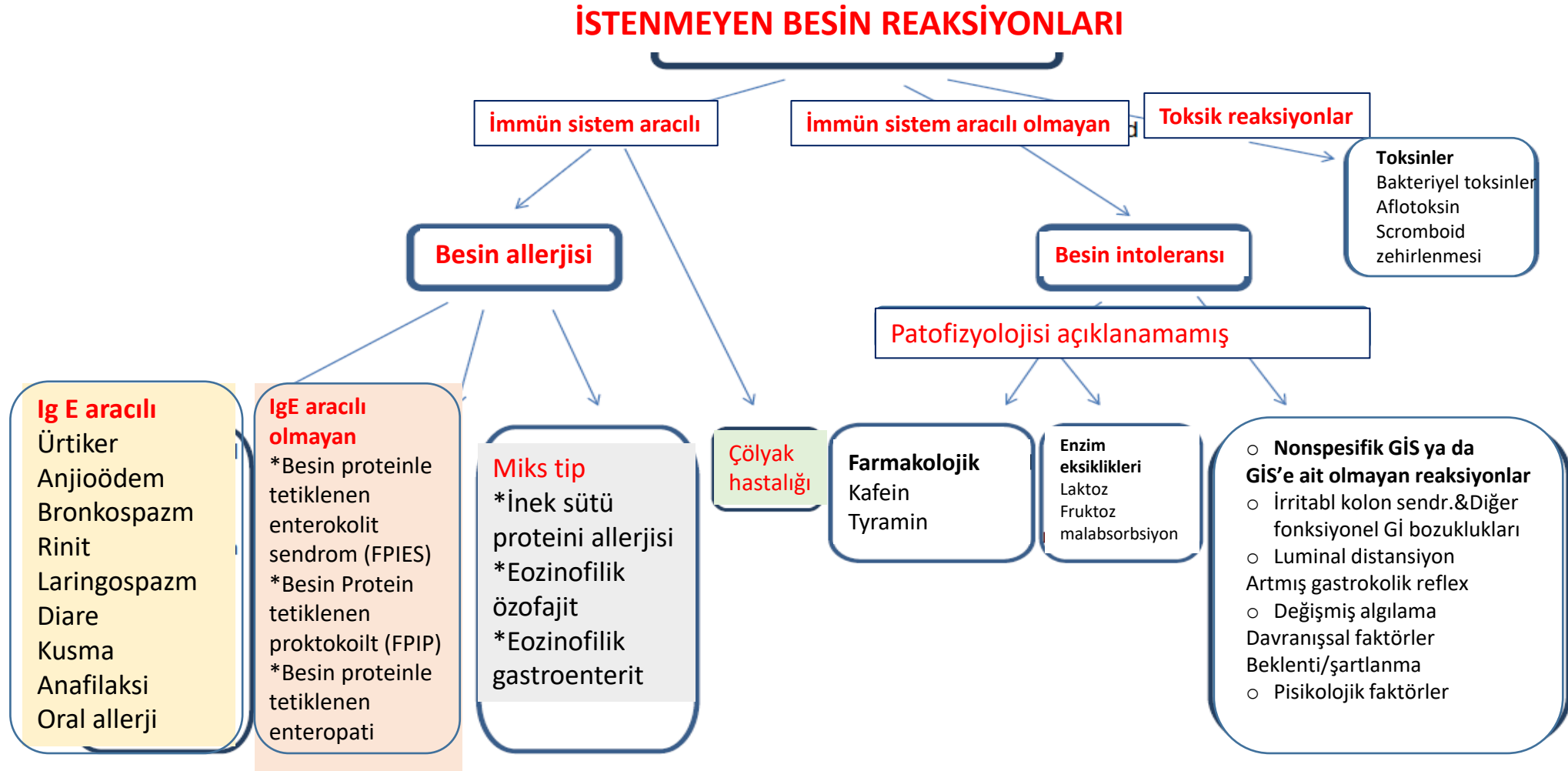
Nonimmunologic adverse food reactions

Gastrointestinal disorders
Nonceliac gluten sensitivity
Gastroesophageal reflux
Carbohydrate malabsorption ■ Lactase deficiency ■ Sucrose-isomaltase deficiency
Irritable bowel syndrome
Intolerance of short-chain fermentable carbohydrates (FODMAPs)
Yeast overgrowth syndrome
Pancreatic insufficiency (cystic fibrosis)
Peptic ulcer disease
Gallbladder disease
Toxic reactions
Seafood ■ Scombroid poisoning (fresh tuna and mackerel) ■ Ciguatera poisoning (grouper, snapper) ■ Saxitoxin (shellfish)
Other food poisoning
Fungal toxins
Intolerances
Pharmacologic agents ■ Caffeine ■ Theobromine (tea, chocolate) ■ Histamine and histamine-like compounds (berries, wine, fish, sauerkraut) ■ Tryptamine (tomato, plum) ■ Tyramine (aged cheeses, pickled fish) ■ Serotonin (banana, tomato) ■ Phenylethylamine (chocolate) ■ Glycosidal alkaloid solanine (potatoes) ■ Alcohol
Flavorings and preservatives ■ Sodium metabisulfite ■ Monosodium glutamate
Neurologic reactions
Auriculotemporal syndrome
Psychologic reactions
Food phobias
Food aversions
Accidental contaminations
Pesticides
Antibiotics (if allergy present)

Adapted from: Sampson HA. Differential diagnosis in adverse reactions to foods. J Allergy Clin Immunol 1986; 78:212.

