İmmün Yetmezlik Durumlarında Sindirim Sistemi

Neslihan Ekşi Bozbulut, Buket Dalgıç

Primer immün yetmezlik (PİY) hastalıkları bugün 400'den fazla tanımlanmış hastalığı içeren heterojen bir grup hastalıktır. Bu olgularda değişik immün yetmezlikler nedeniyle, tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmünite, lenfoproliferasyon, granülomatöz süreç, atopi, malignansi bulguları veya bunların kombinasyonları gelişir.

PİY'de, solunum sistemi bulgularından sonra ikinci sıklıkta GİS komplikasyonları görülmektedir. PİY'de GİS komplikasyonlarının sık görülme nedeni, GİS'in T-B lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücreleri içeren en büyük lenfoid organ olmasından kaynaklanır. Bağırsak ilişkili lenfoid doku (GALT), doğal ve kazanılmış immün yanıtın etkili olmasını sağlayan Peyer plaklarını ve mezenterik lenf nodlarını içerir. Bağırsağın mukozal yüzeyi, makrofajlar, lenfositler ve diğer immün hücreleri içeren bir bariyer oluşturarak, kendini mikroorganizmaların invazyonundan korur. Bu durum, bağırsaktaki mikrobiyal antijenlere karşı immün tanınmaya ve yanıt oluşmasına izin verir. Ayrıca, antimikrobiyal peptidlerin ve serum immünglobulin A'nın salgılanması da bağırsağın koruyucu mekanizmaları arasında yer alır.

Çalışmalarda, PİY'li hastalarda GİS tutulum oranları % 5-50 arasında değişmektedir. GİS bulguları, aynı PİY tanısı olan hastalarda bile farklı olabilmektedir. Sık görülen bulgu tekrarlayan veya kronik ishaldir. İshal, etkilenen bağırsak bölgesine göre enteropati veya kolit özelliklerini gösterebilir. PİY için uygulanan tedaviler, özellikle kemik iliği nakli sonrasında gelişebilen graft versus host hastalığında (GVHD) da üst ve alt GİS patolojileri (özofajit, gastrit, enterit, kolit) gelişebilir.

Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, intestinal obstrüksiyon ve pankreatik yetmezlik ise PİY'de daha nadir görülen GİS bulgulardır.

PİY de bağırsak etkilenmesi 4 şekilde ortaya çıkabilir: Enfeksiyonlar, inflamasyon, otoimmünite, besin alerji-intoleransları ve maligniteler (Tablo 21).

PİY olgularında enfeksiyonlar uzun sürer veya çok şiddetlidir, daha invaziv ve uzamış antimikrobiyal tedavi gerektirebilirler, enfeksiyonlar atipik veya oportunistik mikroorganizmalarla oluşurlar. Bu grup hastalarda otoimmün ve inflamatuvar GIS hastalıkları, santral veya periferal tolerans bozuklukları nedeniyle gelişir. GIS immün sisteminin disregülasyonu nedeniyle otoimmün hastalık ve kontrolsüz inflamasyon gelişebilir. PİY olgularında otoimmün hepatit, sklerozan kolanjit, pernisiyoz anemi gibi otoimmün hastalıklar da görülebilir.

Tablo 21 • Primer İmmün Yetmezlikli Çocuklarda GİS Hastalıklarının Nedenleri

Enfeksiyon	Bakteriyel: Salmonella, Campylobacter jejuni, bakteriyel aşırı çoğalma Viral: CMV, Koksakivirüs, Echovirüs, Rotavirüs Parazitik: Giardia lamblia, Cryptosporidium parvum, Entamoeba histolytica
İnflamasyon	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
Otoimmünite	Çölyak hastalığı, noduler lenfoid hiperplazi (NLH), pernisiyöz anemi
Malignite	Bağırsak kanseri, mide kanseri

Özellikle erken yaşta başlayan veya tedaviye iyi yanıt alınamayan inflamatuvar bağırsak hastalığı olgularında PİY akla gelmelidir. Antikor defektleri, kronik granülomatöz hastalık ve IL-10/IL10R eksikliği gibi inflamasyonun kontrolünden sorumlu genler ile ilişkili immün yetmezlikler erken yaşta inflamatuvar bağırsak hastalığı benzeri klinik ile prezente olabilirler.

