

Oral Allerji Sendromu

Bilal Doğan

GATA Dermatoveneroloji Kliniği Öğretim Üyesi

Yiyecek hipersensitivitesine bağlı oluşan hastalıklar, çok iyi tanımlanmamış olmasına rağmen, üç ana grupta incelenebilir. (Tablo I) Oral allerji sendromu (OAS) IgE'ye bağlı oluşan ve gastrointestinal sistemi ilgilendiren grupta incelenmektedir¹.

OAS belirli bir yiyeceğe karşı oluşan kontakt ürtikerin sadece ağız ve boğaza lokalize özel bir formu olarak düşünülebilir². Yiyeceğe bağlı allerjik semptomlara OAS olarak tanı konulduğunda, bu genellikle IgE'ye bağlı oluşan tip I allerjik yanıttır. Bu sendrom sıklıkla polen allerjisi olan kişilerde, belirli taze meyve ve sebzelere karşı gözlenir, fakat kabuklu deniz ürünleri ve yumurta allerjisi olanlarda da gözlenebilmektedir³.

OAS ilk olarak 50 yıl kadar önce huş ağacı pollen allerjisi olan hastalarda elma ve fındığa karşı tarif edilmiştir⁴. O zamandan beri polen allerjisi olan hastalarda çeşitli başka sebze ve meyvelere karşı da allerjik reaksiyonlar bildirilmiştir⁵. Yapılan çalışmalarda polen ve yiyecek allerjenlerinde homolog yapılar aktif olarak gösterilmiştir⁶.

OAS'nun prevalansı hakkında çok az çalışma vardır ve bunların da tamamı meyve ve sebzeler üzerine yoğunlaşmıştır. 1994 yılında İsviçre'de yapılan bir çalışmada polen allerjisi olan hastaların yaklaşık %35'inin bazı taze meyve ve sebzelere de duyarlı olduğu saptanmıştır⁷. 1995 yılında polen allerjisi olan 300 hasta arasında İtalya'da yapılan bir başka çalışmada da benzer bir prevalans elde edilmiştir⁸.

Meyve ve sebze allerjisi sıklıkla huş ağacı polenine karşı oluşan allerjik rinitli hastalar-

da ortaya çıkmaktadır. Bir İskandinav çalışmasında bu tür hastaların %63'ünün bir veya birden fazla meyve ve sebzeye karşı duyarlı oldukları bildirilmiştir⁹. Avusturya'dan Ebner ve ark. ise huş ağacı poleni- ne allerjik hastaların %75'inden fazlasında elma yedikten sonra OAS'nın oluştuğunu bildirmişlerdir¹⁰.

OAS yetişkinlerde çocuklara oranla daha sıktır. İsrail'de yapılan bir çalışma 10 yaşından büyük çocuklarda gözlenen yiyecek allerjilerinin sıklıkla meyve ve sebzelere bağlı olduğunu göstermiştir¹¹.

Patogenez

İntakt yiyecek allerjenleri GIS'den penetre olarak sirkülasyona girerler. Mukozal dokuda solubl antijenler, yiyecek ve inhalan allerjenler genellikle zayıf immünojendirler ve oral toleransı indüklerler. Dolayısıyla birçok kişide normalde tolerans gelişir. Duyarlı kişilerde oral tolerans gelişiminde yetersizlik veya oral toleransın bozulması sonucu hipersensitif yanıtlar oluşabilir. Oral tolerans daha önce yenmeleri sonucu indüklenen ve antijenlere karşı gelişen spesifik immünolojik bir yanıtıdır. Olası mekanizmalar olarak T-hücre delesyonu, T-hücre anerjisi ve düzenleyici T-hücre indüksiyonu ileri sürülmüştür, fakat en çok T-hücre anerjisi üzerinde durulmaktadır¹.

OAS'nun patogenezi tam olarak belli değildir. Orofarengeal mukozadaki mast hücresi konsantrasyonunun çok yüksek olmasının lokal oral semptomlara neden olduğu ileri sürülmektedir. Semptomların erken ortaya

Yazışma Adresi: Doç.Dr. Bilal Doğan, Prof.Dr. H. Özcan Cad. Emel Sok. Beyaz Konutlar No: 1 A-Blok D: 10 Küçükbakkalköy, Kadıköy-İstanbul

çıkışı, bu hücrelerin yüzeyindeki spesifik IgE ile, ilgili yiyecek veya meyveden hızla salınan allerjenin etkileşimi ile açıklanmaktadır. Bu reaksiyon, solunum yolu mukozasının ilgili polenle karşılaşması sonucu oluşan reaksiyona benzemektedir.