UpToDate®

BESİNLERLE İSTENMEYEN REAKSİYONLAR



ŞEKİL 1. Besinlere karşı adevers reaksiyonların sınıflaması (Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances)

Besin intoleransı



Besin intoleransı;

- Besinin sindirilmesinde ya da metabolize edilmesinde yaşanan zorluk,
- Özellikle irritabl barsak sendromu gibi fonksiyonel sindirim sistemi bozukluğu olan kişilerde besin intoleransı sık olarak görülür
- Toplumdaki sıklığı %15-20
- Özellikle irritabl kolon sendromu gibi GİS'in etkilendiği durumlarda besin intoleransı daha sık
- Bazı besinlerle %50-80 oranında intolerans rapor edilmiştir.

*Aliment Pharmacol Ther 2015; 41:262.
Am J Gastroenterol 2013; 108:634.
Gastroenterol Hepatol (N Y) 2014; 10:164.
Eur J Clin Nutr 2006; 60:667.*

Besin intoleransında semptomlar;

En sık belirti görülen GIS ve en sık belirtiler

- Şiddetli barsak gazı
- Şişkinlik
- Karın ağrısı
- Diyare

Şikayetlerin ortaya çıkması ve yoğunluğu tüketilen gıdanın miktarı ile ilişkilidir.

*Örnek; bir iki çileği rahat tüketebilen kişi bir kase çilek yediği zaman ağız çevresinde kırmızı döküntüler ve irritasyon oluşabilir Bu bulgular intoleransı düşündürür, çilek türü meyveler içinde fazla miktarda histamin benzeri aminleri ya da histamin salınımına neden olan bileşikler içerir.