Besin alerji ve intoleransları ise selektif IgA eksikliği, DOCK8 eksikliğine bağlı hiperimmünglobulin E sendromu, Wiscott-Aldrich sendromu, X-linked immündisregülasyon ve poliendokrinopati (IPEX) olgularında sıktır.

DNA tamir mekanizmalarındaki yetersizlik, kronik inflamasyon ve onkojenik viruslarla geçirilen enfeksiyonlar nedeniyle PİY durumlarında GIS maligniteleri sıktır. Özellikle lenfoma ve adenokarsinomlar görülür.

Primer Antikor Eksiklikleri

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik

Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY), B hücre farklılaşması ve antikor yapımında bozukluk ile seyreden, aşılara zayıf yanıt oluşması ve tekrarlayan enfeksiyonlar ile karakterize bir hastalıktır. YDİY tanısı, IgG ve IgA düzeylerinin düşük olmasının yanında, normal veya düşük IgM düzeyi (yaşa göre < -2 SD) ve geçirilmiş enfeksiyon ya da aşılama sonrası spesifik antikor yanıtının oluşmaması ile konulur. YDİY'in dünya çapındaki tahmini prevalansı 2/100.000 - 4/100.000 arasındadır.

Bu olgularda, solunum sisteminden sonra en sık tutulan organ GİS'tir, hastaların %50'sinin GİS yakınmaları olabilir.

Kilo kaybı ve malnutrisyona neden olabilen tekrarlayan akut veya kronik enfeksiyoz ishal, YDİY'de en sık görülen gastrointestinal belirtidir. Giardia lamblia, en sık görülen etkendir, Campylobacter jejuni, Salmonella türleri, CMV ve norovirüs ile enfeksiyonlar gelişir. Giardia enfeksiyonunda, bağırsakta villüslerde küntleşme, intraepitelyal lenfositlerde artış ve nodüler lenfoid hiperplazi (NLH)görülebilir. Dirençli enfeksiyonlar nedeniyle kullanılan antibiyotikler sonucu, ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma görülebilir.

Yaygın değişken immün yetmezlik hastalarında, gastrointestinal inflamatuvar hastalık yaygın olarak görülür ve kronik enteropati, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), gastrit şeklinde ortaya çıkabilir. Kronik enteropati en sık görülen komplikasyondur. YDİY ile ilişkili enteropatinin tipik endoskopik bulguları NLH ve non-spesifik inflamasyondur.

İnce bağırsak villüs atrofisi (Sprue-benzeri hastalık): YDİY hastalarında sık görülür (%2-3). Ağır malabsorbsiyon, karında şişlik, ishal ve kilo kaybı ile karakterizedir. Histopatolojide, kısalmış villüsler, kript hiperplazisi, intraepitelyal lenfosit artışı ve bazı vakalarda kript epitel hücrelerinde apopitotik cisimler görülebilir. ÇH'dan farklı olarak lamina propriada plazma hücreleri yoktur veya azalmıştır. TTG, EMA ve gliadine karşı antikor üretimi olmaz. Yanlışlıkla ÇH tanısı koyulan hastalar glutensiz diyete yanıt vermezler ve zaten çoğu ÇH ile ilişkili HLA genlerini taşımazlar. İnflamasyon ve belirtilerin tedavisinde, minimal dozlarda kortikosteroid ve immünomodülatör (6-merkaptopurin, azatiyopurin, idame tedavide kortikosteroid tedavisine göre daha uygun) tedavileri kullanılabilir. Ağır malabsorbiyonlarda vitamin, mineral (kalsiyum, çinko, vitamin A, D, E) eksiklikleri olabilir.

Otoimmün enteropati: YDİY'de görülebilen başka bir bulgu olup, enterositlere karşı otoantikor oluşumu ve kronik ishalle seyreder.

Yaygın değişken immün yetmezlikde non-Hodgkin B-hücreli lenfoma, (EBV ilişkili) ve gastrik adenokarsinom görülme sıklığı da artmıştır.

