

OTOİMMUN/ALERJİK HASTALIKLARIN BESLENME TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Endokrinolog Bakış Açısı

Dr. İlhan SATMAN

4 Nisan 2021 st. 14:15-15:45

10. Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongresi
31 Mart - 4 Nisan 2021

OTOİMMÜNİTE

Tiro

Otoimmün Tiroid Hastalıkları

I. Hashimoto Tiroidit

- Anti-TPO, Anti-Tg, USG, Normal/Düşük tiroid fonksiyonu

II. Graves Hastalığı

- TRAK, USG, Yüksek tiroid fonksiyonu

Entero

Çölyak Hastalığı

- Glutenli diyet altında:
IgA-TG2 antikorları + Total IgA, IgA-EMA
(IgA eksikliği varsa IgG-DGP veya IgG-TG2)
- ÖGD + Duodenal biyopsi (≥ 4 D-II + ≥ 1 bulbus)
- HLA-DQ2/8 (tanı şüpheli ise)

Gastrik

Otoimmün Atrofik Gastrit

- Anti-GPC, Anti-IF, Anti-pepsinojen
- ÖGD + Mide biyopsisi (≥ 3 antrum ve ≥ 2 fundus korpus)

Anti-TPO: Tiroid peroksidaz antikor, Anti-Tg: Anti-Tiroglobulin antikor. USG: Ultrasonografi, TRAK: TSH Reseptör antikor, IgA-TG2: Anti-Transglutaminaz-2 IgA, IgA-EMA: Endomisyum antikor IgA; IgG-DGPs: Deamid Gliadin Peptid IgG antikor, IgG-TG2: Anti-Transglutaminaz-2 IgG, ÖGD: Özofago-gastroduodenoskopi; D-II: Duodenum II. kısım, Anti-GPC: Gastrik Paryetal Hücre antikor, Anti-IF: İntrinsik Faktör antikor.

Otoimmün Poliglandüler Sendromlar (OPS)

Özellik	OPS-1	OPS-2	IPEX
Ana komponentler	Addison hast Hipoparatiroidi Mukokütanöz kandidiyaz	Addison hast Tip 1 diyabet Otoim tiroid hast	Otoim enteropati Neonatal diyabet Egzema
Diyabet sıklığı	%20	%50	>%60
Başlangıç	Çocukluk çağı	Adolesan, erişkin	Süt çocuğu
Gen ve kalıtım	AIRE muasyonu, otozomal resesif	Poligenik (MHC, diğer)	FOXP3, X'e bağlı
K/E	Eşit	K>E	E
Patogenez	Otoreaktif Thc negatif seleksiyondan kaçmış	?	Treg defekti Thc aktivasyonu ve proliferasyonuna y.a.
İmmunolojik fenotip	İntraselüler enzimler, IFN ve Th17 sitokin Ab, kandida yatkınlığı	Anti-organ ab. (21OH-laz, GAD, IA2, ICA, TPO)	Lenfositoz, eozinofili, aşırı sitokin üretimi, hiper IgE
Diğer komponentler	Ooforit, malabsorbsiyon, hepatit, asplenizm, alopesi, vitiligo, keratit, mine displazisi	Otoim gastrit, çölyak hast, vitiligo, ooforit	Otoim tiroid hast, egzema, hemolitik anemi, trombositopeni, lenfadenopati

Gıdalara Bağlı İstenmeyen Etkiler

İmmun aracılıklı

Non-immun aracılıklı

Toksik reaksiyonlar

Besin allerjisi

Besin intoleransı

Toksinler

- Bakteriyel toksinler
- Aflatoksinler
- Scromboid zehirlenme

Non-IgE-aracılı

- Gıda proteini ile indüklenen:
- Enterokolit sendromu
 - Proktokolit
 - Enteropatiler

Çölyak hast.

Mikst IgE ve Non-IgE-aracılı

- İnek sütü protein allerjisi
- Eozinofilik özofajit
- Eozinofilik gastroenterit

Farma-kolojik

- Kafein
- Tiramin

Enzim eksikliği

- Laktoz
- Fruktoz
- Malabsorp.

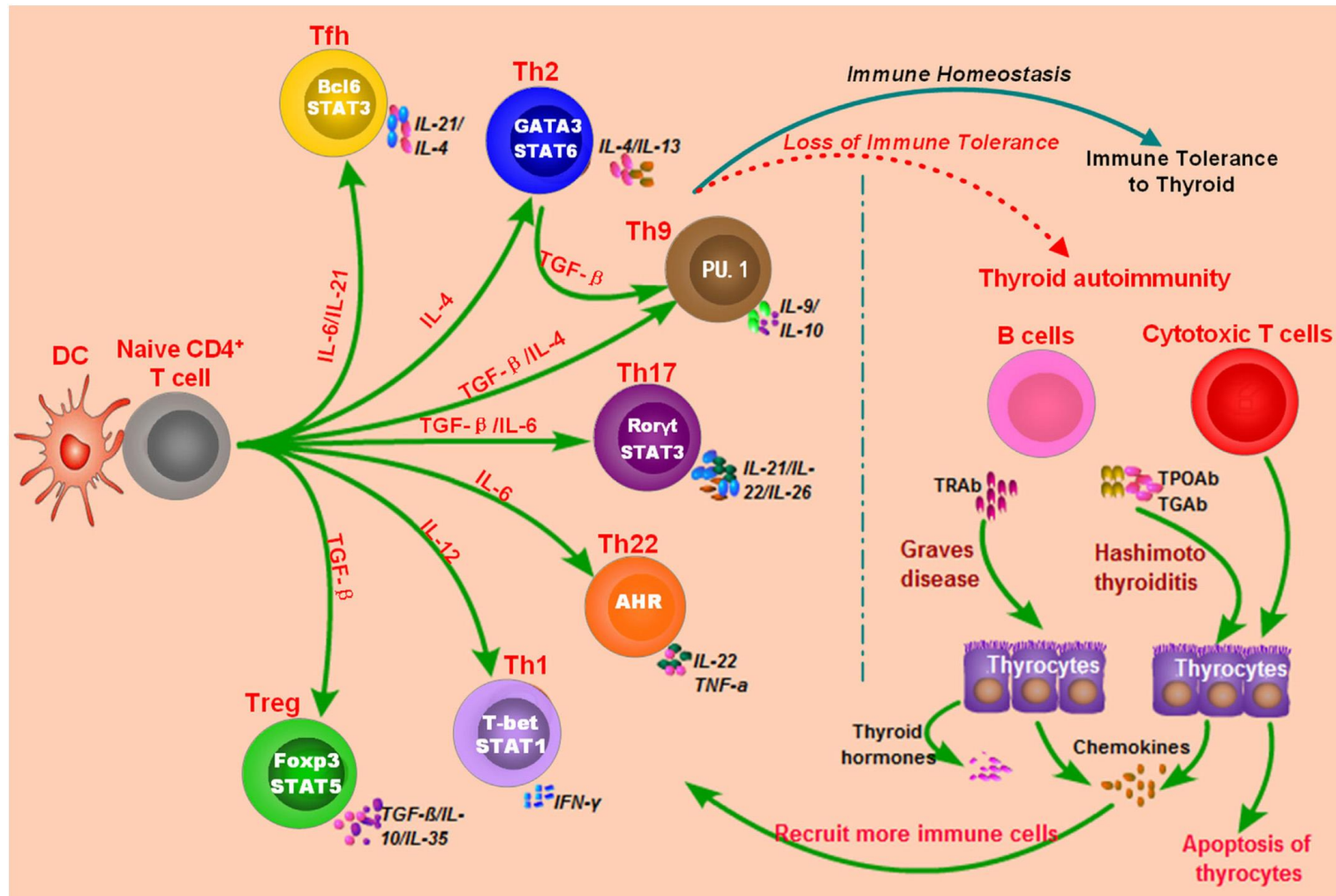
Non-spesifik barsak ve barsak dışı besin reaksiyonları