Deri erüpsiyonları, kaşıntı, ya da ürtiker de görülebilir

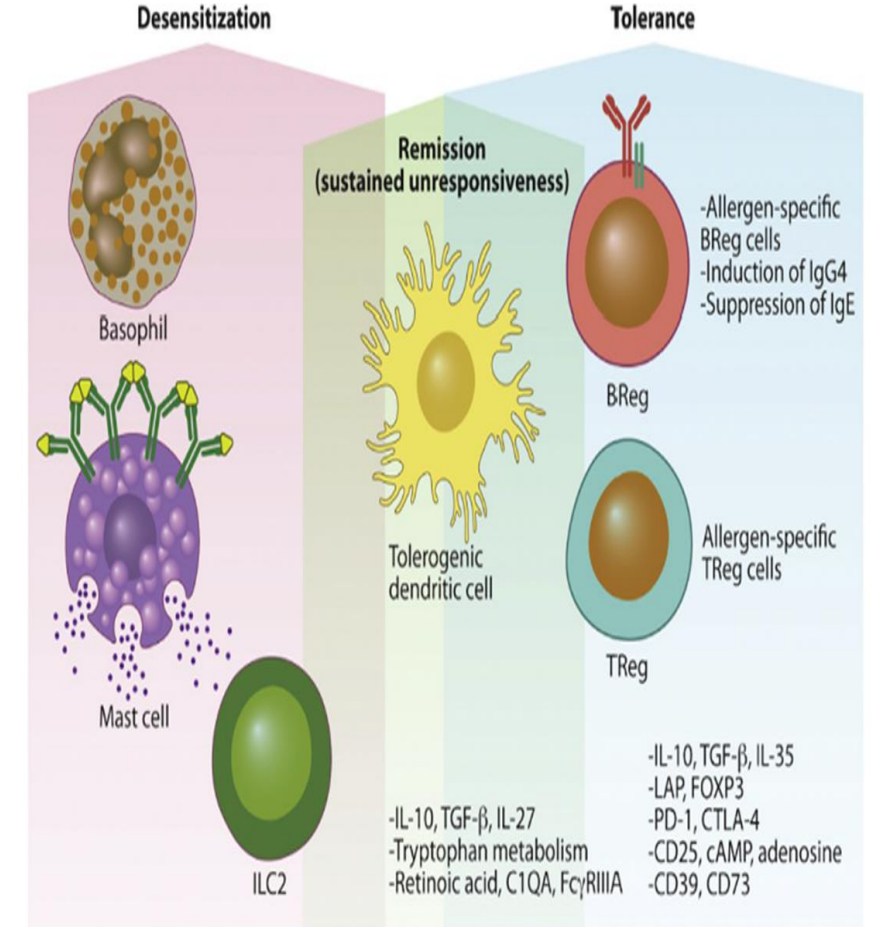
- Çikolata, domates ve muz gibi yoğun miktarda biyojenik amin içeren gıdalar da benzer semptomlara yol açabilir.

Besin intoleransına örnek durumlar

- **Laktaz eksikliği (Laktoz intoleransı):** Laktoz içeren gıda tüketimi ile gaz, şişkinlik, diyare, geyirti, karın krampları
- **Fruktoz malabsorbsiyonu (Fruktoz intoleransı):** Meyve ya da meyve şekeri tüketimi ile Şişkinlik, geyirti, diyare
- **Aldehid dehidrojenaz eksikliği:** Alkol tüketimi ile flushing oluşması özellikle Asya ırkında belirgin
- **Glukoz fosfat dehidrojenaz eksikliği:** Erkeklerde sık; baklagiller, kırmızı şarap, mercimek, yaban mersini, soya, tonik, nitrofurantoin, dapson gibi ilaçların kullanımı sonrası hemoliz ortaya çıkması
- **Kısa zincirli fermente edilebilir karbonhidrat intoleransı:** Fermente edilebilir oligosakkarit, disakkarit, momosakkarit ve polyoller içeren gıda tüketimi sonrası geyirti, karın ağrısı, gaz, diyare gelişir özellikle irritabl kolon sendromu olan kişilerde rastlanır
- **Migren tipi baş ağrısı:** Yüksek oranda biyojenik amin içeren gıda tüketimi ile bazı kişilerde ortaya çıkar. Biyojenik aminler pişmiş, bayat ya da bozulmuş olan gıdalarda daha fazla artar
- **Mast hücre aktivasyonu:** IgE aracılı olmayan bir reaksiyon. Alkol, baharat ya da bayat gıda tüketimi tetikleyebilir. Flushing, kaşıntı, ürtiker, diyare, karın krampları ortaya çıkar.
- **Sülfid duyarlılığı:** Sülfid içerikli gıdaların tüketimi ile astım atakları ortaya çıkar. Gerçek bir alerjik reaksiyon nadirdir genellikle intolerans olarak açıklanır

Besinlere karşı tolerans gelişimi

- Oral tolerans yenilen besinlere karşı normal fizyolojik bir cevaptır.
- Oral toleransın kırılması besin allerjenlerine karşı duyarlanmayla sonuçlanır.
- Tolerans maruz kalınan antijene göre antijen spesifik, sonradan kazanılmış, prenatal dönemde başlayan ve hayat boyunca değişen bir durumdur.



