

Kene Isırmasıyla Oluşan Gizemli Kırmızı Et Alerjisi

İlay Çelik Sezer [*Bilim ve Teknik Dergisi*]

Son yıllarda başta Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avustralya olmak üzere dünyanın çeşitli yerlerinde görülmeye başlayan, ezber bozan cinsten bir alerji türü tıp dünyasında gündeme gelmeye başladı. Bu alerjiyi en ilginç yapan şey, bazı kene türlerinin ısırması sonucu oluşması. Kenelerle ya da başka eklembacaklılarla taşınan ve bulaştırılan enfeksiyon hastalıkları duymaya alışkınsınız. Ancak bir “alerji”nin keneden “bulaşması” kulağa hayli tuhaf geliyor.

Alfa-gal sendromu olarak adlandırılan alerji, çoğunlukla hastanın kırmızı et yemesinden saatler sonra ortaya çıkan şiddetli bir alerjik reaksiyonla kendini gösteriyor. Hem alerjinin kene tarafından bulaştırılması hem de alerjik reaksiyonun alerjene maruz kalınmasından saatler sonra ortaya çıkması sıra dışı durumlar olduğu için özellikle alerjinin yeni rastlandığı ve duyulup bilinmediği yerlerde teşhis hayli zor olabiliyor.



Ezber Bozan Bir Alerji: Alfa-gal sendromu immünoloji ile ilgili bazı yerleşik kabulleri sarsan sıra dışı özellikler taşıyor. Gıda alerjilerinin büyük bir çoğunluğu proteinlerden kaynaklanıyor, kendini çocukluk döneminde belli ediyor ve genellikle etkisini gıdanın tüketiminden hemen sonra gösteriyor. Buna karşılık alfa-gal bir şeker molekülü. Alfa-gal sendromu hastaları, ilk reaksiyonları başlamadan önce yıllar boyunca kırmızı ete hiçbir alerjik tepki göstermiyor. Ayrıca alfa-gal reaksiyonları alerjene maruz kalınmasından saatler sonra ortaya çıkıyor. Üstelik reaksiyon yelpazesi de hayli sıra dışı: Hafif vakalardaki cilt reaksiyonlarının ve ağır vakalardaki anafilaksinin dışında, hastalarda şiddetli karın ağrısı, karın krampları ve ishal görülebiliyor.



Dr. Sheryl van Nunen

Avustralya, 1987

1987 yılında, Avustralya'nın Sydney kentindeki bir banliyöde bulunan bölge hastanesinde alerji bölümü başkanı olan Dr. Sheryl van Nunen bir tür bulmacayla karşı karşıya kaldı. Meslektaşları arasında esrarengiz anafilaksi (hayati tehlike yaratabilen şiddetli alerjik reaksiyon) vakalarını çözmekteki başarısıyla bilinen van Nunen bu kez geceleri uykusundan şiddetli bir alerjik reaksiyonla uyanan bir adamın durumuyla ilgileniyordu. Dr. van Nunen bunun sıra dışı bir durum olduğunu hemen anlamıştı çünkü çoğu alerjik reaksiyonun alerjene maruz kalınmasından kısa süre sonra ortaya çıktığını biliyordu. Önce hastanın alerjen olabilecek bazı bariz etmenlere karşı alerjik tepkisini test etti. Bu testler negatif sonuç verince de hastanın tıbbi geçmişini inceleyip hastanın yatmadan önce yediği her şey için deri alerji testleri yaptı. Sonuçta pozitif sonuç veren tek olası alerjenin kırmızı et olduğunu gördü. Van Nunen yıllar içinde çok sayıda benzer vakayla karşılaştı. 1990'lar boyunca buna benzer 6 vaka daha gördü, 2003'e gelindiğinde aynı sorundan muzdarip en az 70 hastaya daha rastlamıştı. Hepsi de birkaç saat önce yedikleri etten etkilenmişlerdi. Duruma bir açıklama getirmeye çalışan van Nunen, hastalara kendilerinin ya da ailelerinin etten başka bir şeye karşı reaksiyon gösterip göstermediğini öğrenmek amacıyla sorduğu çok sayıda soruya aldığı cevaplardan hastaların çoğunda kene ısırığı öyküsü olduğunu fark etti. İşte, kırmızı et alerjisiyle kene ısırıkları arasında bir ilişki olabileceği ilk olarak van Nunen tarafından öne sürüldü.

Kene kaynaklı kırmızı et alerjisi, ilk önce az sayıda insanda sebebi anlaşılamayan esrarengiz şiddetli alerjik reaksiyonlar biçiminde görüldü. İlk vakalarda alerjinin ne olduğu bile anlaşılamadı. Kırmızı et alerjisi reaksiyonları et tüketiminden saatler sonra ortaya çıktığı için genellikle gecenin bir yarısında insanları uykularından uyandıran şiddetli reaksiyonlar biçiminde görülüyordu. Et tüketimiyle reaksiyon arasında geçen uzun süre, alerjik reaksiyonun kaynağının anlaşılmasını zorlaştırıyordu. Reaksiyon et tüketimiyle ilişkilendirilse bile, o zamana kadar düzenli olarak kırmızı et tüketebilen bir insanın nasıl olup da bir anda bu kadar şiddetli biçimde alerji geliştirdiği sorusu sağlık profesyonelleri ve bilim insanları için tam bir muammaydı. Kırmızı et alerjisiyle ilgili ilk çalışmalar ve keşifler vakaların ilk kez görülmeye başlandığı Avustralya ve ABD'den bilim insanları tarafından yapıldı.