- İrritabl barsak sendromu**
Fonksiyonel Gİ hast.:
- Luminal distansiyon
 - Artmış gastrokolik refleks
- Davranışsal faktörler**
Psikolojik faktörler

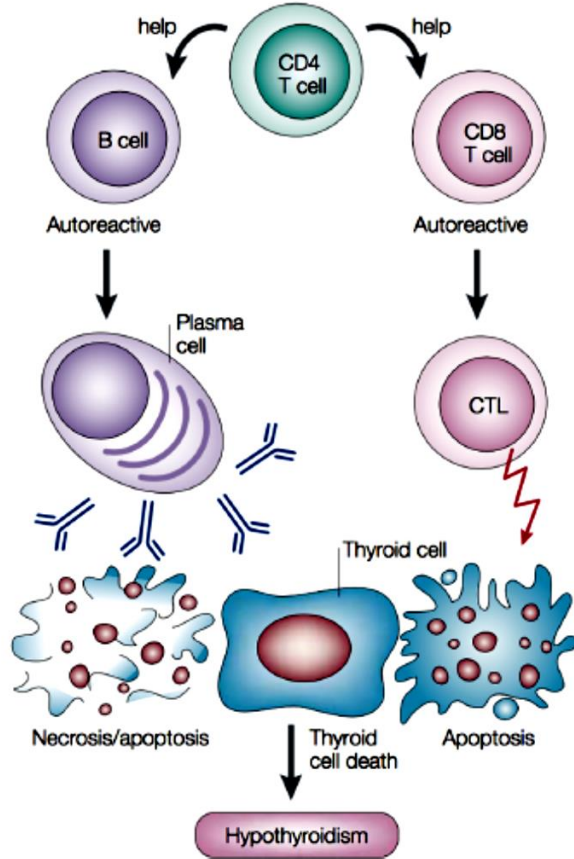
IgE-aracılı

- Ürtiker
- Angioödem
- Bronkospasm
- Laringospasm
- Diyare/kusma
- Anafilaksi
- Oral allerji

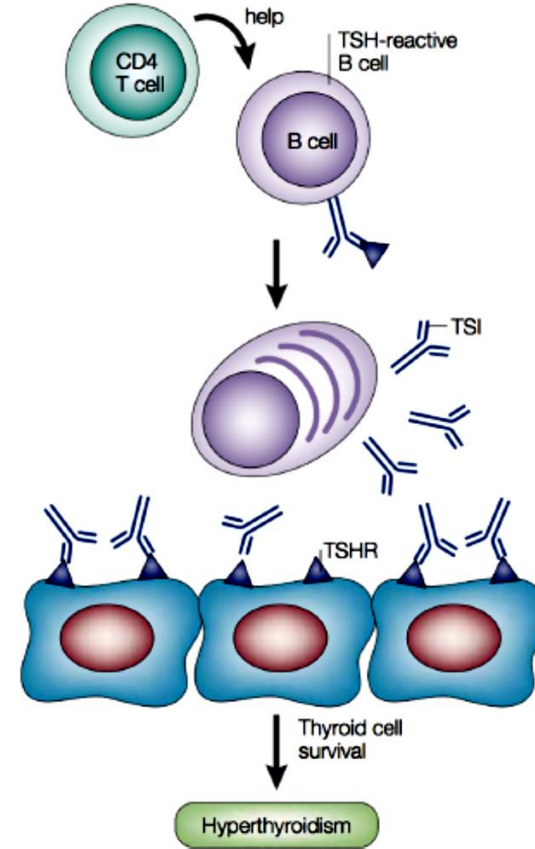
İmmun Tolerans Kaybı ve Otoimmün Tiroid Hastalıklarının Gelişimi