Selektif IgA Eksikliği

Selektif IgA eksikliği (sIgAe), en yaygın görülen primer immün yetmezliktir. IgA yokluğu (IgA< 7 mg/dl) ve diğer immünglobulinlerin normal ya da yüksek olması ile tanımlanır. Prevelansı, etnik farklılıklar gösterir. (1:100 – 1:1000 arasında değişkenlik gösterir.)

IgA, intestinal mukozanın başlıca antikoru olmasına rağmen, IgA eksikliği olan hastalarda GİS hastalıklarının görülme sıklığı yüksek değildir. Bazı hastalarda, nedeni tam olarak bilinmese de, GİS'te inflamasyon ve enfeksiyona yatkınlık vardır.

Selektif IgA eksikliği olan olgularda, Giardia lamblia ile ilişkili kronik ishalin görülme sıklığı artmıştır. Giardia enfeksiyonunda, karında şişlik, kramp tarzında ağrı, aşırı gaz ve sulu ishal görülmektedir. Kronik enfeksiyon steatore ve villüslerde düzleşmeye yol açarak, lipidlerin ve karbonhidratların emiliminin bozulmasına neden olabilir. Mukozal hasarın derecesi, enfeksiyonun süresi ile ilişkilidir ve geri dönüşümsüz epitelyal hasara yol açabilir. Tanı için, dışkıda Giardialamblia kistleri ya da trofozoitleri gösterilebilir, duodenalaspirasyonlar daha kesin sonuç verebilir. Tedavide klasik kullanılan ilaçlar denenebilir, tedaviye dirençli olgularda farklı antimikrobiyal tedaviler daha uzun sürelerde denenmelidir.

Selektif IgA eksikliğinde, enfeksiyon olmasa kronik ishal ve malabsorbsiyon görülebilir.

Ayrıca, mukozal yüzeylerde IgA'nın koruyucu etkisinin olmaması nedeniyle, sIgAe'de, ÇH görülme riski artmıştır. ÇH'nin, sIgAe hastalarındaki prevelansı %10-30 arasındadır. Bu hastalıklar arasındaki ilişki, paylaşılan HLA haplotip DQ2 nedeniyle genetik kaynaklı olabilir. İntestinal biyopsilerde, klasik ÇH bulgularına ek olarak, IgA salgılayan plazma hücrelerinin yokluğu, selektif IgA eksikliğinin karakteristik bulgusudur. Selektif IgA eksikliği olan hastalarda ÇH tanısı için, deamide gliadin peptid IgG ve tTG-IgG antikorları bakılmalıdır.

Selektif IgA eksikliğinin diğer GİS bulgusu giardia enfeksiyonu ile de birlikte olabilen, ishal ve malabsorbsiyona neden olan NLH'dir. İnce bağırsakta submukoza ve lamina propriada nadiren kalın bağırsakta, rektumda veya midede görülebilen ≥5 mm boyutlarındaki noduler lezyonlardır. Genellikle iyi seyirlidir ve kendiliğinden gerilerler. Çoğu hasta asemptomatiktir, nadiren karın ağrısı, kronik ishal, kanama ve obstrüksiyon ile bulgu verebilir. Bu lezyonlar villöz atrofi ile ilişkili olup malabsorbsiyona neden olabilir. Tanı endoskopi ve baryumlu testlerle konulur, genellikle spesifik tedavisi yoktur.

Hiper-IgM Sendromları

En sık görülen hiper-IgM sendromunun, CD40 ligand (CD40L) genindeki mutasyonlar sonucu oluşan X-ilişkili hiper-IgM olduğu düşünülmektedir.

T hücrelerindeki CD40L ile B hücrelerindeki CD40 arasındaki ilişkinin olmaması nedeniyle, IgM'den IgG ve IgA'ya izotip dönüşümü olmamaktadır. IgM düzeyi normal veya yüksek, IgA, G ve E düzeyleri düşük bulunur.

En sık GİS tutulumu, enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz ishallerdir. Enfeksiyöz ishaller, Cryptosporidium parvum, Giardia lamblia, Salmonella türleri veya Entamoeba histolyticaile ilişkilidir.