Setuksimab Reaksiyonuyla Başlayan Keşif Serüveni

Kene ısırığından kaynaklanan kırmızı et alerjisinin, diğer adıyla alfa-gal sendromunun bir alerji olarak tanımlanıp kaynağının anlaşılması, tesadüflerin de rol oynadığı bir olaylar ve araştırmalar silsilesine dayanıyor. Hikâye ABD’de 2004 yılında piyasaya sürülen setuksimab adlı kanser ilacıyla başladı. Kuzey Carolina ve Tennessee’de ilacı kullanan 88 kişiden 25’i ilaca karşı aşırı hassasiyet gösterdi. Bazıları acilen epinefrin enjeksiyonu yapıp hastaneye kaldırılmalarını gerektirecek kadar kötüydü. Hatta Arkansas eyaletindeki Bentonville’de bulunan bir kanser kliniğindeki bir hasta ilk setuksimab dozunu alırken bir anda yere yığılıp hayatını kaybetti. Her ilacın deneme aşamasında alerji gösteren kişilere rastlanması beklenen bir şey olsa da setuksimaba yönelik bu kadar yüksek oranda alerjik reaksiyon görülmesi, hele de bu vakaların belirli bir coğrafyayla sınırlı olması sıra dışı bir durumun göstergesiydi.

O sırada Virginia Üniversitesi’nde alerji konusunda araştırmalar yapan Dr. Thomas Platts-Mills, Bentonville’deki ölüm vakasını duyduğunda setuksimaba yönelik bu alerjik reaksiyonların ilginç bir araştırma konusu olabileceğini düşündü. Platt-Mills oluşturduğu araştırma ekibiyle birlikte sorunun kaynağını kısa sürede buldu. Setuksimaba karşı bazı insanlarda görülen şiddetli alerjik reaksiyon, bu kişilerde setuksimabın da yapısında bulunan galaktoz-alfa-1,3-galaktoz, kısaca alfa-gal molekülüne karşı önceden var olan hassasiyetten kaynaklanıyordu. Hassasiyetin göstergesi, bu kişilerde alfa-gal molekülüne özel, immünoglobülin E (IgE) tipi antikor-

ların yüksek düzeyde bulunmasıydı. Alfa-gal molekülü çoğu memelinin kas hücrelerinde bulunsa da insanlarda görülüyor. Aslında alfa-gal molekülünü tıp tarihinde daha önceden meşhur eden bir olgu var. Alfa-galin şiddetli alerjik reaksiyon tetikleme eğilimi, hayvandan insana organ nakli denemelerinin başarısız oluşunun sebeplerinden biri.

Araştırma ekibi, setuksimab reaksiyonuna neden olan ön hassasiyetin nedeni olabilecek etmeni ortaya çıkarabilmek için hastaları ve ailelerini dikkatle inceledi. Görünüşe göre, setuksimab reaksiyonları belirli bir coğrafyayla sınırlıydı. Arkansas, North Carolina ve Tennessee’deki hastalarda hassasiyet görülürken Boston ve Kuzey California’dakilerde görülüyordu. Bunun üzerine araştırmacılar ABD’nin sadece belirli bölgelerinde görülen parazitleri, küfleri ve hastalıkları incelemeye başladı.

O sırada, ekipte yer alan Nashville’li araştırmacı Dr. Christine Chung ilginç bir ipucuna rastladı. Çalıştığı hastanedeki kanser kliniğinde kayıtlı hastaların yaklaşık beşte birinde yüksek düzeyde alfa-gal karşıtı IgE bulunuyordu. Ancak Dr. Chung, aynı tarzda yaşayan ancak kanser hastası olmayıp kanser ilacı alması gerekmeyen insanlardan oluşan bir kontrol grubu olarak kullanmak amacıyla bu hastaların yakın komşularını incelediğinde, onların da beşte birinin yüksek düzeyde alfa-gal karşıtı IgE antikoru taşıdığını keşfetti. Sonuçta, Dr. Platts-Mills ve ekibi, alfa-gal reaksiyonunun kanserle hiçbir ilgisi olmayıp Tennessee kırsalındaki bir etmenle ilintili olduğunu anladı.

Fail Amerikan Kenesi Çıkıyor



Dr. Platts-Mills ve ekibinin yanıtlaması gereken yeni soru, alfa-gal reaksiyonunu tetikleyen şeyin Tennessee kırsalındaki hangi etmen olduğuydu. Bu sorunun yanıtı da yine bir rastlantı sayesinde bulundu. Dr. Platts-Mills'in laboratuvarındaki araştırmacılardan Dr. Jacob Hosen tesadüfen Kayalık Dağlar benekli ateşi olarak bilinen enfeksiyonun yayılımını gösteren, ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından hazırlanmış bir haritaya rastladı. Enfeksiyonun coğrafi yayılımı setuksimab reaksiyonlarının görüldüğü yerlerle birebir örtüşüyordu. Kayalık Dağlar benekli ateşini taşıyan vektörlerden birinin ise Amerikan kenesi olarak bilinen ve güneydoğu ABD'deki en yaygın kene türlerinden biri olan *Amblyoma americanum* olduğu biliniyordu. Araştırmacılar bu kenelerin setuksimab reaksiyonlarıyla da bir ilintisi olup olmadığını merak etti. Bunun üzerine, o sırada Platts-Mills'in grubunda bir doktora sonrası araştırmacı olan Dr. Scott Commins, setuksimaba reaksiyon gösteren her yeni hastayı arayıp kene ısırığına maruz kalıp kalmadığını sorma işini üzerine aldı. Konuştuğu hastaların %94,6'sı keneler tarafından ısırıldığını belirtti. Geri kalan az sayıdaki hastaysa, belirli bir kene ısırması olayı hatırlamamakla birlikte, sürekli dış ortamda vakit geçirdiklerini ve keneler tarafından ısırılmalarının olası olduğunu söyledi. Böylece araştırma ekibi setuksimab reaksiyonuyla kene ısırığı arasında büyük ihtimale bir neden-sonuç ilişkisi olduğu sonucuna vardı.

Araştırmacılar elde ettikleri bu sonuçtan başka bir çıkarım yaparak, memeli hayvanlardan elde edilen etler yapıları gereği alfa-gal şekeri içerdiği için, kene ısırığı sonucu alfa-gal hassasiyeti geliştiren bireylerin kırmızı ete de reaksiyon verebileceği varsayımında bulundular. Ancak bu iddia o sırada sadece spekülasyon niteliğindedi. Araştırmacıların alfa-gal hassasiyeti ile kırmızı ete yönelik alerjik reaksiyon arasında gerçek bir neden-sonuç ilişkisi kurmaları ise yine tesadüfi bir gelişme sonucunda mümkün oldu.