a Hashimoto's thyroiditis



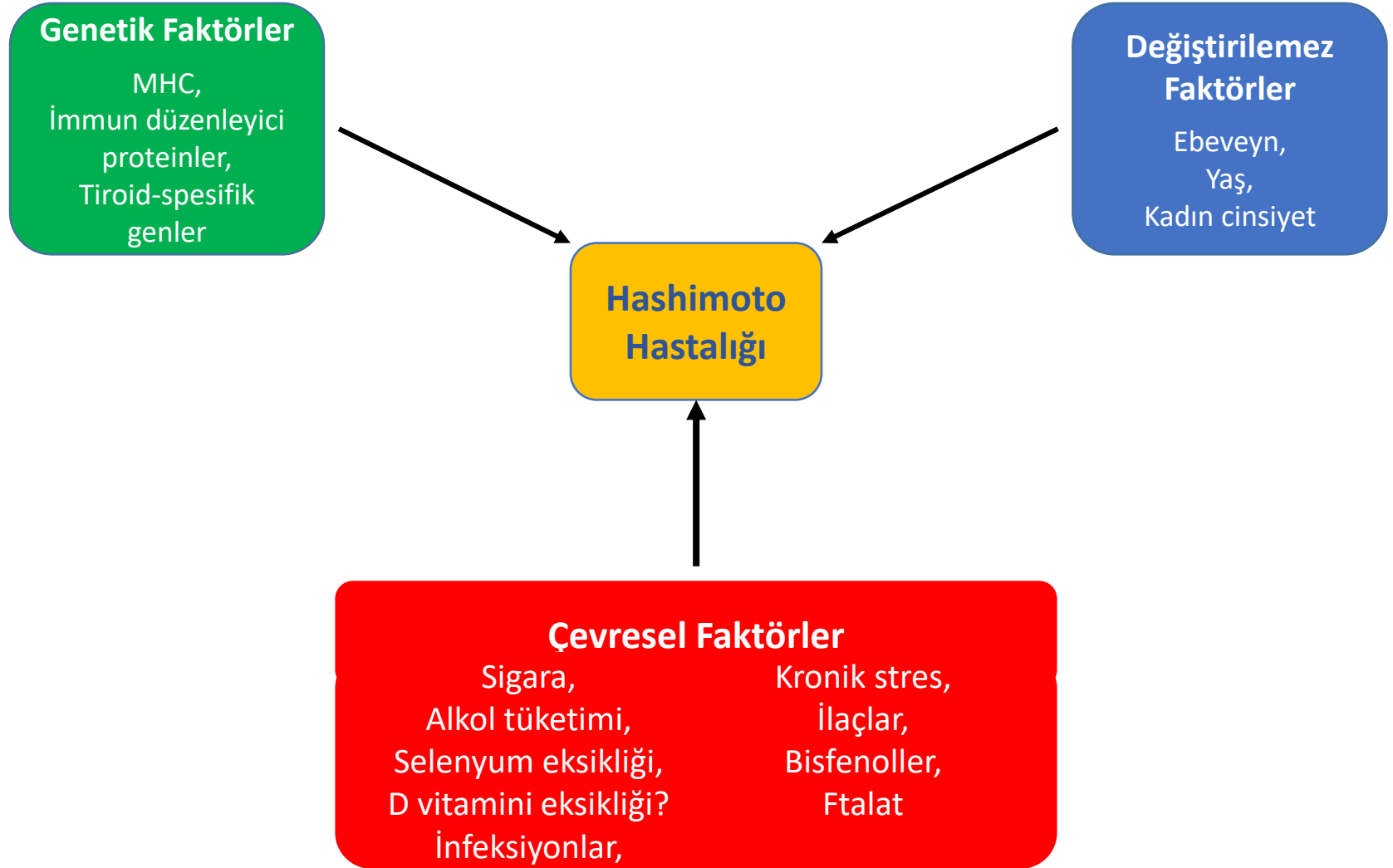
b Graves' disease



a) Hashimoto tiroidit: Self-reaktif CD4+ T-lenfositleri, B-hücreleri ve CD8+ T hücrelerini tiroid içine yönlendirir. Hastalık ilerledikçe tiroid hücreleri nekroz ve apoptoza uğrar ve hipotiroidi gelişir. Hem anti-TPO ve anti-Tg antikorları hem de tiroid-spesifik sitotoksik T-lenfositlerinin (CTLs) tiroisit depleksiyonundan sorumludur.

b) Graves hastalığı: Aktive CD4+ T-lenfositleri, B-hücre indüksiyonuna yol açarak tiroidi-stimule eden immunoglobulinler ve TSH reseptörüne (TSHR) karşı gelişen antikorlar (TSI, TRAK) salgılatır. Sonuçta sınırsız tiroid hormon salgılanması ve hipertiroidi gelişir.