Hipersensitivite Demetleri

Belirli sebze ve meyvelere karşı duyarlanma, aynı botanik aileye ait olan diğer yiyeceklerle de duyarlanma ile birlikte olabilir. Klinik olarak bu fenomeni "aşırı duyarlılık demetleri" (clusters of hypersensitivity) olarak isimlendiriyoruz. Birkaç demet tarif edilmiştir. (Tablo II)¹².

Tablo II'de sıralanan birlikteliklerin çoğu deri testleri

veya RAST ile tespit edilmiştir. Bazıları ise oral provokasyon testleri ile doğrulanmıştır. Değişik botanik ailelerden olan sebze ve meyvelerle de, domates ve yer fıstığı demetinde olduğu gibi, aşırı duyarlılık demetleri oluşmaktadır. Bu demet, polen allerjik bir hastada tarif edilmiştir ve olasılıkla ortak epitopa duyarlanma sonucu oluşmaktadır.

Daha önce de sözedildiği gibi OAS sıklıkla huş ağacı, çimen, paçavraotu (ragweed) ve pelin ağacı (mugwort) gibi polen allerjileri ile birlikte gözlenir. Dolayısıyla coğrafi prevalansı sıklıkla lokal flora belirler. Örneğin saman nezlesinin temel olarak çimen polenleriyle oluştuğu İtalya'da, çimen allerjileri ile ülkede yaygın olarak tüketilen domates, kavun, karpuz ve portakal ile oluşan yiyecek allerjileri arasında bir

Tablo I: Yiyecek hipersensitivitesi hastalıkları

- ***IgE'ye bağlı***
- **Kutanöz:** Ürtiker, anjiödem, morbiliform döküntü, "flushing".
- **GI*:** OAS, GI anafilaksi.
- **SY*:** Akut rinokonjunktivit, bronkospazm.
- **Generalize:** Sistemik anafilaksi ve/veya şok.
- ***Mikst IgE- ve hücrel immüniteye bağlı***
- **Kutanöz:** Atopik dermatit.
- **GI:** Allerjik eosinofilik özefajit ve gastroenterit.
- **SY:** Astım.
- ***Hücrel immüniteye bağlı***
- **Kutanöz:** Kontakt dermatit, Dermatitis Herpetiformis.
- **GI:** Yiyecek proteini ile indüklenen enterokolit; proktokolit; enteropati sendromları; çölyak hastalığı.
- **SY:** Yiyeceklerle indükl. Pulmoner hemosiderozis (Heiner send.)
- ***Sınıflanamayanlar:*** İnek sütüyle oluşan anemi; artrit; migren.

*GI:Gastrointestinal; SY: Solunum yolu.

Tablo II: Aşırı duyarlılık demetleri

- Fındık, ceviz, brezilya fındığı, badem
- Elma ve armut
- Kivi ve avokado
- Patates ve havuç
- Maydanoz ve kereviz
- Kereviz, pelin (mugwort) ve baharatlar
- Elma, havuç ve patates
- Kiraz ve elma
- Kavun, karpuz ve domates
- Marul ve havuç
- Domates ve yer fıstığı
- Kereviz, hıyar, havuç ve karpuz.

birliktelik mevcuttur. ABD'de ise ragweed polenlerinin bol olması nedeniyle ragweed allerjisi ile kavun ve muza karşı bir duyarlanma birlikteliği daha sıktır. Ragweed allerjisinin aynı zamanda sukabağı ailesi (örn: karpuz, kavun, hıyar) üyelerine karşı oluşan allerjilerle birlikteliği de mevcuttur. Kivi ve çimen poleni allerjisi birlikteliği de bildirilmiştir.

OAS'lu hastaların tümünde respiratuvar allerji birlikte bulunmayabilir. Birkaç yiyeceğin inhalan allerjenlerden bağımsız olarak OAS'na neden olduğu gösterilmiştir. Buna en iyi örnek yerfıstığı allerjisidir¹³. Yerfıstığında bulunan iki major antijenin (Ara h 1 ve Ara h 2) polenlerle ilişkili homolog bir yapısı yoktur. Polinozisle birlikte olmayan OAS'na neden olabilen birkaç

meyve bildirilmiştir. Bu tip saf meyve allerjilerindeki allerjenlerle ilgili fazla bilgi yoktur. Polinozis ile birlikteliği olmayan meyve-allerjik hastalarda semptomların anaflaktik şok da dahil, daha şiddetli olduğu görülmektedir. Bu da, sorumlu allerjenlerin klasik OAS'na neden olan allerjenlerden daha dayanıklı olduğunu gösteren bir delil olabilir. (Mal d 1 gibi) Duyarlanma, muhtemelen gastrointestinal sistemde oluşmakta ve OAS ise sadece ortaya çıkan semptomlardan biri olarak görülmektedir.