Doğa yürüyüşlerinden hoşlanan Dr. Platt-Mills, bir hafta sonu Virginia'da ormanlık bir alanda yürüyüşe çıkmıştı. Beş saat sonra yürüyüşten dönüp botlarını ve çoraplarını çıkardığında ayaklarında ve bacaklarında minik

noktacıklar fark etti. Derisine gömülen bu minik cisimlerden birkaçını saklayıp bir entomologa gönderince bunların larva hâlindeki Amerikan keneleri olduğunu öğrendi.

Dr. Platt-Mills bu olayı alfa-gal araştırması için fırsat olarak gördü ve laboratuvara döner dönmez ekibindeki-lere kanını aldırıp alfa-gal karşıtı IgE düzeyini ölçtürdü. Periyodik olarak tekrarladıkları ölçümler IgE düzeyinin başlangıçta düşük olduğunu ancak haftadan haftaya yükseldiğini gösterdi. Ölçümlerin başlamasından birkaç hafta sonra katıldığı bir davette iki dilim kuzu pizola yiyen Dr. Platt-Mills o gece uykusundan kurdeşenler içinde uyandı. Yani, kırmızı ete karşı alerjik reaksiyon gösterdi. Böylece, Dr. Platt-Mills kene ısırığı, alfa-gal karşıtı IgE düzeyinin artması ve kırmızı et alerjisi arasındaki ilişkiyi doğrulayan bir deneyimi bizzat yaşadı. Daha sonra model organizma olarak farelerin kullanıldığı bazı araştırmalarda bu ilişki moleküler düzeyde de doğrulandı.

Kırlık ve ormanlık alanlar ile bağ, bahçe, tarla, ahır, orman kenarı tarım arazisi gibi alanlar kenelerle karşılaşma açısından görece daha riskli yerler.



Altı Kıtada da Görüldü

Dr. Scott Commins, Amerikan keneseinin yayılım alanının, alfa-gal vakalarının ilk kez yoğun olarak görülmeye başlandığı ABD'nin güneydoğu bölgesinden dışarı doğru genişlediğini ve New York, Maine ve Minnesota gibi daha kuzeydeki yerleşim yerlerinden de vaka raporları geldiğini belirtiyor.

Bugün Avustralya'da, ABD'de, Avrupa'da (Fransa, İspanya, Almanya, Belçika, İsviçre, İsveç, Birleşik Krallık, İtalya ve Norveç), Asya'da (Kore ve Japonya), Orta Amerika'da (Panama), Güney Amerika'da (Brezilya), Afrika'da (Güney Afrika ve Fildişi Sahili), dolayısıyla insanların kene ısırığına maruz kalabildiği tüm kıtalarda kene kaynaklı et alerjisi vakaları kayıtlara geçmiş durumda. Farklı yerlerdeki vakalar genellikle farklı kene türleriyle ilişkili (alttaki tablo).

Dr. Platt-Mills ve Dr. Commins, alfa-gal sendromuna bir halk sağlığı problemi olarak da eğildikleri için sürekli yeni vakalara ilişkin haberleri tarıyorlar. Ayrıca, ülkenin değişik yerlerindeki alerji kliniklerini arayıp yeni vakalarla ilgili bilgi topluyorlar. Topladıkları verilerle, ABD'nin ilk kırmızı et

alerjisi haritasını oluşturuyorlar. Platt-Mills'in ekibinden Jeff Wilson da tüm yeni vakalardan kan örnekleri edinmeye çalışıyor. Bu örnekleri inceleyerek hastaların kanındaki anti-kor profilinin Amerikan keneseinin tükürüğüne karşı oluşan anti-kor profiliyle uyuşup uyuşmadığını anlamaya çalışıyor.

Bu bilgi, yeni vakaların Amerikan keneseinin yayılımının genişlemesiyle mi yoksa başka kenelerin de alfa-gal alerjisi oluşturma kapasitesi kazanmasıyla mı ilgili olduğu konusunda ipucu sağlıyor. Ayrıca bu bilginin alerjinin ortaya çıkmasına neden olan mekanizmanın anlaşılmasına da katkı sağlama potansiyeli var.

Dr. Platt-Mills



Dr. Scott Commins



Yıl	Ülke	Kene	Vaka Sayısı
2007	Avustralya	<i>Ixodes holocyclus</i>	25
2009	ABD	<i>Amblyomma americanum</i>	24
2009	Fransa	<i>Ixodes ricinus</i>	2
2011	İspanya	<i>Ixodes ricinus</i>	5
2012	Almanya	<i>Ixodes ricinus</i>	21
2012	Kore	<i>Ixodes nipponensis?</i>	1
2012	Japon	<i>Ixodes nipponensis?</i>	1
2013	İsveç	<i>Ixodes ricinus</i>	2
2014	İsviçre	<i>Ixodes ricinus</i>	3
2014	Panama	<i>Amblyomma cajennense</i>	4
2015	Birleşik Krallık	<i>Ixodes ricinus</i>	1
2016	İtalya	<i>Ixodes ricinus</i>	1
2016	Güney Afrika	?	2
2016	Japonya	<i>Haemaphysalis longicornis?</i>	30
2016	Brezilya	<i>Amblyomma sculptum?</i>	1
2016	Fildişi Sahili	<i>Amblyomma variegatum?</i>	1
2017	Norveç	<i>Ixodes ricinus</i>	1
2018	Avustralya	<i>Ixodes (Endopalpiger) australiensis</i>	1

Alfa-gal Hassasiyetiyle Yaşamak

Alfa-gal hassasiyetine bağlı şiddetli kırmızı et alerjisi olan bir bireyin kırmızı et ve ürünlerinden özenle kaçınması gerekiyor. Hastanın uzman bir diyetisyen yardımıyla bir yandan et ürünlerinden uzak durup bir yandan da demir depolarını korumasına ve vitamin B12 düzeyini uygun değerlerde tutmasına yardımcı olacak tedbirleri alması tavsiye ediliyor.