CD40L defektlerinde, kronik Cryptosporidiumparvum enfeksiyonu görülme sıklığı artmıştır, bu nedenle oluşan sekonder enteropati, persistan ishal, büyüme geriliği ve kilo kaybına neden olabilir. Ayrıca, karaciğer komplikasyonlarının (sklerozankolanjit, siroz, kolanijokarsinom) görülme sıklığı artmıştır. İçme sularının kaynatılması enfeksiyon riskini azaltabilir.

X-Linked Agammaglobulinemi

Çeşitli patojenlerle kronik ishal, immün disregülasyon nedeniyle Crohn hastalığı benzeri tablo, gastrik ve intestinal adenokarsinomlar bildirilmiştir.

Kombine T ve B Hücre Eksiklikleri

Ağır Kombine İmmün Yetmezlik

Ağır kombine immün yetmezlik (AKİY), T hücre, B hücre ve NK hücrelerin fonksiyonunda bozulma ile karakterize konjenital bir hastalık grubudur. Tahmini prevelansı 1/50.000 canlı doğumdur. Mutlak lenfosit sayısı 2500 hücre/mm^3'in, CD3+ T hücreler %20'nin altındaysa ve mitojenlere proliferatif yanıt, kontrolün %10'undan daha azsa tanıdan şüphelenilir. İmmünglobulin düzeyleri genelde çok düşüktür ve spesifik antikor yanıtı bozulmuştur. Genellikle yaşamın ilk yılında ortaya çıkan, solunum sistemi ve GİS'i daha çok etkileyen fırsatçı enfeksiyonlar, egzamatöz döküntüler ve büyüme geriliği ile karakterizedir. Oral, özofageal ve perianal kandidiyazis yaygın görülür.

Ağır kombine immün yetmezlikli hastalarda erken dönemde, ağır, kronik ishal, malabsorbsiyon ve büyüme geriliği gelişir. Gastrointestinal enfeksiyonlardan CMV ve rotavirüs sık görülür, persistan ishal ve malabsorbsiyona neden olabilir. Picornavirüs, parvovirüs, adenovirüs, Salmonella, Giardia lamblia, Escherichia coli ve Cryptosporidium da görülebilir. Ayrıca bazı hastalarda, nonenfeksiyöz nedenlere bağlı protein kaybettiren enteropati, ishal, hipoalbuminemi ve büyüme geriliği ortaya çıkabilir. Histolojik incelemede, GİS biyopsi örneklerinde plazma hücreleri ya da lenfositler olmadan hiposelüler lamina propria görülür. Bazı hastalarda, kronik viral ya da bakteriyel enfeksiyonların bağırsakta hasar yaratması nedeniyle villöz atrofi gelişebilir.

Ağır kombine immün yetmezlikli hastalarda, kan transfüzyonları ya da allojenik kemik iliği nakli nedeniyle ortaya çıkabilen graft-versus-host hastalığı (GVHD), ince bağırsağı ve kolonu etkileyebilir. GVHD için yapılan histopatolojik incelemede, ince bağırsak ve kolonda lenfositik ve eozinofilik infiltrasyonlar görülür.

LRBA ve CTLA4 Eksikliği

Lipopolysaccharide-responsive beige-likeanchor (LRBA) protein eksikliği otozomal resesif kombine immün yetmezlikle birlikte otoimmün ve inflamatuvar bulgularla karakterlidir. Glutensiz diyete yanıtsız Çölyak benzeri enteropati, inflamatuvar bağırsak hastalığı şeklinde bulgu verebilir.

Cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA4), regulatuvar T hücrelerde eksprese olur ve inflamasyonun baskılan-

masından sorumludur. Klinik olarak LRBA eksikliğine benzer bulgular verir.

Fagosit Fonksiyon Bozuklukları

Kronik Granülomatöz Hastalık

Gastrointestinal sistemin herhangibir yerinde Crohn hastalığına benzer non-kazeifiye granulomlar oluşturabilir. İshal, malabsorbsiyon, kanlı ishal, perianal abse, fissürler gelişebilir.

Konjenital Nötropeniler

Gastrointestinal sistemde ülserler ve kolit şeklinde bulgu verebilir. Enfeksiyöz ishallere eğilim artmıştır.