- Tolerans temel iki mekanizmayla yönetilir: Parçalanmamış allerjenlerin absorpsiyonunun önlenmesi, sisteme giren antijenlere karşı gelişen immün yanıtın sınırlandırılması
- İmmün **tolerans** atijen spesifik hücresel ya da humoral immün yanıtın baskılanmasıdır.
- Antijenle temas GI boyunca vardır ve güçlü bir Treg hücre aracılı supresyon ile oral tolerans ortaya çıkar.
- Ancak çocukların %4-6 sında erişkinlerin %2'sinde buna rağmen allerji ya da intolerans ortaya çıkar

- Barsaklarda mikroorganizmaların çeşitliliği ve büyük miktarda probiyotik kullanımı IgA ve IL-10 üretiminde artışa neden olarak immün tolerans gelişiminde önemli rol oynar.
- Sezeryan doğumlar basak florasında değişime neden olarak besin allerjisi gelişme ihtimalini arttırır.
- Anne sütüyle besleme barsak geçirgenliğini azaltır, probiyotiklerin barsak florasında üremesini arttırır, IgA miktarını artırır, barsak hücre gelişimini destekler.
- Sonuç olarak da besin allerjisi gelişme riskini azaltır.



Besin allerjisi



- Besin allerjisindeki temel olay yenilen besinlere karşı toleransın klinik ve immünolojik olarak kırılmasıdır
- Besin allerjisinin temelinde çevre- gen ilişkisi yatar
- Besin antijenlerine karşı duyarlanma oral kavite, gastrointestinal sistem, deri ve nadiren de solunum yoluyla (polen –besin sendromu) oluşur.

- Besin allerjisi sıklığı giderek artan bir sorun
- Erişkinlerdeki besin allerjisi çocuklukta başlayıp erişkin yaşta devam edebileceği gibi, doğrudan erişkin yaşta da ortaya çıkabilir.
- Bebeklik ve çocukluk döneminde ortaya çıkan besin allerjisi zamanla kaybolabilirken, erişkin dönemde ortaya çıkan besin allerjisi süreğendir.



EPİDEMİYOLOJİ

- Prevalans gittikçe artıyor
- Erişkinlerin %25'ten fazlası kendileri veya çocuklarının besin allerjisi olduğunu düşünüyor
- Gerçek prevalans çocuklarda ~%4–7
- Erişkinlerde %1-2
- *Kuzey ve Batı Avrupa'da Güney Avrupa'ya göre daha sık
- ABD' de yılda 200 ölüm