Alfa-gal şekeri bazı ilaçlarda ya da başka bazı tıbbi malzemelerde de bulunabiliyor. Bu durum alfa-gal hassasiyeti olan kişiler için risk oluşturabiliyor. Özellikle de kişinin alfa-gal hassasiyeti daha önceden bilinmiyorsa beklenmedik şiddetli alerjik reaksiyonlar görülebiliyor. Bunun en çarpıcı örneklerinden biri alfa-gal hassasiyetinin henüz tam olarak tanımlanmadığı dönemde ABD'nin Kuzey Carolina ve Tennessee bölgelerinde setuksimab uygulanan kanser hastalarında sıra dışı yüksek oranda görülen, en az biri ölümlle sonuçlanan şiddetli alerjik reaksiyonlar. Dolayısıyla alfa-gal hassasiyeti olanları et tüketimi dışında bekleyebilecek sinsi tehlikeler de var. Setuksimabın yanı sıra bazı aşılar da (örn. kızamık-kızamıkçık-kabakulak, zona aşıları) ölçülebilir düzeyde alfa-gal bulunuyor. Aşılar da ilaç kapsüllerinde, tabletlerde, fitillerde ve implantlar da dâhil kolajen içeren tıbbi ürünlerde bulunabildiği için jelatin de dikkat edilmesi gereken bir madde. Memeli etine alerjisi olan hastaların %10'undan az bir kısmı jelatine de reaksiyon gösteriyor. Daha önce domuz dokusundan elde edilen kalp kapakçığı protezi nakledilen en az bir kişide alfa-gal hassasiyetinden kaynaklı şiddetli alerjik reaksiyon görülmüş. Ayrıca, memelilerden elde edilen panzehirlerin de alfa-gal hassasiyetli kişilerde risk oluşturabileceği düşünülüyor.

İlgili kenelerin ısırığı sonucunda bir defa alfa-gal hassasiyeti edinen kişilerin tekrar kene ısırığına maruz kalması alfa-gal hassasiyeti düzeylerini yükseltebiliyor. Öte yandan kene ısırığı tekrarlanmazsa alfa-gale özel IgE antikor düzeyi zamanla azalıyor ve bazı bireylerin kırmızı ete karşı hassasiyeti yok olabiliyor. Bu yüzden hastaların yeni kene ısırıklarından kendilerini etkili şekilde koruması gerektiği düşünülüyor.

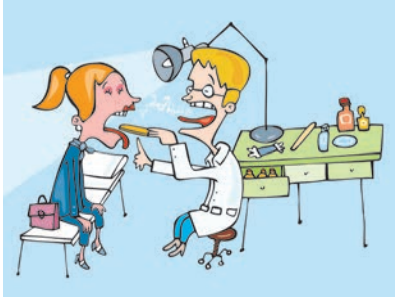


Kırmızı Etteki Alfa-gal Normalde Neden Alerji Yapmıyor?

Alfa-gal hassasiyetine bağlı kırmızı et alerjisi ile ilgili en kafa karıştırıcı soru, normalde kırmızı ette bulunan alfa-gal normal insanlarda herhangi bir reaksiyon oluşturmazken kene ısırığı sonucu gelişen alfa-gal hassasiyeti neticesinde kırmızı etteki alfa-galin neden alerjik hâle geldiği. Bunun yanıtı iki durumda farklı bağışıklık tepkilerinin oluşmasında yatıyor. Normalde kırmızı etten ve diğer memeli ürünlerinden sindirim yoluyla vücudumuza giren ya da bağırsak mikrobiyomumuzdaki mikroorganizmalardan gelen alfa-gal moleküllerine karşı vücudumuzda IgG ve IgM tipi antikorlar oluşuyor. Bu antikorlar alfa-gal içeren patojenik mikroorganizmalardan korunmamıza yardımcı oluyor. Ancak görünüme göre, kene ısırığı sonucunda henüz tam olarak anlaşılamayan bir mekanizma yoluyla, alfa-gal molekülüne yönelik bağışıklık tepkimiz IgE antikorları üretme yönüne kayıyor. İşte, örneğin, kırmızı et yediğimizde alfa-gal moleküllerinin alerjik reaksiyon oluşturmada da bu IgE antikorlarından kaynaklanıyor. Alfa-gale özel IgE antikor düzeyinin ölçülmesinin alfa-gal hassasiyetinin tespit edilmesinde kullanılması da bu sebebi de bu.

Kırmızı Et Alerjisi Reaksiyonunda Neler Olabilir?

Kene ısırığı kaynaklı memeli eti alerjisinde kişiye et tüketiminden saatler sonra alerjik reaksiyon görülüyor. Normalde gıda alerjilerinde reaksiyon alerjenin alınmasından çok kısa süre sonra (<30 dk) ortaya çıktığı halde kırmızı et alerjisinde et tüketimi ile alerjik reaksiyonun başlaması arasında geçen süre yan etmenlere bağlı olarak 2-10 saat arasında değişebiliyor, çoğu durumda ise belirtiler 3-6 saat sonra görülmeye başlıyor.



Vakaların %60'ını bulan oranda anafilaksi adı verilen, hayati tehlike yaratabilen şiddetli reaksiyon görülüyor. Geçtiğimiz yıl *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* dergisinde yayımlanan bir araştırmaya göre alfa-gal temelli et alerjisi, Tennessee Üniversitesi Sağlık Bilimleri Merkezi'nde 2006-2016 arasındaki anafilaksi vakalarının en yaygın (218 vakanın %33'ünün) sebebiydi. ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından iki ya da daha fazla organı etkileyen alerjik reaksiyon olarak tanımlanan anafilaksi, epinefrin enjeksiyonuyla durdurulabiliyor.