İmmündisregülasyon Sendromları

IPEX and IPEX-benzeri sendromlar—İmmündisfonksiyon, poliendokrinopati, enteropati ile karakterli nadir bir sendromdur. Hastaların çoğunda doğumdan sonra ilk 3 içinde sulu veya kanlı da olabilen kronik ishal gelişir. Diyete iyi yanıt vermeyen besin alerjileri ve buna bağlı enterokolit atakları görülebilir. Extraintestinal bulguları, insülin-bağımlı diyabet, tiroidit, membranöz glomerulopati ve intersisyel nefrittir. FOXP3 (Xp11.23) genindeki mutasyon ile ilişkilidir. Kesin tanı FOXP3 geninde mutasyon gösterilmesi ile konulur. IPEX sendromu, otoimmün enteropatinin sistemik formudur.

Hastaların çoğunda, tedavide diyet değişiklikleri ve steroid tedavisi yetersiz kalır; immünsupresif tedavi (siklosporin, takrolimus) ve kemik iliği nakli gerekebilir.

IL-10 ve IL-10 reseptor eksiklikleri — Interleukin (IL)-10, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe ederek inflamasyonu sınırlar. Ayrıca T ve B hücreler, natural killer hücreler, granulosit ve endotel hücrelerinin çoğalması ve farklılaşmasını kontrol eder.

IL-10 ve IL-10 reseptor (IL-10R) eksikliklerinde bebeklik döneminde inflamatuvar bağırsak hastalığı gelişir. Tedavi kemik iliği naklidir.

XIAP eksikliği — X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) eksikliği, X-linked lenfoproliferatif sendrom tip 2 (XLP2) olarak da adlandırılır. Tekrarlayan hemofagositik lenfohistiyositoz ve Crohn benzeri bağırsak bulguları ile görülebilir. Kesin tedavi kemik iliği naklidir.

Sekonder İmmün Yetmezliklerde Sindirim Sistemi

Sekonder immün yetmezlikler, hematolojik maligniteler, transplantasyon, malnutrisyon, otoimmün hastalıklar ve HİV enfeksiyonunu içeren çeşitli hastalıklar ve bu hastalıkların tedavileri sırasında ortaya çıkabilir.

İmmün sistemin sitokinlerini ve spesifik lenfosit alt gruplarını hedef alan yeni biyolojik immünsüpresif ilaçların kullanımı, özellikle hücresel immünitede baskılanma ile sonuçlanmaktadır. Sekonder immün yetmezliklerde, kronik, tekrarlayıcı, fırsatçı enterik enfeksiyonlarla karakterize olan GİS bulguları sık görülmektedir. Transplantasyon sonrası immünsüpresif tedavi alan çocuklarda, viral (CMV, adenovirüs), fungal (Candida, aspergillus) enfeksiyonlar sorun oluşturmaktadır. Kemoterapi alan ve transplantasyon sonrası izlenen hastalarda, Clostiridium difficile nedeniyle psödomembranöz kolit görülebilmektedir. Parazitik enfeksiyonlardan özellikle Cryptosporidium ve Strongyloides kronik ishalin önemli nedenlerindendir. Kemik iliği nakilli hastalarda, CMV enfeksiyonları, özofagus, mide, ince ve kalın bağırsakta ülserasyonlara neden olabilir, ayrıca bu hastalarda fırsatçı enfeksiyonlardan ayrımı zor olan GVHD'nin de unutulmaması gerekir. GİS belirtileri olan hastalarda, enfeksiyöz ajanların saptanması için tanısal testler yapılmalıdır. Endoskopi ve biyopsi, bazı hastalarda gerekebilir. Tedavide enfeksiyöz ajanın tedavisi ve destek tedavilerin (özellikle beslenme desteği) devam edilmesi gerekmektedir.