Hashimoto Hastalığının İmmunopatogeneğinde Çevresel ve Genetik Faktörler



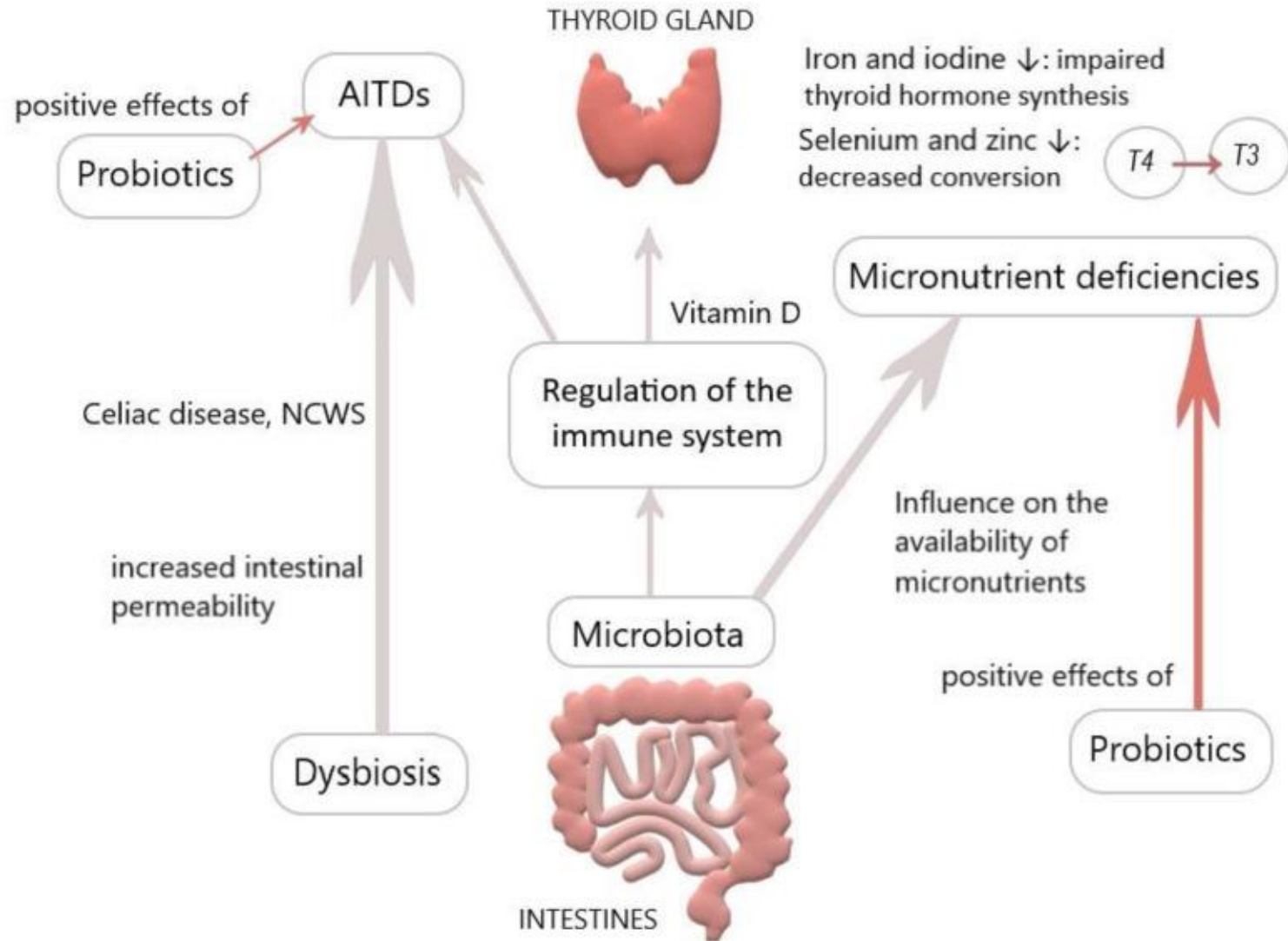
Hashimoto Hastalığı

- Tiroidin lenfosit infiltrasyonu sonucu destrüksiyonu ile ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır.
- Tiroid antijenleri (tiroid peroksidaz-TPO/tiroglobulin-Tg)'ne karşı yüksek titrede antikorlar saptanır.
- Tiroid hormon seviyesi/metabolizmasındaki değişiklikler, non-spesifik fiziksel/psikolojik belirtilere yol açar. Semptomlar antikor titresi ile ilişkilendirilmiştir.
- Etiyolojide genetik faktörler; ayrıca bağışıklık sistemini indükleyen çevresel faktörler önemlidir.
- Özellikle stres, intoksikasyon, **mikrobiyota disbiyozu** ve **yetersiz/aşırı beslenmenin** rolü vardır.
- Hastalığın **anti-inflamatuvar diyet** (uygun beslenme ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi) ile tedavi edilebileceği ileri sürülmüştür.
- Gözlemsel ve randomize-kontrollü çalışmalar hastalarda bazı **beslenme eksiklikleri olduğunu göstermiştir.**
- **Selenyum, potasyum, iyot, bakır, magnezyum, çinko, demir ve A, B, C, D vitaminleri** için kanıtlar bulunmaktadır.
- **Protein, lifli gıdalar ve doymamış yağ asitlerinin (özellikle n-3)** yararlı olabileceği belirtilmiştir.
- Tiroksin ile etkileşim ve intolerans nedeniyle **laktozlu** gıdalardan; gliadinin tiroid antijenleri ile etkileşimi nedeniyle **glütenli gıdalardan kaçınılması** önerilmektedir.

Nutrisyonel Faktörler

- Enerjinin yetersiz alımı ile birlikte protein malnütrisyonu, iyot eksikliği ve tiroid hasarını yoğunlaştırır.
- Bu değişiklikler, daha ziyade yetersiz beslenen **çocuklarda** dikkati çekmektedir.
- Protein-kalori malnütrisyonu ile birlikte Hashimoto hastalığı olan kişilerde TSH yüksekliği, iyi beslenenlere göre, daha sık görülür.
- Bu durum, protein ve enerji eksikliğine vücudun doğal adaptif yanıtından kaynaklanır.

Mikrobiyotanın Tiroid Otoimmunitesine Etkileri



Laktoz Eliminasyonu

- Hashimoto hastalığının tedavisinde genellikle laktoz içeren süt ürünlerinin eliminasyonunu hedefleyen diyet önerilmektedir.
- Hashimoto hastalarının %75.9'unda laktoz intoleransı tespit edilmiştir.
- Bu müdahale levotiroksin L-T4) alan kişilerde daha da önemlidir. Zira laktoz intoleransı, tiroksinin biyoyararlanımını azaltır ve ilacın daha yüksek dozlarda kullanılmasını zorunlu kılar.
- Dolayısıyla L-T4 kullanan veya TSH'sı yüksek olan hastalarda laktoz tolerans testi yapılması ve gerekirse laktozun eliminasyonu önerilmektedir.

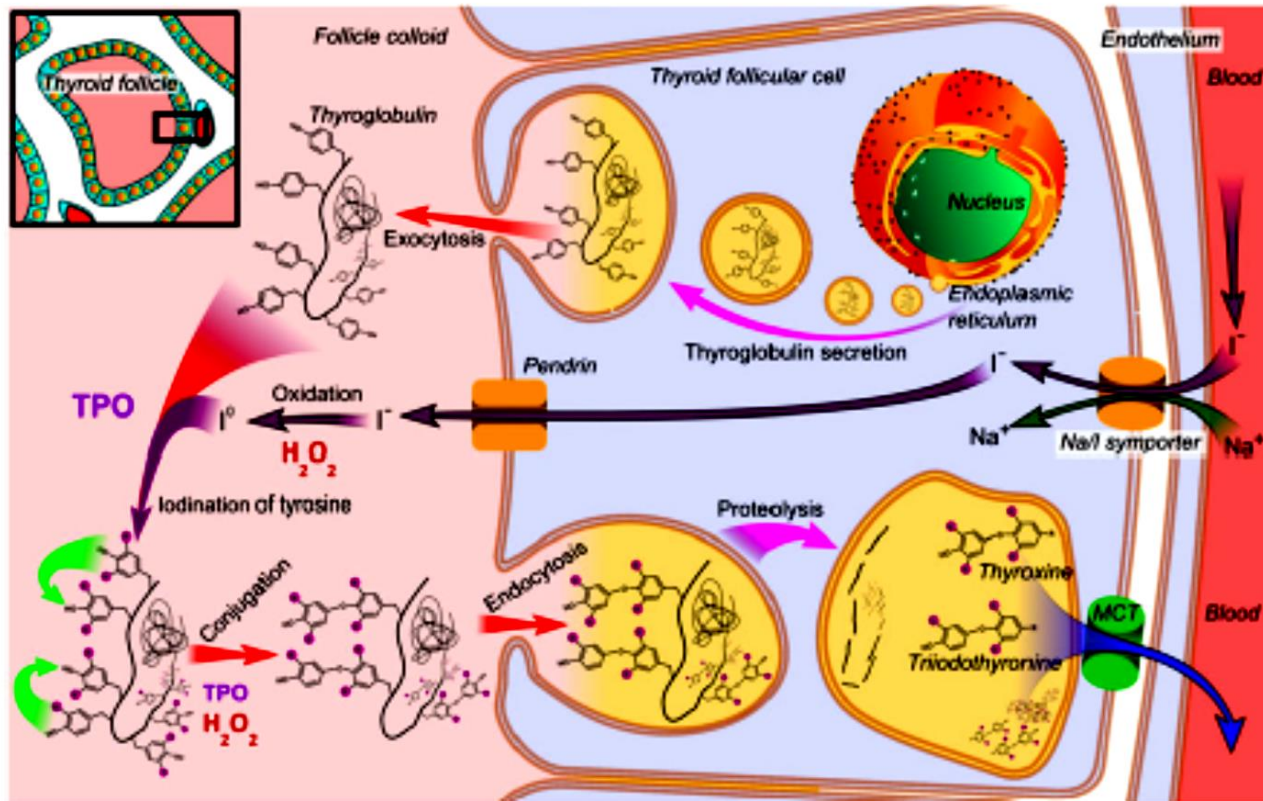
Hashimoto Hastalığında Gluten

Marker	Group A gluten-free (n = 16)	Group B free of intervention (n = 18)	Difference
Anti-TPO [U/mL]	-200	29	229
Anti-TG [U/mL]	-203	53	256
FT4 [pmol/L]	1,2	0,3	-0,9
FT3 [pmol/L]	0,4	0,1	-0,3
25,OHD [ng/mL]	5	-1	-6

Anti-tTG (+) yeni tanı Hashimoto'lu kadınlarda glütensiz diyetin tiroid hormon ve otoantikor seviyelerini düşürdüğü; D vitamini seviyesini yükselttiği gösterilmiştir.

- Hashimoto tiroiditinde malnütrisyon (çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hast) yol açabilecek hastalıkların birlikte bulunabileceği hesaba katılarak hastaların diyeti düzenlenmelidir.
- Hashimoto hastalarında Fe, Zn, Mg, selenyum, aşırı/yetersiz I alımı; A, D, antioksidan ve B grubu vitaminler; uygun kalite/miktarda omega-3 yağ asitleri besinlerle yetersiz alınabilir.