Anafilaksinin ilk işaretleri, burun akıntısı ve deride kızarma gibi tipik alerji belirtileri olsa da 30 dakika içinde daha ciddi belirtiler ortaya çıkıyor. Genellikle şu belirtilerin birden fazlası görülüyor:

■
Öksürük, hırıltılı soluma, kaşıntı ve göğüste sıkışma hissi

■
Bayılma, sersemlik, zihin bulanıklığı ya da hâlsizlik

■
Ürtiker (kurdeşen), döküntü, deride kaşınma, şişme ya da kızarma

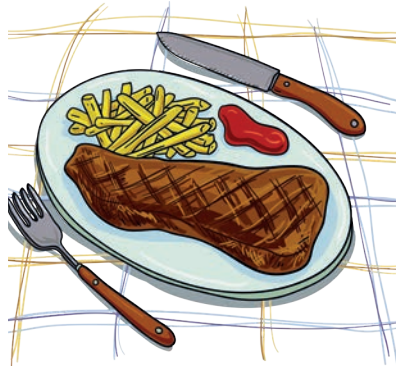
■
Burun akıntısı ya da tıkanıklığı, hapşırma

■
Nefes darlığı ya da soluk alıp vermede güçlük

■
Dudaklarda ya da dilde şişme ve kaşıntı

■
Kusma, ishal ve kasılma

■
Zayıf ama hızlı nabız, solgunluk



Reaksiyon gösteren kişilerde çoğunlukla kene ısırığı öyküsü oluyor ancak kene ısırığının kişi tarafından fark edilmediği durumlar da olabiliyor. Kırmızı et alerjisine hem yetişkin kenelerin hem de larva hâlindeki kenelerin ısırığı sebep olabiliyor. Kırmızı et alerjisi olan kişilerin neredeyse tamamında ya kan serumunda alfa-gale özel IgE tipi antikorlar tespit ediliyor, ya çiğ organik memeli etine yönelik deri alerji testinde pozitif sonuç alınıyor ya da bunların ikisi birden gerçekleşiyor. Setuksimaba yönelik deri alerji testleri de pozitif sonuç veriyor.

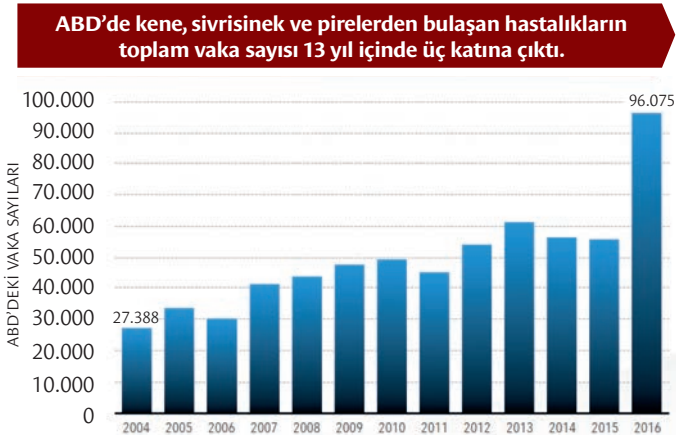


Alfa-gal hassasiyetinden kaynaklı et alerjisinin doktorlar ya da hasta tarafından daha önce duyulmamış olması -ki henüz çok bilinen bir alerji değil- teşhisi zorlaştıran en önemli nedenlerden biri. Bununla birlikte, reaksiyonun ortaya çıkmasında yan etmenler de rol oynadığı için, belirtilerin her kırmızı et tüketiminde ortaya çıkması söz konusu değil. Dolayısıyla alerjik reaksiyon ile onu tetikleyen kırmızı et tüketimi arasında bağlantı kurmak zorlaşabiliyor. Çoğu alerjinin aksine belirtilerin alerjene maruz kalınmasından saatler sonra ortaya çıkması ise teşhisi zorlaştıran bir diğer başlıca etmen.

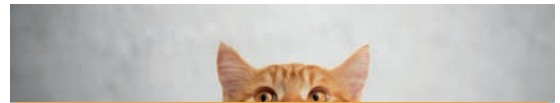
Yan Etmenler Reaksiyonun Şiddetini Etkileyebilir

Araştırmalar pek çok gıda alerjisinde olduğu gibi kırmızı et alerjisinde de reaksiyonun tetiklenmesinde bir dizi yan etmenin rol oynadığını gösteriyor. Alerjenin tüketim miktarının fazla olması, beraberinde alkol alınması, egzersiz (özellikle alerjen alım zamanını içine alan iki saat içinde), baharat tüketimi (genellikle acı biber), alerjen tüketimi öncesinde steroid olmayan anti-enflamatuvar (yangı önleyici) ilaçlar alınması, kişinin sağlık durumunun hâlihazırda kötü olması, kadınlar için menstruasyon döneminin yakın olması ve pişirmenin etkisi (yavaş pişirme ya da et yemeğinin yeniden ısıtılması) gibi etmenler alfa-gal hassasiyetine sahip kişilerin memeli etine karşı reaksiyon gösterme riskini artırıyor. Yan etmenlerin etkisine ilişkin bilgi, alfa-gal hassasiyeti bulunan pek çok kişinin neden kırmızı ete alerjik reaksiyon göstermediğini de açıklayabilir. Muhtemelen bu kişilerin alerjene maruz kalma düzeyi, reaksiyonu şiddetlendiren yan etmenler olmadığında, sahip oldukları eşik değerinin altında kalıyor. Ancak bu durum, alfa-gal hassasiyeti bulunan ancak henüz kırmızı ete karşı reaksiyon göstermemiş kişilerin kırmızı et alerjisi açısından güvende oldukları anlamına gelmiyor. Bu kişiler reaksiyonu şiddetlendiren yan etmenlerle birlikte belirli bir miktarda alfa-gale maruz kalmaları durumunda her an anafilaksi geçirme riski taşıyorlar.

Ayrıca farklı et ürünlerinin farklı yoğunlukta alfa-gal içerdiği biliniyor. Örneğin sakatat ürünleri alfa-gal yoğunluğu en yüksek et ürünleri. Öyle ki Avrupa’da bazı alfa-gal sendromu hastalarının memeli kas etine reaksiyon göstermeyip sakatat etine reaksiyon gösterdiği olmuş. Dolayısıyla bu ürünleri tüketmek alfa-gal sendromunda reaksiyon riskini artırıyor. Öte yandan inek sütü alfa-gal içerse de sütün kaynatılması alfa-galin reaktivitesini azalttığı için pastörize sütler genellikle tolere ediliyor. Dr. Commins, alfa-gal alerjisi temelde kırmızı ete yönelik bir alerji olsa da hastaların %15-20’sinin özellikle de dondurma gibi yağ oranı yüksek süt ürünleri tükettiğinde de reaksiyon verdiğini belirtiyor. Dr. Commins’in et kaynaklı alfa-gal reaksiyonunun etin yağ içeriğiyle ilgili olduğu yönünde bir düşüncesi de var. Reaksiyonun öğünden saatler sonra ortaya çıkmasının da yağın görece yavaş emilimiyle ilgili olabileceğini düşünüyor. Dr. Commins ve ekibi şu anda bu konuyu aktif olarak araştırıyor.