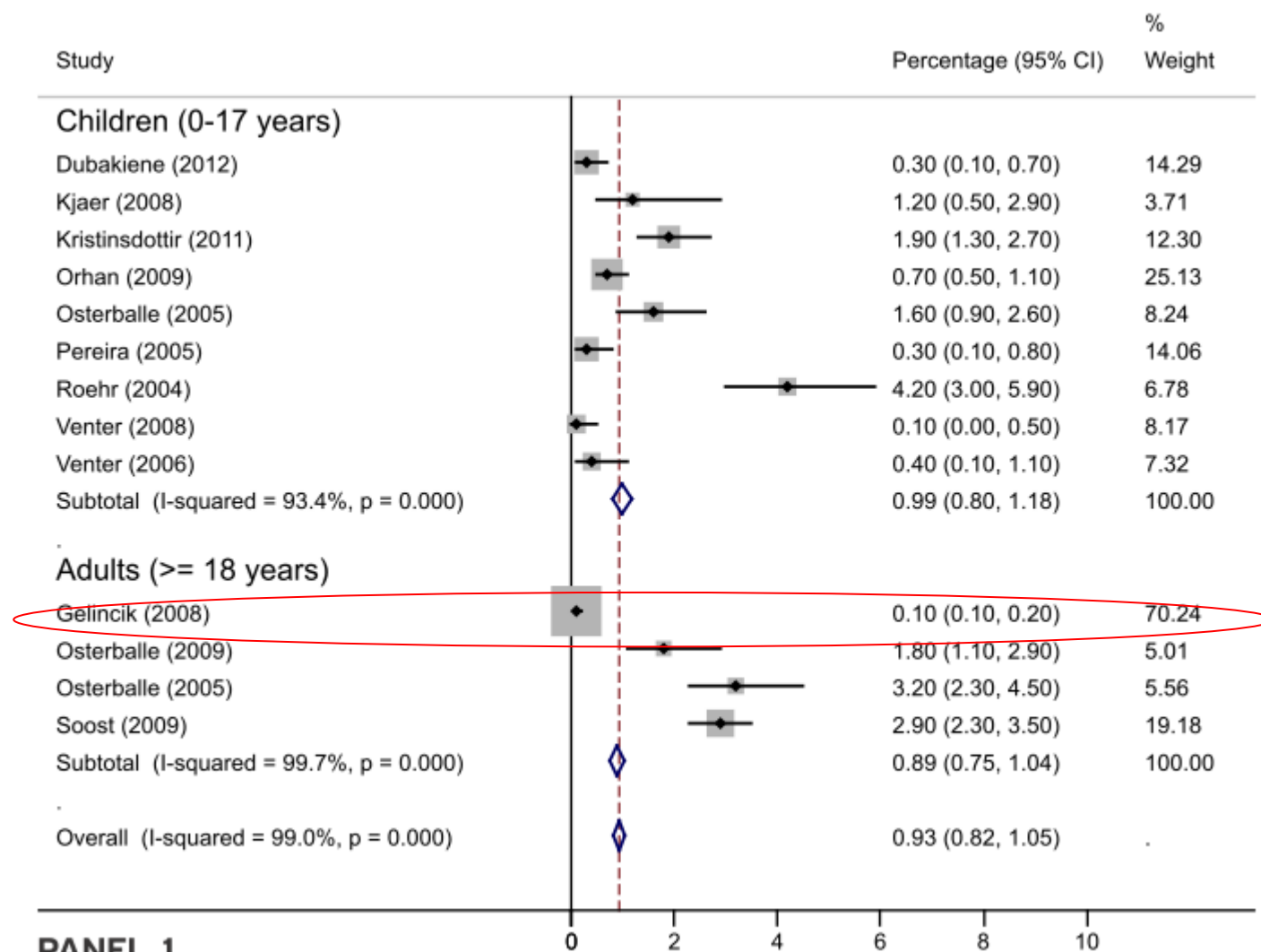
Confirmed prevalence of food allergy and non-allergic food hypersensitivity in a Mediterranean population

A. Gelincik*, S. Büyükoztürk*, H. Gül†, E. Işık†, H. İşsever†, F. Özşeker*, B. Çolakoğlu*, M. Dal*, Ö. Ayvaz†, G. Güngör† and A. Akkor*

*Department of Internal Medicine, Allergy Division and †Department of Public Health, Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

Table 2. Calculated self-reported prevalence of food hypersensitivity (FH) according to age and gender

	Prevalence [% (n)]	Confidence interval (95%)
Female	9.7 (833/8614)	9.05–10.31%
Male	8.9 (285/3202)	7.94–9.94%
18–39 years	9.9 (652/6534)	9.26–10.73%
40–59 years	9 (358/3947)	8.19–10.01%
60–79 years	8 (98/1217)	6.59–9.73%
≥80 years	8.5 (10/118)	4.14–15.03%



- Besinlere karşı allerjik reaksiyonlar IgE aracılı, non-IgE aracılı ya da iki reaksiyonun karışımı şeklinde ortaya çıkabilir.
- Besin allerjisi olan kişilerde Treg hücrelerinin üretimi bozulmuştur ve bunların yerini allerjen spesifik IgE üretimini uyaran TH2 hücreler almıştır

- **İmmünglobulin E (IgE) aracılı** reaksiyonlar besin spesifik IgE aracılı besin reaksiyonlarıdır. Akut ya da kronik cilt belirtilerine ya da anafilaksiye neden olur.
- **Non-IgE aracılı** besin allerjisi genel olarak TH2 aracılı gecikmiş tip yanıtlardır. Gastrointestinal hastalıklara ya da kronik cilt reaksiyonlarında bu mekanizma geçerlidir
- **Miks tip;** her iki reaksiyonun da sorumlu olduğu besin allerjisidir. Eozinofilik özofajit, besin proteini ile tetiklenen enterokolitik sendrom (FPIES) ve atopik dermatit olarak sıralanabilir.