Tiroid Folikülünde Hormon Sentezi: İyotun Rolü



Yaşamın Çeşitli Dönemlerinde İyot Gereksinimi

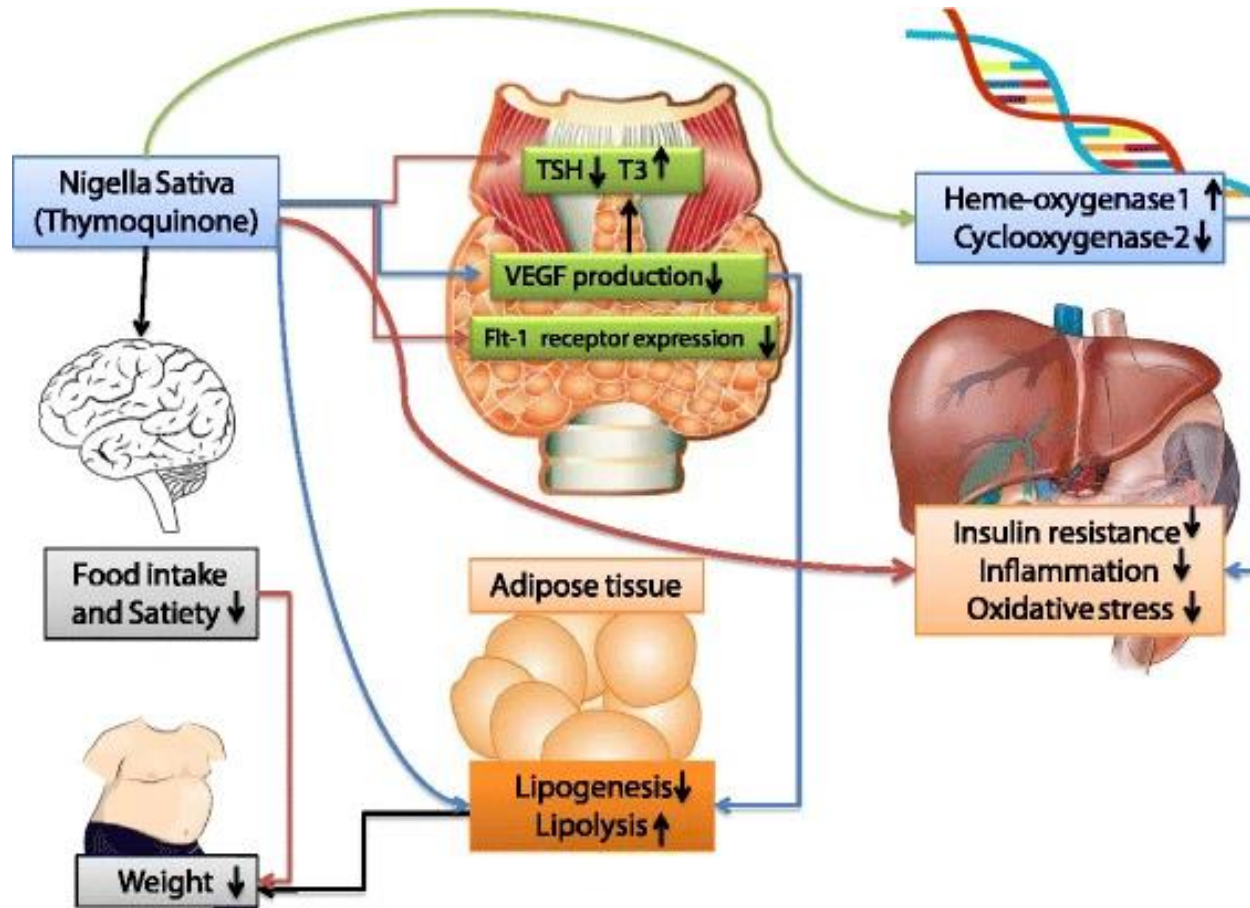
Yaş	EFSA AI ¹ (µg/gün)	USA RDA ² (µg/gün)	ICCIDD/ UNICEF WHO RNI ³ (µg/gün)
0-6 ay	-	110	90
7-12 ay	70	130	90
1-6 yaş	90	90	90
7-10 yaş	90	90-120	120
11-14 yaş	120	120-150	120-150
15-17 yaş	130	-	-
15-50 yaş	-	150	150
≥18 yaş	150	-	-
Gebelik	200	220	250
Laktasyon	200	290	250
AI: Yeterli alım, RNI: Önerilen besin miktarı.			

¹EFSA Panel on Dietetic Products NaAN. Scientific Opinion on Panel on Micronutrients: Dietary Reference Values for iodine. EFSA J 2014;12:3660; ²Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vit A, Vit K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: National Academies Press (US), 2001; ³WHO/UNICEF/ICCIDD. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination: A Guide for Programme Managers, 3rd ed. Geneva: WHO, 2007.