ABD’de hastalık taşıyan sivrisineklerden, kenelerden ve pirelerden kaynaklı kayıtlara geçmiş hastalık vakası sayısının 13 yıl içinde üç katına çıktığını gösteren bir grafik. Bu sürede kene kaynaklı kayıtlara geçmiş hastalık sayısı iki kattan fazla artarak 2016’daki sivrisinek, kene ve pire kaynaklı toplam vaka sayısının %60’ını oluşturdu.



Hem keneleri insanların bulunduğu yerlere taşıyabildikleri hem de kendileri kenelerden hastalık kapabildikleri için evcil hayvanların kenelerden mümkün olduğunca korunması gerekiyor. Ne yazık ki bir aşının sağladığı uzun vadeli korumaya benzer şekilde evcil hayvanları kenelerden uzun süre koruyacak bir yöntem yok. Hâlihazırda uygulanmakta olan dış parazit aşıları sadece aşı yapıldığı sırada, eğer varsa, hayvanın üzerindeki dış parazitlerin bertarafını sağlıyor. Bu yüzden özellikle de zaman zaman dışarı çıkan evcil hayvanlara düzenli olarak, hatta kenelerin daha aktif ve bol olduğu bahar ve yaz mevsimlerinde en az ayda bir kere dış parazit aşıları uygulanması öneriliyor. Bunun dışında köpekler için bazı sprey ürünler, kene tasmaları ve sonik (ses çıkarma temelli) ürünler de bulunuyor ancak hiçbirisi yüzde yüz koruma sağlamadığı için genel olarak evcil hayvan sahiplerinin hayvanlar üzerindeki dış parazitlere karşı dikkatli ve uyanık olmalarında, mümkünse periyodik olarak vücutlarını kontrol etmelerinde fayda var.

Alfa-gal Gizemi:



Yakın zamana kadar, kırmızı et alerjisine neden olan alfa-gal hassasiyetinin, alfa-gal moleküllerinin memelilerin kanını emmiş keneler yoluyla insan kanına geçmesinden kaynaklandığı düşünülüyordu. Yani kenedeki alfa-galin kaynağının kenenin kanını emdiği memeliler olduğu düşünülüyor, dolayısıyla alfa-gal hassasiyeti oluşturma riski taşıyan kenelerin sadece daha önce bir memeliye yapışmayı başaran keneler olduğu varsayılıyordu. Ancak Dr. Commins ve ekibinin önceki ay Amerikan Alerji, Astım ve İmmunoloji Akademisi'nin yıllık konferansında sunduğu bulgular kenelerin memeli kanına ihtiyaç duymaksızın alfa-gal hassasiyeti oluşturabildiğini gösteriyor. Bu da kene ısırığı kaynaklı et alerjisinin görülme riskinin şimdiye kadar sanıldığından çok daha fazla olduğu anlamına geliyor.

Geçtiğimiz yılın Eylül ayında *Scientific Reports* dergisinde yayımlanan bir araştırmada, *Ixodes scapularis* türü kenelerin genomlarında alfa-gal sentezinde görev alan galaktosiltransferaz adlı enzimi kodlayan genler bulunduğu ve bu genlerin söz konusu kenede alfa-gal sentezinde aktif olarak rol oynadığı gösterildi. Bu bulgu, Dr. Commins ve ekibinin kenelerin memeli kanına gerek duymaksızın alfa-gal hassasiyeti oluşturabildiği yönündeki bulgularını destekler nitelikte.

Dr. Commins ve ekibi henüz yayımlanmamış yeni bir araştırmalarında birisi Amerikan kenesi (*Amblyomma americanum*) olmak üzere dört kene türünde alfa-gal şekerinin bulunup bulunmadığını inceledi. Kene türlerinin biri Amerikan kenesi olmak üzere ikisinde alfa-galin bulunduğu, ikisinde ise bulunmadığı görüldü. Dr. Commins ve ekibi, bu sonucu alfa-gal hassasiyetini belirli kene türlerinin oluşturduğu yönündeki düşüncesi destekleyen bir bulgu olarak kabul etti.

Alfa-gal Hassasiyeti ile Kalp Hastalığı İlişkisi

Geçtiğimiz yıl *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* dergisinde yayımlanan bir araştırmada alfa-gal hassasiyetinin damar sertleşmesi riskini artırabileceğini düşündüren bulgular elde edildi. Araştırmacılar, Orta Virginia'da yaşları 30-80 arasında değişen 118 kişiye kan testleri ve kalp damar çeperlerinin ayrıntılı şekilde görüntülenmesini sağlayan damar içi ultrason analizi uyguladı. Kan testleri, katılımcıların %26'sında ölçülebilir düzeyde alfa-gale özel IgE antikorları, dolayısıyla alfa-gal hassasiyeti bulunduğunu gösterdi.