Klinik Bulgular

OAS semptomları (genellikle) şüpheli yiyeceğin oral mukoza ile temasından sonra dakikalar içinde ortaya çıkar. Bu yakınmalar orofarengeal (ağız içi, damak, boğaz) kaşınma, dudak, dil ve damakta şişme, ses kısıklığı şeklindedir. Reaksiyonun dakikalar içinde olması ve spesifik IgE antikorlarının varlığı, mekanizmanın IgE ile oluştuğunu doğrulamaktadır.

Oral semptomlar her zaman ağız içine sınırlı olmayabilir. GİS yakınmaları, yaygın ürtiker, rinit, astım ve anaflaktik şok gibi sistemik bulgularla da birlikte olabilir. Bu durumu, allerjenin kısmen de olsa kaynağı belirler. Elma, şeftali gibi meyvelere karşı oluşan polenle ilişkili OAS çok nadiren sistemik ve gastrointestinal reaksiyonlara neden olurken, kereviz tüketilmesi ile oluşan oral semptomlar sıklıkla anaflaktik şok gibi sistemik reaksiyonlara neden olabilir¹⁴.

Yine, semptomların ağız ve boğaza sınırlı kalıp kalmayacağını kısmen, ilgili allerjenin stabilitesi de belirler. Meyve ekstraktlarındaki allerjenler oldukça labildir¹⁵. Bu nedenle "skin prick test", sadece taze meyveden direkt elde edilen materyel ile yapılabilir. Major elma allerjeni olan "mal d 1", yine major huş polen allerjeni "Bet v 1"e oldukça yakın bir proteindir¹⁶. Yapılan çalışmalar "Bet v 1"nin gerçekten ısıya dayanıksız ve proteaza duyarlı bir yapısı olduğunu göstermiştir. Karides ise OAS yanında sıklıkla anaflaktik şok gibi sistemik reaksiyonlara neden olmaktadır. Karidesin major allerjeninin bir kas proteini olan tropomyosin olduğu ve bunun da Bet v 1 proteininin aksine, ısıya oldukça dayanıklı olduğu saptanmıştır.

Ağız ve boğazdan başka organlara da gidebilen yiyecek allerjenlerinin, temel olarak, inhalan allerjenlerin neden olduğu allerjik reaksiyonlardan etkilenen organları etkilediği görülmektedir. Diğer bir deyişle

"Zincirin zayıf halkası" en sık etkilenmektedir. Ev tozu akarlarına allerjik kişilerde, yumuşakçalar ve kabuklular gibi vertebrasız hayvan yiyeceklerine karşı allerji gelişebilir. Bu fenomenin açıklaması, polen ve sebzelerde de bahsedilen çapraz reaksiyon gösteren IgE antikorlarıdır. Akara bağlı astımı ve salyangoz yemeye allerjisi olan 28 kişilik bir grup hastanın herbirinde, salyangoz yedikten sonra astım atakları oluştuğu gösterilmiştir.

OAS'da Tanı

OAS'da tanı temel olarak iyi bir anamneze dayanır. Vakaların çoğunda yiyeceğin oral mukozaya teması ile semptomların ortaya çıkışı oldukça belirgindir. Semptomlar genellikle 5-30 dk içinde ortaya çıkar. İlgili yiyeceklerle semptomların tekrar oluşturulabilmesi de tipiktir. Yine OAS tanısını destekleyecek diğer klinik bulgular arasında semptomların ağız, dudaklar, farinks, glottise lokalize olması ve allerjik rinit birlikteliği sayılabilir.