Malnütrisyon ve Sindirim Sistemi

Malnütrisyon olgularında da ikincil bir immün yetmezlik durumu söz konusudur. Bu olgularda intestinal villüslerde düzleşme ve epitelyal bariyer disfonksiyonu görülür. Klinik olarak bulgular çevresel enterik disfonksiyon ile çakışabilmekte olup, malnutrisyon ilişkili enteropatide ishal, özellikle ciddi malnutrisyonu olan çocuklarda izlenmektedir. A, D vitaminleri ve çinko gibi mikro besinler, bağırsakta hücre yenilenmesi, epitelyal bariyer fonksiyonu ve enterik patojenlere karşı dirençte önemli rol oynamaktadır, malnütre olgularda bu mikro besinlerin eksikliği persistan ishal riskini arttırmaktadır. Ciddi malnütrisyonda ayrıca hepatobiliyer ve ekzokrin pankreas disfonksiyonu izlendiğinden, bağırsaklarda protein ve yağ emilim kapasitesi azalarak ishal eğilimi artmaktadır. Malnutrisyon, bağışıklık sistemi fonksiyonunu da bozmaktadır, bunun sonucunda enterik enfeksiyon riski artan hastalar persistan ishale eğilimli olmaktadır.

HIV ve Sindirim Sistemi

2011 yılında, dünyada HİV enfeksiyonu ile yaklaşık olarak 3.3 milyon çocuğun enfekte olduğu raporlanmıştır (WHO 2013 raporu).

HİV enfeksiyonu olan çocuklarda, multifaktöriyel (kötü beslenme durumu, intestinal enfeksiyonların görülme riskinde artış ve HİV'in doğrudan etkileri) nedenlerle kronik ishal görülme eğilimi artmıştır.

HİV ilişkili enteropati, mikrobiyal nedenlerin gösterilemediği (hastaların %45'inde) ÇED ve malnutrisyon enteropatisine benzer histopatolojiye sahip (villüslerde düzleşme) ayrı bir klinik tablodur. HİV ilişkili enteropati, parsiyel villöz atrofi, kript hiperplazisi ile karakterizedir; ancak bu patolojik bulgular, kaynağı tespit edilemeyen fırsatçı enfeksiyonlar nedeniyle de oluşabilir.

HİV'li hastalarda GİS'i etkileyen mikroorganizmalar CMV, HSV, Cryptosporidia, Giardia, Mycobacteriumavium-intracellulare, Mycobacteriumtuberculosis, İsospora belli ve Candidaspp. gibi fırsatçı patojenlerdir. Enteropatinin ağırlığı sıklıkla enfeksiyondan bağımsızdır, daha çok nutrisyonel durum ve immün disregülasyonla ilişkilidir.

Anti-retroviral tedaviler, hastalarda immünitenin toparlamasını sağlayarak, villöz atrofi ve epitelyal bariyer fonksiyonunda, böylece enteropatide düzelmelere yol açar. Buna rağmen, anti-retroviral ilaçlar, non-enfeksiyöz (sekretuvar ve osmotik) ishale de neden olabilir.

KAYNAKLAR

Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal Manifestations and Complications of Primary Immunodeficiency Disorders. Immunol Allergy Clin North Am 2019, 39:81-94.

Aghamohammadi A, Rezaei N, Mohammedi N, et al. Gastrointestinal manifestations in primary immunodeficiencies. In: Up to Date. Accessed Nov 08,2018.
Alkhairy OK, Abolhassani H, Rezaei N, et al. Spectrum of Phenotypes Associated with Mutations in LRBA. J Clin Immunol 2016; 36:33-45.
Attia S, Versloot CJ, Voskuijl W, et al. Mortality in children with complicated severe acute malnutrition is related to intestinal and systemic inflammation: an observational cohort study. Am J Clin Nutr 2016;104:1441-9.
Bandsma, RHJ, Sadiq K,Bhutta ZA. Persistent diarrhoea: current knowledge and novel concepts. Paediatr Int Child Health 2019; 398:41-7.
Corthesy B.Roundtrip ticket for secretory IgA: role in mucosal homeostasis? J Immunol 2007; 178:27-32.
Daniels JA, Lederman HM, Maitra A, Montgomery EA. Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a clinicopathologic study and review. Am J Surg Pathol 2007; 31:1800-12.
Latour S,Aguilar C.XIAP deficiency syndrome in humans. Semin Cell Dev Biol 2015; 39:115-23.
Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, et al. Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease. Pediatrics 2004; 114: 462-8.
Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. Annu Rev Immunol 2001; 19:683-765.
Nazi N, Ladomenou F.Gastrointestinal manifestations of primary immune deficiencies in children. Int Rev Immunol 2018; 37:111-8.
Rezaei N, Moazzami K, Aghamohammadi A, Klein C. Neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Int Rev Immunol 2009; 28:335-66.
Ronald EK. Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease. USA: People's Medical Publishing House, 2018, 1944-2014.
Savova R, Arshinkova M, Houghton J, et al. Clinical Case of Immune Dysregulation, Polyendocrinopaty, Enteropathy, X-Linked (IPEX) Syndrome with Severe Immune Deficiency and Late Onset of Endocrinopathy and Enteropathy. Case Rep Med 2014; p. 564926.
Schwimmer D, Glover S.Primary Immunodeficiency and the Gut. Gastroenterol Clin North Am 2019; 48:199-220.
Uzzan M, Ko Hm, Mehandru S, Cunningham-Rundles C.Gastrointestinal Disorders Associated with Common Variable Immune Deficiency (CVID) and Chronic Granulomatous Disease (CGD). Curr Gastroenterol Rep 2016; 18:17.