Hashimoto Hastalığında Beslenme

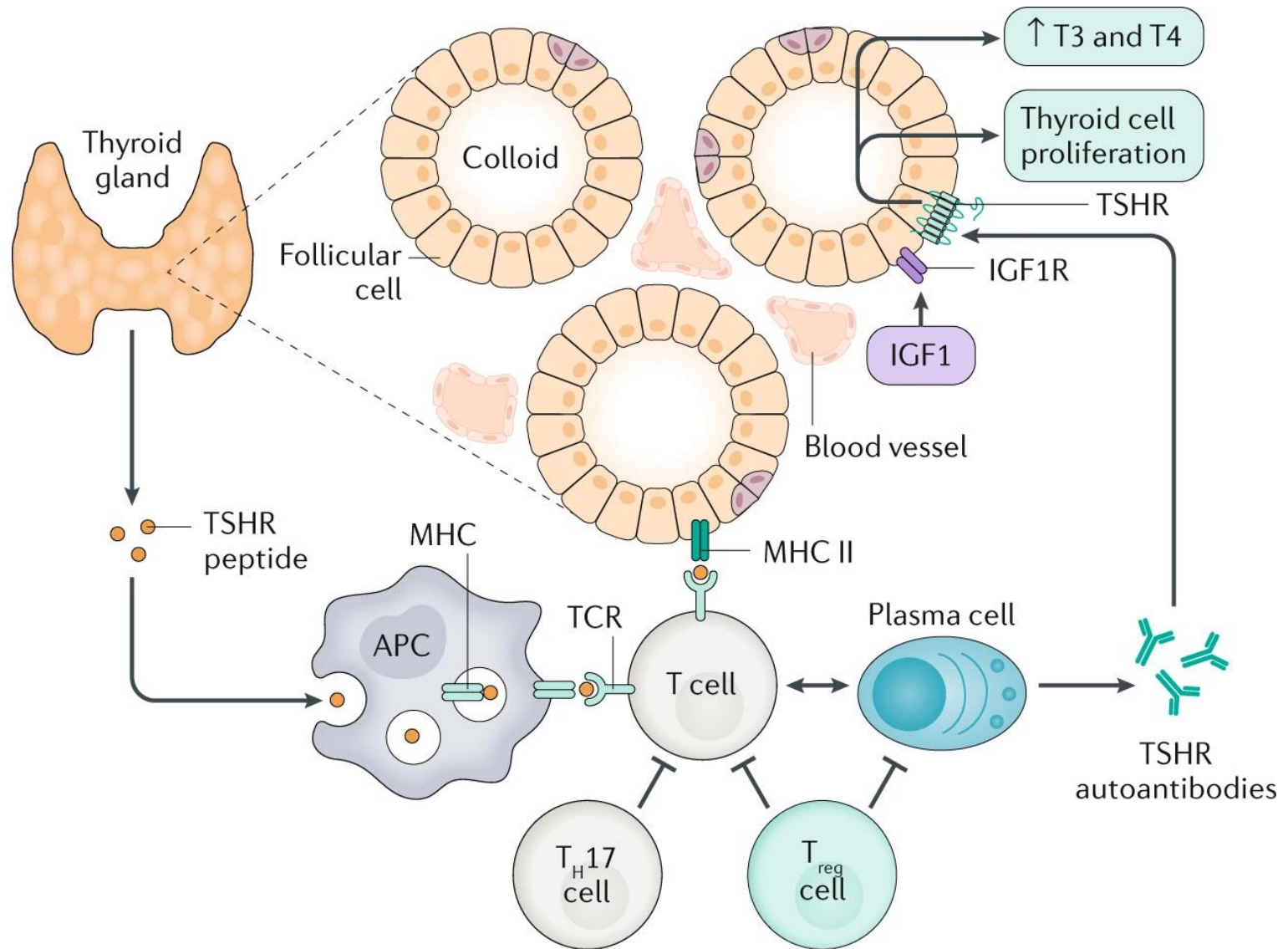
- Çölyak hastalığı veya diğer gluten intoleransı durumları saptanmayan hastalara glutensiz diyet önerilmemelidir.
- İlaçlarını aldığı halde hormon düzeyleri regüle edilemeyen hastalarda laktoz intoleransı araştırılmalıdır.
- Beslenme yetersizlikleri ve barsak disbiyozu ile birlikte kronik inflamasyon tespit edilmesi; yetersiz sebze, meyve, ve vücudun antioksidan kapasitesini destekleyen yiyecekleri yetersiz miktarda aldıkları, bir başka ifade ile sağlıksız beslenme alışkanlıkları olduğunu gösterir.
- Bu eksiklerin giderilmesi, hastaların beslenme durumunu iyileştirir ve hastalığın tedavisini destekler.

Nigella Sativa (Çörek Otu) ve Temel Bileşeni Thymoquinone'nin Tiroid Durumu ve Vücut Ağırlığı Üzerindeki Etki Mekanizması



Farhangi MA, et al. The effects of Nigella sativa on thyroid function, serum VEGF-1, Nesfatin-1 and anthropometric features in patients with Hashimoto's thyroiditis: a randomized controlled trial. BMC Complement Altern Med. 2016;16(1):471.

Graves Hipertiroidisinde Patogenez



Graves Hastalığında Önerilen Yiyecekler

- **Meyveler:**

- Böğürtlen, yaban mersini ve ahududu antioksidanlardan zengindir. Taze/dondurulmuş anti-inflamatuvar yiyecekler bağışıklık sistemini güçlendirir.
- Graves hastalığı otoimmün bir hastalıktır. Bağışıklık sistemini zorlayacak pestisitler ve gübrelere maruziyeti azaltmak için, mümkünse organik meyveler tercih edilmelidir.

- **Süt Ürünleri:**

- Tedavi edilmeyen Graves hastalığı osteoporozu neden olabilir, ancak Graves hastalığı tedavi edildikten sonra da daha fazla kalsiyum almak kemikleri yeniden inşa etmeye ve güçlendirmeye yardımcı olabilir.
- Peynir, süt ve yoğurt gibi süt ürünlerinden bol miktarda kalsiyum alınmalıdır.
- Laktoz intoleransı varsa, Lactaid tip ürünler seçilebilir veya Lactaid hapları alınabilir.
- Diğer seçenekler; portakal suyu, soya veya badem sütü, tam tahıllı gevrekler ve ekmek gibi kalsiyum ve D vitamini ile güçlendirilmiş yiyecekler diyeteye dahil edilmelidir.

Graves Hastalığında Önerilen Yiyecekler

- **Turpgiller:**

- Roka, brokoli, karnabakar, brüksel lahanası, lahana, turp gibi sebzeler guatrojendir.
- Bu sebzeler, tiroid hormon miktarını azaltmaya yardımcı olabilir, ancak Graves hastalığı yalnızca bu sebzelerle tedavi edilemez.

- **D Vitamini İçeren Yiyecekler:**

- Somon, yumurta ve mantar gibi, yiyecekler osteoporozu önlemeye yardımcı olur.
- Bu, buzdağının görünen kısmıdır.
- D vitamini sağlıklı bağışıklık sistemini ve beyin-sinir sistemi fonksiyonlarını destekleyen güçlü bir kaynaktır.
- Ayrıca diyabette insülin seviyelerinin düzenlenmesinde rolü vardır, kalp-damar sağlığına katkıda bulunur.
- Pek çok insan, D vitamini ihtiyacını karşılayacak kadar yemek yiyemez, bu nedenle D vitamini takviyesi alması gerekebilir.

Graves Hastalığında Önerilen Yiyecekler

- **Proteinler:**

- Tavuk, hindi, fasulye ve sert kabuklu yemişler kaliteli protein kaynaklarıdır.
- Kilo kaybı Graves hastalığının belirtisi olduğundan, bol miktarda protein tüketmek kas kütlesinin korunması ve yenilenmesine yardımcı olur.

- **Yağlar:**

- Somon balığı, diğer balıklar, zeytinyağı ve ceviz omega-3 yağ asitlerinden zengindir.
- Bu yağ asitleri doğal olarak üretilemediği için yiyeceklerden alınması gerekir.

Graves Hastalığında Hangi Besinler Sınırlandırılmalıdır?

- **Kafein:**

- Kafein içeren yiyecekler - kahve, soda, çay ve çikolata – Graves hastalığında anksiyete, sinirlilik, taşikardi ve kilo kaybı gibi hastalık semptomlarını şiddetlendirebilir.
- Kafeini sınırlamak uygun olabilir.

- **Gıda alerjenleri:**

- Gıda alerjisi varsa sorumlu yiyeceklerden kaçınmak gerekir.
- Bazı gıda alerjenlerinin vücut üzerindeki etkisi Graves hastalığının semptomlarını taklit edebilir, bu nedenle bu yiyeceklerin diyetten elimine edilmesi gerekebilir.
- Gıda alerjenleri arasında süt ürünleri, buğday bazlı yiyecekler (glüten), soya, mısır ve fındık bulunur.