Besin alerjisine bağı klinik durumlar

☐ Ig E aracılı

Ürtiker

Anjioödem

Bronkospazm

Rinit

Laringospazm

Diare

Kusma

Anafilaksi

Oral allerji

☐ IgE aracılı olmayan

*Besin proteinle tetiklenen enterokolit sendrom (FPIES)

*Besin Protein tetiklenen proktokoilt (FPIP)

*Besin proteinle tetiklenen enteropati

☐ Miks tip

*İnek sütü proteini allerjisi

*Eozinofilik özofajit

*Eozinofilik gastroenterit

Besin allerjisi gelişiminde etkili olan faktörler

- Besinle ilişkili faktörler
 - ✓ Epitelyal bariyerin hasarlanması (alkol, toksinler, bilinmeyen besin içerikleri, deterjanlar)
 - ✓ Allerjen tipi ve maruz kalınan dozu
 - ✓ Allerjen içindeki adjuvan ve onun dozu, mikrobiyal ürünler ve mikroplarla kontaminasyon durumu
 - ✓ Besin dolgu yapısının etkileri (tekrarlayan protein yapısı, lipidler ve glikolize şeker)
 - ✓ Pişirme ısı derecesi
- Kişisel faktörler
 - ✓ Yaş ve immün yapı
 - ✓ Mikrobiome
 - ✓ Bariyer defektleri (flaggrine mutasyonu)
 - ✓ Antiasit gibi ilaçlar
 - ✓ Altta yatan hastalık (atopik dermatit, rinit, immün yetmezlik)

Erişkinlerde besin allerjisi için risk faktörleri

- Polen allerjisi oral allerji sendromu ortaya çıkmasına neden olabilir
- Mesleki maruziyet: Lateks allerjisi muz ve tropikal meyve allerjisi
- Tekrarlayan kene ve denizanası sokması kırmızı et allerjisi gelişmesi
- Buğday özlü sabunların kullanılması buğdayla ilişkili egzersize bağlı anafilaksi Pollen exposure and sensitization is present in most patients with oral allergy syndrome (OAS), and most have concomitant allergic airway disease (rhinitis or asthma). (See 'Oral allergy syndrome' below.)
- Hızlı kilo kaybı sağlayan diyetler ya da kas arttırmak için kullanılan protein destek ürünleri aylar sonra buğday ve inek sütü allerjisi gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuş

Erişkinlerde en sık allerjiye neden olan besinler

- polen besin sendromuna neden olan
 - ✓ taze sebze,
 - ✓ meyve,
 - ✓ kabuklu kuru yemiřlerdir
- Balık
- Kabuklu deniz ürünleri
- Susam ← Türkiye'de önemli



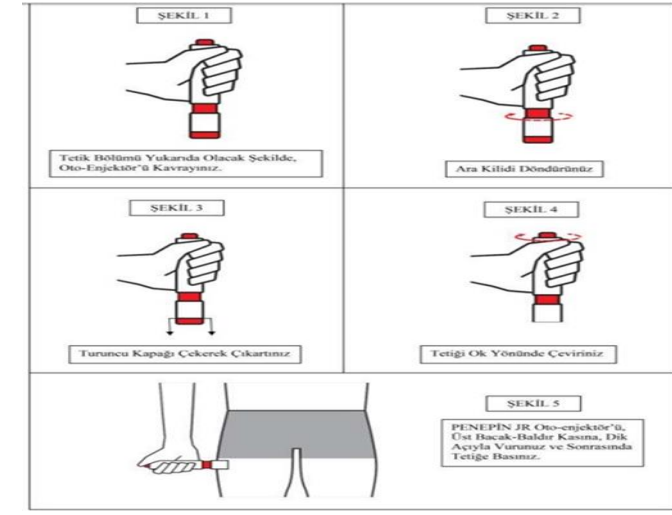
IgE'ye bağlı besin allerjisinde klinik bulgular

- Cilt: Kaşıntı, flaşıng, ürtiker/anjioödem, terleme
- Gözler: Konjonktival batmalar, gözlerde yaşarma, periorbital ödem, kaşıntı
- Solunum sistemi: Burun ve orofarenkste kaşıntı, hapşıruk, burun akıntısı, nazal konjesyon, metalik tat, üst sonum yollarında ses kısıklığı, stridor, damak kaşıma hissi, laringeal ödem, , alt sonum yollarında: dispne, taşipne, wheezing, öksürük, siyanoz.
- Kardiyovasküler: İleti bozukluğu, taşikardi, bradikardi, aritmi, hipotansiyon, kardiyak arrest
- Gastrointestinal: Bulantı, kusma, karın krmacı, gaz, diyare
- Nörolojik: Algı bozukluğu, senkop, bilinç bulanıklığı ve kaybı