Besin Alerjileri

Ayhan Gazi Kalaycı, Fatih Suna

Besin alerjisi, "sorumlu besinin alımı sonrasında tekrarlanabilir şekilde oluşan spesifik immün cevap ve klinik semptomlar" olarak tarif edilebilir. Besin alımıyla ilişkili, metabolik, farmakolojik, toksik mekanizmalarla oluşan reaksiyonlar için ise "besin intoleransı" terimi kullanılır.

Gerçek immün aracılı besin alerjisinin prevalansını saptamak zordur. Ancak besin alerjisinin çocuklarda yetişkinlerden daha yaygın olduğu bir gerçektir ve birçok ülkede de prevalansı artmaktadır. Besin alerjisinin kişilerin verdiği cevaplara dayandığı çalışmalarda sıklık %3-35 arasında iken, çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi ile kanıtlanmış besin alerjisi sıklığı %1-10,8 civarındadır.

Her türlü besin alerjik yanıt oluşturabilmekle birlikte sıklıkla sorumlu besinler; süt, yumurta, buğday, soya, yer fıstığı, kuruyemişler, balık ve deniz ürünleridir.

Besin Alerjisi Belirtileri

Besin alerjileri besinler içindeki özgül antijenlere karşı immünglobulin E (IgE) aracılı, IgE aracılı olmayan (non-IgE) ve karışık tip (mikst tip) besin alerjileri şeklinde görülür. IgE aracılı alerjik reaksiyonlarda klinik bulgular, IgE aracılı olmayanlara göre çok daha hızlı ortaya çıkar. IgE ilişkili besin alerjisinde belirtiler besinin alımından kısa bir süre sonra (genellikle dakikalar - 2 saat içinde) gelişir. Non-IgE aracılı veya mikst tip besin alerjilerinde besin alımı ile reaksiyon arasındaki süre 1 saat- 7 gün arasında değişir. IgE aracılı olmayan besin alerjisinde, T hücre aracılı mekanizmalar baskındır. Çölyak hastalığı da, glutene karşı bir T-hücre aracılı (tip 4 aşırı duyarlılık) immün yanıt olmasına rağmen, genellikle bir besin alerjisi olarak sınıflandırılmaz.

Besin alerjisi birçok sistemi etkileyerek belirti ve bulgu verir. Tablo 22'de etkilenen sistemler, belirtiler ve bulgular gösterilmiştir.

IgE Aracılı Besin Alerjisi

IgE aracılı besin alerjisi, bağışıklık tepkinin, gıda proteinlerine karşı gelişmesiyle ortaya çıkar.

Oral alerji sendromu: Polen-besin sendromu olarak da adlandırılır. Erişkinlerde en sık karşılaşılan besin alerjisidir. Meyve, kuruyemiş ve\veya sebzelerin ağız yoluyla alımından sonra gelişir. Yaygın tetikleyiciler kavun, muz, elma, kivi, domates ve kerevizdir. Polen duyarlılığı olan ve genellikle mevsimsel rinit belirtileri olan kişiler, ağza temasta yapısal olarak benzer meyve ve sebze alerjenlerine IgE yanıtı verebilir. Orofarenksin alerjenle teması ile dudak, dil, damak ve boğazda karıncalanma, kaşınma ve şişlik şeklinde anjioödem bulguları ortaya çıkar. Ardından besin alerjisinin IgE aracılı diğer bulguları da gelişebilir.