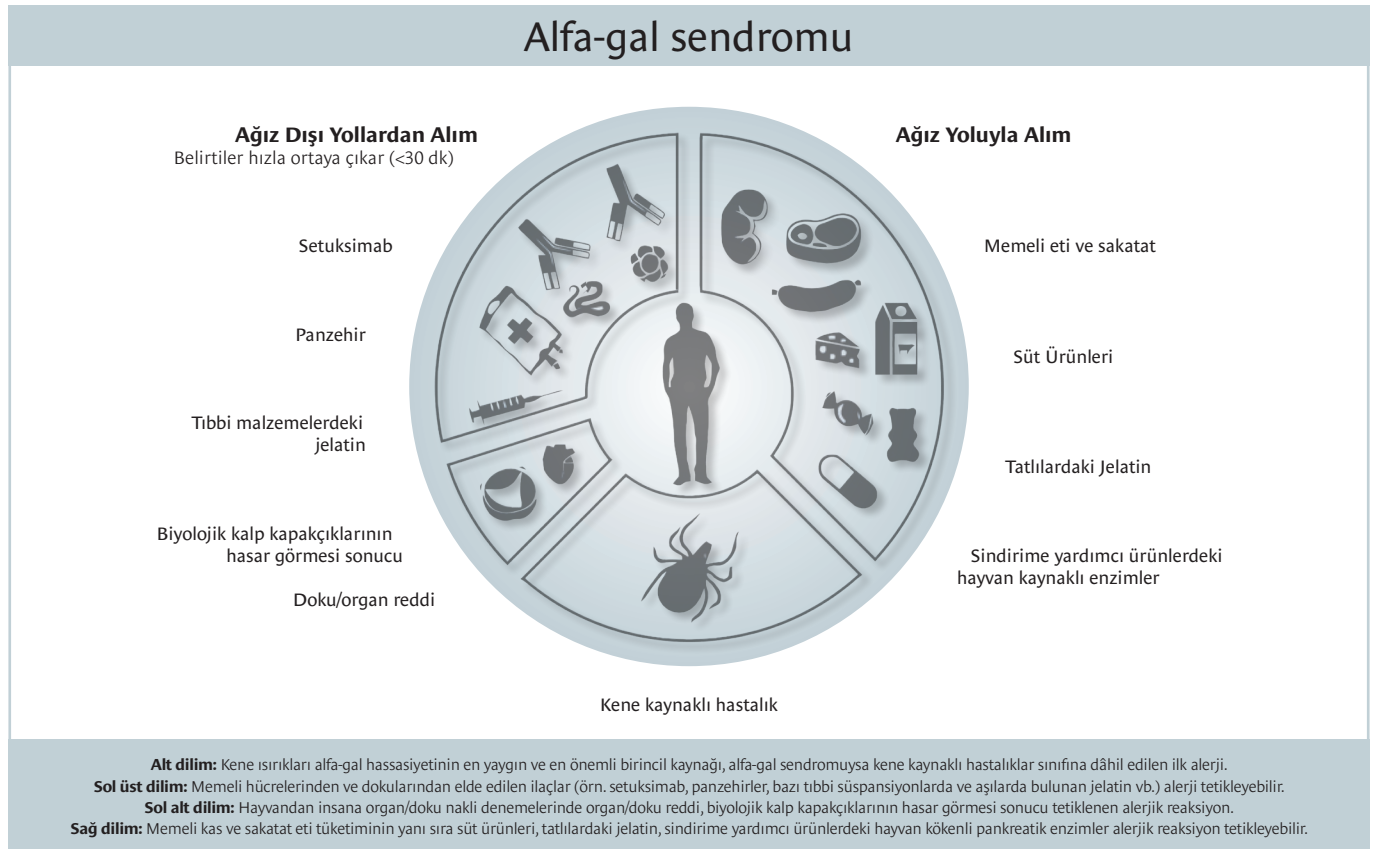
Damar içi görüntüleme analizi sonuçlarıysa alfa-gal hassasiyeti olan bu kişilerin damarlarında hassasiyet taşımayanlara göre %30 daha fazla plak birikimi olduğunu ortaya koydu. Yüksek düzeyde plak birikimi ise damar sertliğinin bir göstergesi sayılıyor. Araştırmada ayrıca alfa-gal hassasiyeti olan kişilerin damarlarının daha dayanıksız bir yapıda olduğu gözlemlendi. Bu durum, bu hastaların kalp krizi ve inme geçirme riskinin daha fazla olduğu anlamına geliyor. Araştırma grubunun lideri, sonuçlar çok yeni olduğu için doğrulanmaları gerektiğini,

bununla birlikte, yaptıkları araştırmanın bir gıda alerjisi ile kalp hastalığı arasında bağlantı kurulan ilk çalışma olduğunu belirtiyor. Amerikan kenesinin yoğun olarak bulunduğu bir bölgede yapılan bu araştırmada, katılımcıların yaklaşık %20'sinde alfa-gal hassasiyeti belirlendiği hâlde, bunların az bir kısmında kırmızı et alerjisi görülmesi araştırmanın dikkat çekici yan bulgularından biri. Bu bulgu, her alfa-gal hassasiyeti durumunda kırmızı ete karşı alerjik reaksiyon gerçekleşmeyebileceği yönündeki önceki bilgileri destekliyor.

Alfa-gal Sendromuna Uyanık Olunmalı

Bilim insanları arasında küresel ısınmanın vektörel (taşıyıcı organizmalarla yayılan) hastalıkların görülme sıklığını artıracak yönünde yaygın bir kanı var. Küresel ısınmayla birlikte, vektör işlevi gören canlıların yaşama alanlarının ve üreyebilecekleri zaman aralığının genişleyeceği varsayımı bu düşüncenin dayanaklarından. Bu tür bir neden sonuç ilişkisinin doğrulanması çok zor bir iş olsa da son yıllarda hem vektör organizmaların hem de vektörlerle taşınan hastalıkların yaygınlığında ve çeşitliliğinde artış görüldüğü bir gerçek. CDC'nin raporlarına göre, ABD'de 2004-2016 yıllarında kene, sivrisinek ve pire ısırtıklarında gerçekleşen üç katlık artış bunu destekleyen küçük bir veri. Yine CDC verilerine göre, böceklerle taşınan 16 hastalık türüne ait kayıtlara geçmiş vaka sayısı 2004'te 27.000 iken 2016'da 96.000'e çıktı (sayfa 68'deki grafik). Kene kaynaklı kırmızı et alerjisinin son yıllarda yaygınlaşmasının da yine küresel iklim değişimi başta olmak üzere, insan kaynaklı çevresel değişimlerle ilgili olabileceği düşünülüyor.

Kene ısırığı kaynaklı kırmızı et alerjisine ilişkin altı kıtadan vakalar bildirilmişse de henüz vaka bildirilmeyen çok fazla ülke ya da bölge de var. Yine de bu durum, bu bölgelerde bu alerjinin görülmeyeceği anlamına gelmiyor. Bilim insanları, prensip olarak, bu alerjinin yöreye özgü (endemik) kenelerin bulunduğu ve insanların keneler tarafından ısırıldığı her yerde ortaya çıkabileceğini kabul ediyor. Dolayısıyla, her hâlukarda kene ısırıklarından korunmakta fayda görülüyor. Öte yandan, hem vatandaşların hem de sağlık profesyonellerinin bu tür sıra dışı bir alerjinin varlığından haberdar edilmesi gerekliliği, hem doğru teşhis ve müdahale hem de koruyucu tedbirler alınması açısından belki de bu konudaki en öncelikli husus.