OAS tanısında kullanılan SPT (skin prick test) ve RAST (radyoallergosorban test) gibi yöntemlerin güvenilirliği nispeten azdır. Daha önce de bahsedildiği gibi yiyecek ekstraktlarındaki allerjenler sıklıkla labil olduğundan ekstraktlar hazırlanırken allerjenitelerini kısmen kaybederler ve yalancı negatif sonuçlara neden olabilirler. Taze meyve ekstraktlarının kullanılması OAS'lu hastalarda SPT'nin sensitivitesini artırabilir. Bu amaçla iki modifiye teknik önerilmiştir: Birincisi, direkt SPT olarak adlandırılan deri üzerinde yiyecek varken deriyi "prick"lemek, diğeri de "prick" artı "prick" teknik olarak adlandırılan lansetin önce sebze veya meyveye batırılıp çıkarıldıktan sonra aynı lanset ile deriyi "prick"lemektir. Bir çalışmada ticari bir elma preparatı ile yapılan SPT'nin sensitivitesi, taze elma ile "prick" artı "prick" yöntemiyle yapıldığında %2'den % 82'ye çıkmış, fakat spesifitesi ise %100'den %65'e düşmüştür. Yine bir başka çalışmada süt, yumurta, fındık-fıstık gibi kuruyemiş ve deniz ürünleri ile "prick+prick" yöntemi kullanılarak yapılan SPT'nin ticari preparatlarla yapılanlardan daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. Sebze ve meyvelerin özellikleri de SPT duyarlılığını etkiliyor olabilir. Sebze veya meyvenin allerjik potansiyeli, olgunlaşmasıyla artan allerjen miktarı nedeniyle artıyor olabilir. RAST yönteminde de taze materyal kullanıldığında sonuçla-

rın klinik bulgular ve deri testleriyle daha uyumlu olduğu gösterilmiştir, fakat bu yöntem rutin uygulamada pratik değildir.

SPT ve RAST'ın OAS tanısındaki rollerini kısıtlayan bir diğer faktör de bazı yiyecek allerjenlerinin ısı gibi bazı fiziksel faktörlerle etkilerini yitirmeleri ya da azaltmalarıdır. OAS yakınması bulunan birçok hasta ilgili yiyeceğin çiğ halini tolere edemezken, pişmiş hallerini kolaylıkla tüketebilmektedir. Yapılan bir çalışmada huş ağacı ve/veya pelin ağacı polenlerine ve kerevize pozitif SPT'si olan hastaların %94'ü çiğ kerevize pozitif reaksiyon verirken sadece %36'sı pişmiş sebze pozitif reaksiyon vermiştir¹⁴.

OAS tanısında oral yiyecek provokasyon testi nadiren gerekli olur. Allerji testleriyle desteklenen bir anamnez, tanı için genellikle yeterli olur. Eğer provokasyon testi gerekecekse yiyecek mutlaka natürel formunda kullanılmalıdır, kurutulmuş, liyofilize edilmiş veya kapsül şeklinde değil. Çünkü yiyeceğin semptomları oluşturabilmesi için oral mukozaya temas etmesi gerekmektedir.

Dolayısıyla OAS tanısının temelini oluşturan klinik özelliklerini şöyle sıralayabiliriz:

1. Klinik tablo: Oral mukozada eritem, kaşıntı ve ödem (sistemik bulgular daha nadirdir)
2. Birden çok allerjene karşı reaksiyon (Aşırı duyarlılık demetleri)
3. Polen allerjisine bağlı oluşmuş allerjik rinit veya astım ile birliktelik

Tedavi

OAS'nun tedavisindeki temel prensip ilgili yiyecekte kesin olarak sakınmaktır. Hayat boyu eliminasyona gerek olmayabilir. Özellikle çocuklarda sebze ve meyve de dahil birçok yiyeceğe karşı oluşan duyarlanma yavaş yavaş kaybolabilir. Balık ve fındık-fıstık gibi kuruyemişlere karşı tolerans nadiren geliştiğinden, OAS'na neden olan bu tür ürünlerden hayat boyunca sakınmak önerilmektedir.

Eğer oluştuysa anjiödem veya anafaksi uygun şekilde tedavi edilir. Ayrıca polen allerjisine bağlı oluşan allerjik rinit ve astımın da tedavisi gerekmektedir.

OAS tedavisinde immünoterapinin yeri tartışmalıdır. Polinozisin, immünoterapi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmesi bu olgularda da immünoterapinin yararlı olabileceğini düşündürmüştür. Fakat bu konuda çok az sayıda çalışma vardır ve bunlar da çift-kör, plasebo kontrollü değildir. Yapılan yayınlarda da huş ağacı polen immünoterapisinin yiyecek alerjisine bazı muhtemel yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir.