OTOİMMÜNİTE

Tiro

Otoimmün Tiroid Hastalıkları

I. Hashimoto Tiroidit

- Anti-TPO, Anti-Tg, USG, Normal/Düşük tiroid fonksiyonu

II. Graves Hastalığı

- TRAK, USG, Yüksek tiroid fonksiyonu

Entero

Çölyak Hastalığı

- Glutenli diyet altında:
IgA-TG2 antikorları + Total IgA, IgA-EMA
(IgA eksikliği varsa IgG-DGP veya IgG-TG2)
- ÖGD + Duodenal biyopsi (≥ 4 D-II + ≥ 1 bulbus)
- HLA-DQ2/8 (tanı şüpheli ise)

Gastrik

Otoimmün Atrofik Gastrit

- Anti-GPC, Anti-IF, Anti-pepsinojen
- ÖGD + Mide biyopsisi (≥ 3 antrum ve ≥ 2 fundus korpus)

Anti-TPO: Tiroid peroksidaz antikor, Anti-Tg: Anti-Tiroglobulin antikor. USG: Ultrasonografi, TRAK: TSH Reseptör antikor, IgA-TG2: Anti-Transglutaminaz-2 IgA, IgA-EMA: Endomisyum antikor IgA; IgG-DGPs: Deamid Gliadin Peptid IgG antikor, IgG-TG2: Anti-Transglutaminaz-2 IgG, ÖGD: Özofago-gastroduodenoskopi; D-II: Duodenum II. kısım, Anti-GPC: Gastrik Paryetal Hücre antikor, Anti-IF: İntrinsik Faktör antikor.

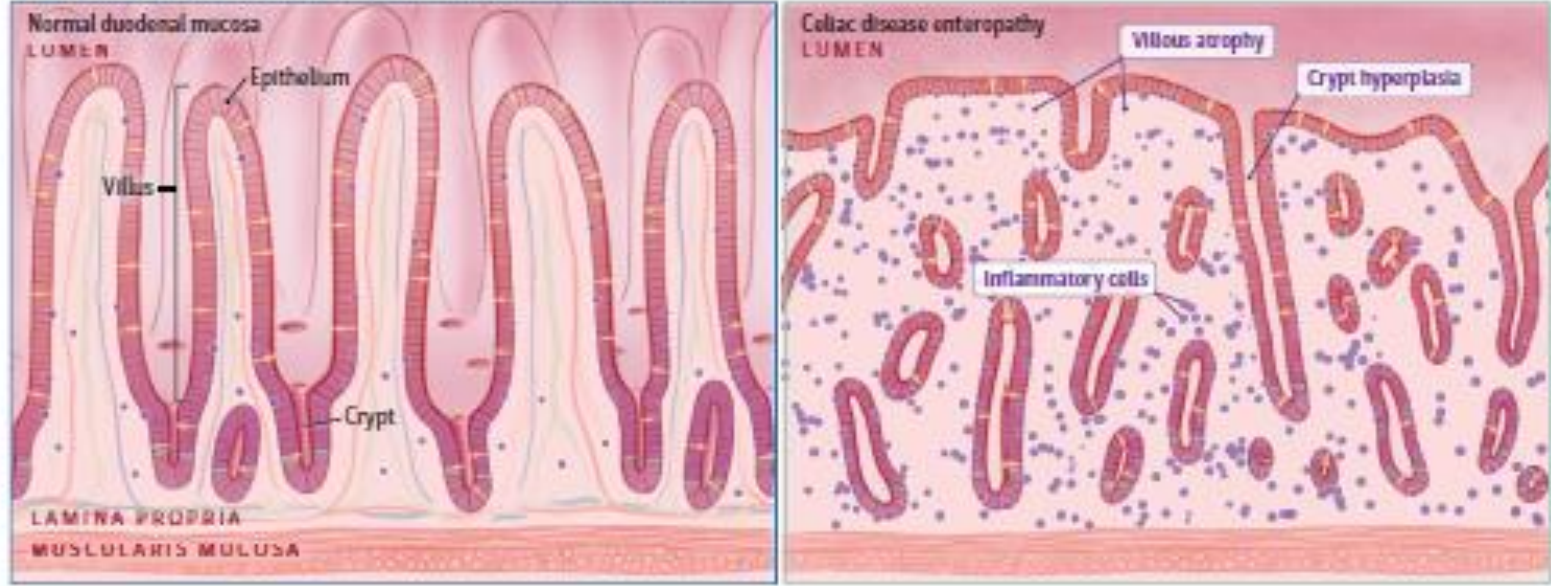
Tiroid Otoimmunitesi ile İlişkili Otoimmün Bozukluklar

Endokrinoloji	Gastroentero-hepatoloji	Deri, Sinir ve Kas Sistemi, Hematoloji	Romatoloji
Addison hast	Atrofik gastrit	Vitiligo, Alopesi	Romatoid/psoriatik artrit
Tip 1 diyabet	Pernisiyöz anemi	Ürtiker	Mikst bağ doku hast
Prematür over yetm	Çölyak hast	Psoriazis	Antifosfolipid sendr
Otoimmün hipogonadizm	İnflammatuvar barsak hast	Pemfigus	Sistemik lupus eritematosus
Otoimmün hipofizit	Otoimmün hepatit	Miyastenia gravis	Sjögren sendr
Otoimmün hipoparatiroidi	Sklerozan kolanjit	Dermato/polimiyozit	Sistemik skleroz
	Otoimmün pankreatit	Multipl skleroz	Vaskülit
		Otoimmün anemi/ lökopeni/trombo- sitopeni	

Çölyak Hastalığı: Patogenez

Figure 1. Mucosal Innate and Adaptive Immune Responses Involved in Celiac Disease Pathogenesis