Besinle indüklenen anafilaksi;

- Egzersizle indüklenen anafilaksi alerjik reaksiyonlar egzersiz sırasında ya da sonrasında ortaya çıkar
- Deniz kabukluları ya da buğday en sık allerjiye neden olan besinlerdir. Alkol domates, peynir, yer fıstığı, kereviz de etken olabilir. Egzersizin sonlandırılması ve adrenalin uygulaması önerilmeli



Adrenalin otoenjektör

- Ciddi sistemik reaksiyon geçiren hastaya mutlaka Adrenalin oto enjektör reçete edilmeli
- Hastaya ve yakınlarına kullanımı öğretilmeli

Diğer tip besin allerjileri;

- **Eozinofilik özofajit;** reflü, göğsün ortasında yanma, disfaji şeklinde belirtiler verir.
 - ✓ Hastada besin ya da inhalan alerjenlere karşı duyarlılık vardır.
 - ✓ Süt ve buğday hem erişkin ve hem de çocuklarda en sık EoE nedenidir.
 - ✓ Erişkinlerde sorumlu besinlerin eliminasyonu ile hem epitelyal inflamasyon hem de subepitelyal fibrozis kontrol altına alınabilir. Gastroenteroloji uzmanı tarafından takibi gerekir.
- **Çölyak hastalığı;** glutene karşı duyarlılık vardır. Çocukluk çağında tespit edileceği gibi erişkin dönemde de saptanabilir.
- **Besin proteini ile tetiklenen enterokolitik sendrom** (Food protein-induced enterocolitis syndrome — Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES))
 - ✓ Genellikle çocuklarda görülmekle birlikte nadir de olsa erişkinlerde de ortaya çıkabilir. Deniz kabukluları, yumuşakçalar, yumurta erişkinde sorumlu besinler olarak bildirilmiştir. Belirtiler sorumlu besinin tüketiminden iki-dört saat sonra başlar. Bulantı, kusma, kansız ishal şeklinde belirti verir, birkaç saat içinde düzelir. Besin zehirlenmeleri ile ayırıcı tanı yapılmalı

Besin allerjisinde tanı

- Anamnez: Aynı besinle benzer ya da artarak ilerleyen şikayetlerin varlığı. Özellikle IgE ye bağlı reaksiyonlarda şikayetlerin çok kısa sürede başlaması tanıda önemli
- Cilt prick testleri: Negatif prediktif değer, oldukça yüksek, pozitif testlerde ise hastanın şikayetlerinin o besinle uyumlu olması önemli.
- Besinle prick to prick test: Şüpheli besinle doğrudan batırma şeklinde test yapılabilir. Bu testler kişi anafilaksi geçirdiyse riskli olabilir.
- Besin provokasyon testleri: Çift kör plasebo oral provokasyon testleri altın standart. Kişi anafilaksi geçirdiyse bu besinle test yapılmamalı.
- Besin spesifik IgE tayini
- Moleküler allerji testler (Component resolved Diagnostic tests): Çok sayıda alerjene epitop düzeyinde bakılabilir ve çeşitli allerjenler arasında çapraz reaksiyonu tayin edebilir
- Atopik dermatit varsa şüpheli besinle yama testi yapılabilir.



Sonuç olarak;

Besin intoleransı& Besin allerjisi

- **Besin allerjisi;**

- İmmünolojik bir mekanizmayla ortaya çıkar
- IgE aracılı reaksiyonlarda çok az miktarda besinle de şiddetli reaksiyonlar görülebilir
- IgE aracılı besin reaksiyonu ön görülemez hayati tehdit eden ciddi reaksiyonlara evrilebilir

- **Besin intoleransı**, immünolojik bir reaksiyon değildir ve hayati risk taşımaz.
- İntoleransın etkisi GİS üzerinedir
- Yenilen besinin miktarına göre şikayetlerin şiddeti artabilir
- Aynı besin tüketildiğinde hep benzer şikayetler ortaya çıkar

TEŞEKKÜRLER