Fakat tam tersi sonuçlar da vardır. Örneğin ev tozu akarı immünoterapisinin, yararın aksine OAS'nu indüklediği bildirilmiştir¹⁷. Bir hastada bu tedavi sonucu akarlardaki tropomyosine karşı IgE antikorları olduğu gösterilmiştir. Tropomyosin ise karidesin major allerjenidir. Hasta karides yediğinde OAS'nun oldukça şiddetlendiğini ifade etmiştir. Immünoterapinin OAS'da yararlı ve zararlı etkilerinin olması dikkate değerdir. Tatminkar yanıtlar iyi organize edilmiş çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalar sonucu belirlenecektir.

Sonuç

- Taze sebze ve meyvelere karşı oluşan OAS'nun IgE'ye bağlı olduğu iyi tanımlanmıştır.
- Oral allerji sendromu, vakaların çoğunda solunum allerjilerinin gelişimi sonucu oluşur. İnhalan allerjilerle birlikte değilse sıklıkla daha şiddetli semptomlarla birlikte (anaflaktik şok gibi).
- OAS'na neden olan ve çapraz reaksiyon gösteren allerjenlerin (Bet v 1 ve profilin gibi) belirlenmesi ve izolasyonu, bu tip yiyecek allerjilerinin tanısında gelişmelere neden olabilecektir. Fakat halen altın standard "çift-kör, plasebo kontrollü besin provokasyon testi"dir.

- Semptomsuz olgularda yüksek spesifik IgE varlığı, çapraz reaksiyon gösteren epitop miktarının oldukça sınırlı olması ile açıklanabilir.

- OAS tedavisinde immünoterapinin potansiyel yeri henüz tartışmalıdır. Immünoterapi ile yakınmaları azalan ve artan hastalar bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Sampson HA: Adverse reactions to foods. Middleton's allergy principles and practise. Ed. Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FE.

- 6ncı baskı. Philadelphia, Mosby, 2003; 1619-43.
2. Ree RV. The oral allergy syndrome. Contact urticaria syndrome. Eds. Amin S, Lahti A, Maibach HI. 1nci baskı. New York, CRC Press, 1997:289-299.
3. Bernhisel-Broadbent, J. Allergenic cross-reactivity of foods and characterization of food allergens and extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995; 75:295-303.
4. Tuft L, Bloemstein GI. Studies in food allergy. II. Sensitization of fresh fruits: clinical and experimental observations. *J Allergy* 1942; 13:574-581.
5. Lowenstein, H. And Eriksson. N.E. Hypersensitivity to foods among birch pollen-allergic patients, *Allergy*, 1983; 38:577-87.
6. Vanek-Krebitz M, Holfmann-Somergruber K, Laimer da Camara Machado M, et al. Cloning and sequencing of Mal d 1, the major allergen from apple (*Malus domestica*) and its immunological relationship to Bet v 1, the major birch pollen allergen. *Biochem Biophys Res Commun.* 214, 538, 1995;214:538-51.
7. Bircher AJ, Van Melle G, Haller E, Curty B, Frei PC. IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens, with and without symptoms of food allergy. *Clin Exper Allergy* 1994; 24:367-374.
8. Pastorello EA, Ispano M, Pravettoni V et al. Clinical aspects of food allergy. *Proc XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology* 1995; 883-888.
9. Eriksson NE. Birch pollen allergy associated with food hypersensitivity. An enquiry study *Nordic Aerobiology* 1984; 66-69.
10. Ebner C, Birkner T, Valenta R et al. Common epitopes of birch pollen and apples. Studies by Western and Northern blot. *J Allergy Clin Immunology* 1991; 88:588-594.
11. Kivity S, Dunnerk K, Marian Y. The pattern of food hypersensitivity in patients with onset after 10 years of age. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:19-22.
12. Eriksson NE. Clustering of foodstuffs in food hypersensitivity. An enquiry study in pollen allergic patients. *Allergol Immunopathol* 1984; 12:28-32.
13. Loza C. And Brostoff J. Peanut allergy. *Clin Exp. Allergy*; 25, 493, 1995;25:493-502.
14. Wutrich B, Staeger J, Johansson SGO. Celery allergy associated with birch and mugwort pollinosis. *Allergy* 1990; 45: 566-571.
15. Rudeschko O, Fahlbusch B, Henzgen M, et al. Investigation of the stability of apple allergen extracts, *Allergy*. 1995;50:575-80.
16. Vieths S. Janek K, Aulepp H and Petersen A. Isolation and characterization of the Da major apple allergen and comparison with the major birch pollen allergen (Bet v 1, *Allergy*, 50, 421, 1995.
17. van Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH, Garritani, MS, Aalberse RC, Bonifazi F. Possible induction of food allergy during mite immunotherapy. *Allergy*. 1996;51:108-13.