A Overview of structural changes in the intestinal mucosa in celiac disease



A. Normal

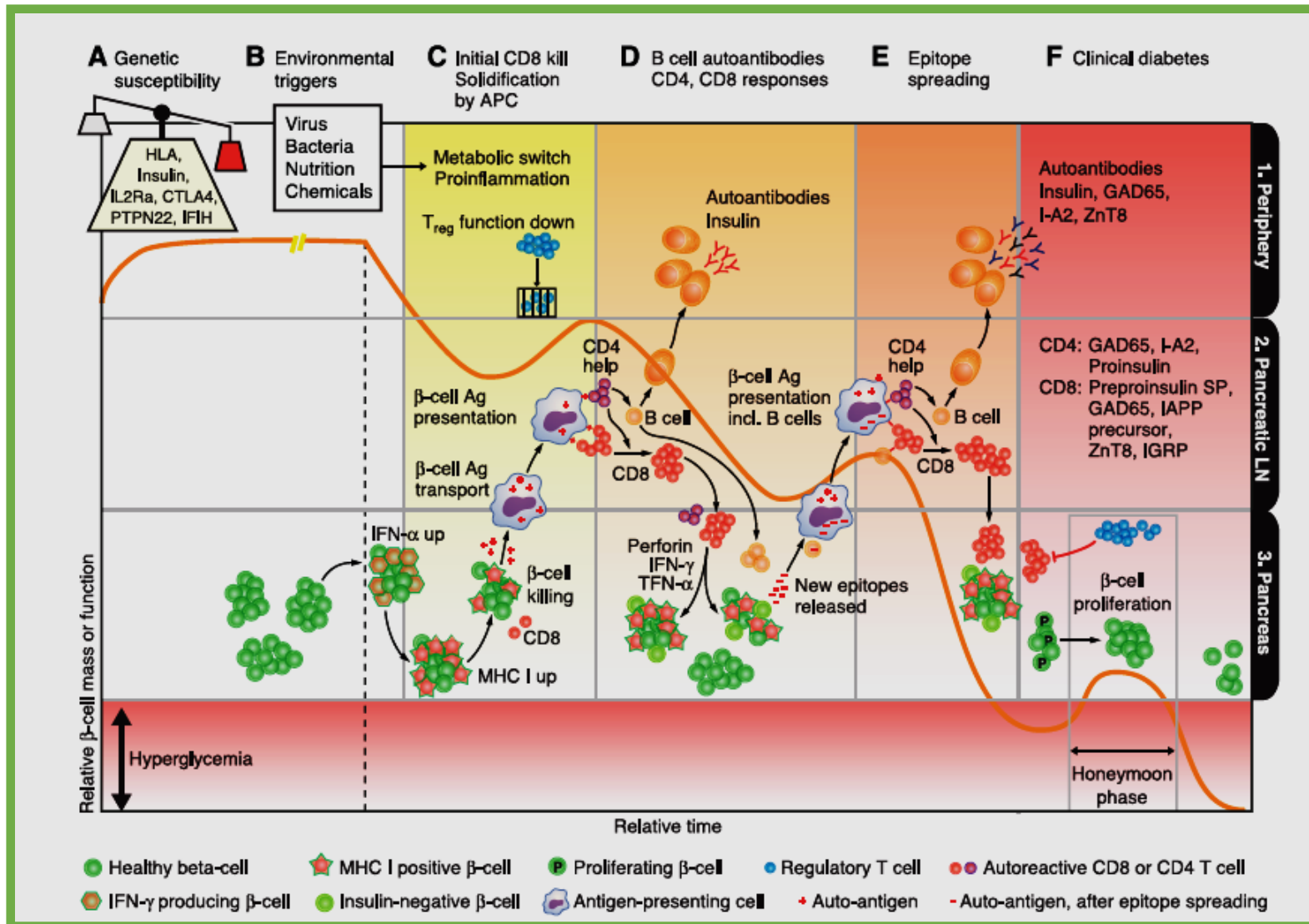
B. Çölyak Hastalığı

- Villöz atrofi
- Kripta hiperplazisi
- İnne ve adaptif immün yanıtlar
- İnflamasyon

Çölyak Hastalığı ve Nonçölyak Gluten Sensitivitesi

İntestinal semptomlar	Çölyak hastalık	Nonçölyak gluten sens.	Nonintestinal semptomlar	Çölyak hastalık	Nonçölyak gluten sens.
Karın ağrısı	+ (%27.8)	+	Gecikmiş puberte	+	-
Anoreksi	+	-	Dermetitis herpetif.	+	-
Gaz	+	+	Depresyon	+	+
Konstipasyon	+ (%20.2)	+	Kc. enzim yüksekl.	+	-
Diyare	+ (%35.3)	+	Döküntü (egzema)	+	+
Flatulans	+	+	Yorgunluk	+ (%26.3)	+
Laktoz intol.	+	-	Bilinç bulanıklığı	+	+
Bulantı, kusma	+	-	Baş ağrısı	+	+
Gastroözof reflü	+	-	İnfertilite	+ (%1.5)	-
Kilo kaybı	+	-	İrritabilite	+	+
Nonintestinal semptomlar			Fe eksikliği anemisi	+	-
Anemi	+ (%32)	+	Ağız yaraları	+	-
Anksiyete	+	+	Miyalji	+	+
Artralji	+ (%29.3)	+	Osteoporoz	+ (%5.5)	-
Artrit	+ (%1.5)	+	Pankreatiti	+	-
Ataksi	+	+	Periferik nöropati	+ (%0.7)	+
Diş mine hipoplazi	+	-	Boy kısalığı	+ (%1)	-

Tip 1 Diyabet Patogenezi



Tip 1 Diyabette Çevresel Risk ve Koruyucu Faktörler

Risk Faktörleri	Koruyucu Faktörler
• Koksaki B virus inf.	• Uzun süre anne sütü alınması
• İnek sütüne erken başlanması ve uzun süre kullanılması, tahıllar (gluten?)	• D vitamini desteği alınması
• Yüksek enlemler bölgeler	• Poliunsatüre yağ asitleri (PUFA)
• Soğuk mevsimler	• İntestinal mikrobiyota çeşitliliği
• Boy uzaması ve kilo artışının hızlandığı dönemler	• Çok kardeşli olmak
• Beyaz ırk	
• İleri anne yaşı (>35 yaş)	

Tip 1 Diyabette Beslenme Prensipleri

- Enerjinin KH, protein ve yağdan sağlanacak oranları, diyabetli bireyin mevcut beslenme alışkanlıklarına, metabolik hedeflere ve diyabetli bireyin tercihlerine göre değişebilir.
- Standart bir dağılıma göre öneri yapmak doğru değil; enerji gereksiniminin %45-60'ı KH, %10-20'si protein ve %20-35'i yağlardan karşılanabilir.
 - Diyabet tedavisinde, günlük KH alımını 130 g'ın altında tutan düşük KH'li diyetler önerilmez. KH alımı gebelerde minimum 175 g/gün, emzikelilerde ise 210 g/gün olmalıdır.
 - Glisemik indeks, glisemik yük, KH/İ oranı, IDF uygulamaları yarar sağlayabilir.
 - Eklenmiş şeker <%10, fruktoz <%12 önerilir.
 - Protein 1g/kg/gün
 - Enerjinin <%30'unun yağlardan, <%7'sinin doymuş yağlardan sağlanması ve trans yağ alımının <%1 olması kalp damar hastalıklarının önlenmesinde etkilidir.

Tip 1 Diyabette Beslenme Prensipleri

- T1DM'de insülin tedavisi bireyin beslenme ve fiziksel aktivite tarzına entegre edilmelidir.
- Yoğun insülin tedavisi alanlarda insülin dozu ile diyetle alınan KH miktarının eşleştirilmesi KH alımına ve öğün zamanlamasına esneklik getirmenin yanı sıra, öğün zamanlarının düzenlenmesi ve belirli bir öğün planına uygun glisemik yanıtların sağlanması için önemlidir.
- Öğünün protein ve yağ içeriği postprandial glisemiye etkileyebilir.
 - Protein ve yağ alımı yüksek olan öğünlerde gecikmiş postprandial hiperglisemiye önlemek için diyabetli bireyin öğün öncesi dozunda veya insülin uygulama zamanında değişiklik yapması gerekebilir.