Bir kene vücuttan nasıl güvenli şekilde uzaklaştırılır?

İnce uçlu bir cımbızla keneyi deriye mümkün olduğunca yakın olacak biçimde kavrayın ve yüzeye dik biçimde kuvvetlice çekerek tek hamlede uzaklaştırın.

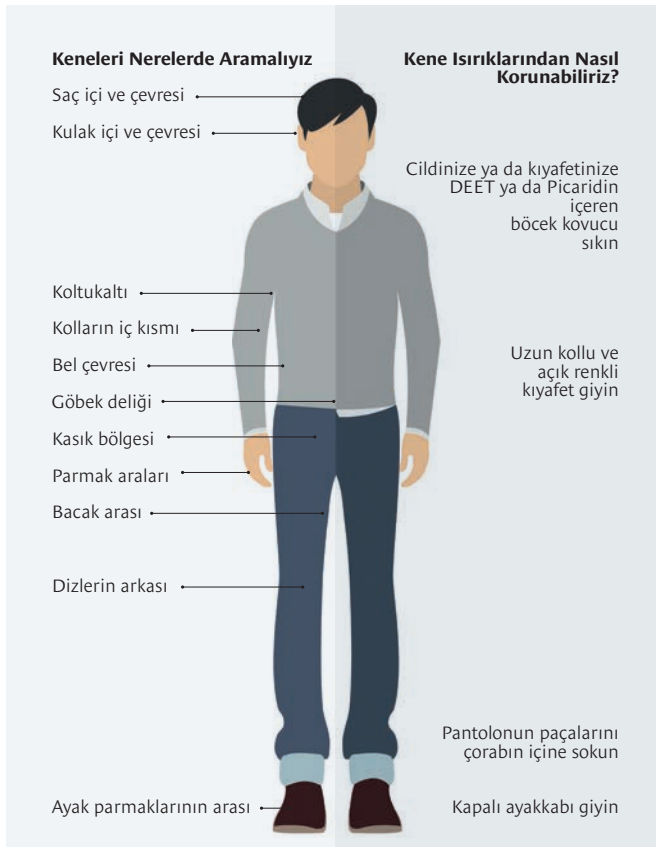
Kenedeki bakteri ya da virüslerin vücuda girmesini engellemek amacıyla keneyi sıkıştırmaktan kaçının.

Keneyi vücuttan tamamen uzaklaştırdıktan sonra alkole atarak, fermuarlı bir poşete ya da kapaklı bir kaba koyarak ya da bir banda sıkıca sararak çöpe atın veya tuvalete atıp sifonu çekerek kanalizasyona gönderin.

Isırık yerini sabunla yıkayıp alkolle temizleyin.



Keneler kan emip iyice beslendiklerinde şişkin bir görünüm alabiliyor.



Alfa-gal Sendromu İmmünolojide Paradigma Değiştirebilir

Alfa-gal hassasiyetine dayalı kırmızı et alerjisi konusunda yoğun olarak çalışan bilim insanları, bu her açıdan ilginç alerjinin immünoloji alanında yeni bir paradigmayı temsil ettiğini düşünüyor. Her ne kadar hassasiyetin kene ısırıklarından kaynaklandığı ve kenelerde bulunan alfa-gal molekülleriyle ilişkili olduğu bilinse de kene ısırığına maruz kalmanın insan bağışıklık sisteminde nasıl bir işleyişle alfa-gal moleküllerine alerjik hassasiyet oluşturduğu henüz tam olarak anlaşılabilmiş değil. Kene ısırığının alfa-gal hassasiyeti oluşturması koca bir buzdağın görünen kısmı. Dolayısıyla alfa-gal sendromu immünoloji alanı için yepyeni araştırma olanakları barındırıyor. Bu alerjinin mekanizması ortaya çıktıkça alerjilerin nasıl oluştuğuna ilişkin yerleşik bilgilerin bir kısmının sorgulanacağı ve bu alanda yeni bakış açıları geliştirileceği umuluyor. ■

Kaynaklar

Cabezas-Cruz, A. ve ekibi, "Tick galactosyltransferases are involved in -Gal synthesis and play a role during Anaplasma phagocytophilum infection and Ixodes scapularis tick vector development", *Scientific Reports*, Sayı 8, Makale No 14224, 2018.

Commins, S. P., Platts-Mills T. A. E., "Tick bites and red meat allergy", *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, Cilt 13, Sayı 4, s. 354-359, 2013.

Hilger, C., Fischer, J., Wölbing, F., Biedermann, T., "Role and Mechanism of Galactose-Alpha-1,3-Galactose in the Elicitation of Delayed Anaphylactic Reactions to Red Meat", *Current Allergy and Asthma Reports*, Cilt 19, Sayı:3, 2019.

van Nunen, S. A., "Tick-induced allergies: mammalian meat allergy and tick anaphylaxis.", *The Medical Journal of Australia*, Cilt 208, Sayı 7, s. 316-321, 2018.

<https://edition.cnn.com/2018/12/11/health/tick-bites-meat-allergy-intl-partner/index.html>

<https://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/red-meat-allergy-spread-by-ticks-a-link-to-heart-disease>

https://www.researchgate.net/publication/329893637_Determining_the_link_between_alpha-gal-containing_antigens_in_North_American_ticks_and_red_meat_allergy

<https://www.sciencedaily.com/releases/2019/02/190224100433.htm>

<https://www.webmd.com/skin-problems-and-treatments/news/20180806/as-tick-bites-rise-so-do-meat-allergies>

<https://www.wired.com/story/insect-borne-diseases-have-tripled-heres-why/>

<https://www.wired.com/story/lone-star-tick-that-gives-people-meat-allergies-may-be-spreading/>

<https://www.hamilton.ca/public-health/health-topics/lyme-disease-ticks>

Veteriner hekim Eren Evli ile görüşme