Gastrointestinal anafilaksi: Alerjenin alımından dakikalar ya da saatler içinde başlayan bulantı, kusma (en sık), kramp tarzında karın ağrısı veya ishal ya da bu bulguların birlikteliği görülebilir. Sistemik anafilaksi gelişmesi halinde ölüm dahi görülebilir. Sıklıkla sorumlu besinler süt, yumurta, yer fıstığı, soya, tahıl ve balıktır.

Gıdaya bağlı egzersize bağlı anafilaksi: Gıda alımından sonraki egzersizle indüklenir, ancak gıda alımından veya sadece egzersizden sonra meydana gelmez. Patogenezinde IgE aracılığı söz konusudur. Sıklıkla yiyecek alımından sonraki iki saat içerisinde yapılan yoğun egzersizle indüklenir. Aspirin gibi non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, durumu daha da kötüleştirebilir. Belirtiler ürtiker, anjiyoödem, solunum ve gastrointestinal belirtilerden anafilaktik şoka kadar görülebilir. En sık ortaokul ve lise çağında ergenler arasında ortaya çıkan nispeten nadir bir hastalıktır.

Mikst (IgE ve non-IgE aracılı) Besin Alerjisi

Besin alerjisi ile ilişkili olan ve hem IgE, hem de non- IgE aracılı mekanizmaları içeren eozinofilik özofajit ve eozinofilik gastroenteriti içerir. İnek sütü protein alerjisi de bu grupta değerlendirilebilir.

Eozinofilik gastrointestinal hastalıklar tutulan organlarda yoğun eozinofilik infiltrasyonuyla karakterizedir. Enflamatuvar reaksiyon mide veya ince bağırsakların mukoza, submukoza ve serozasını tutabilir. Müskülaris mukozanın eozinofillerle infilt-

Tablo 22 • Besin Alerjisi Belirti ve Bulguları

Organ\Sistem	Belirti ve Bulgular
Deri	Eritem, ürtiker, anjiyoödem, kaşıntı, yanma hissi, egzama
Müköz membranlar	Konjonktival hiperemi ve ödem, gözde kaşıntı ve sulanma, göz kapağında şişlik
	Burun akıntısı, burun tıkanıklığı, hapşırma
	Ağız içinde, boğazda, dudaklarda şişlik, rahatsızlık hissi
Solunum Sistemi	Farengolaringoal bölgede rahatsızlık / kaşıntı / gerginlik, ses kısıklığı, disfaji, öksürük, hırıltılı solunum, dispne, siyanoz
Sindirim Sistemi	Mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, ishal, kanlı dışkı, ağrılı yutma
Sinir Sistemi	Baş ağrısı, huzursuzluk, bilinç bulanıklığı, inkontinans
Dolaşım Sistemi	Hipotansiyon, taşikardi, bradikardi, aritmi, ekstremitelerde soğukluk ve solukluk (periferik dolaşım yetmezliği)

rasyonu kalınlaşmaya ve nodülariteye yol açarak ağrı ve kusma gibi yakınmalara neden olur.

Alerjik eozinofilik özofajit: Özofagus mukozasının yoğun eozinofilik infiltrasyonuyla ve özofagial disfonksiyonla karakterize bir hastalıktır. Özofagusta inflamatuvar durumların haricinde eozinofil bulunmaz. En sık görülen bulgusu küçük çocuklarda kusma, büyük çocuklarda ise karın ağrısı ve retrosternal yanmadır. Büyük çocuklarda ve ergenlik döneminde nadiren özofagus darlığı görülebilir. Genellikle gastroözofageal reflü tanısı alan bu hastalar reflü tedavisine yanıt vermezler ve intraözofageal pH metre çalışması normaldir. Diyette yapılan değişikliklerle genellikle düzelme olur, nadiren aminoasit bazlı formülalar ve steroid tedavisi gerekir.

Alerjik eozinofilik gastrit: Küçük çocuklarda ve ergenlik döneminde daha sık görülür. Karın ağrısı, kusma, iştahsızlık, hematemez, kilo alamama ve nadiren mide çıkışında obstrüksiyon bulguları görülür. Bebeklerde pilor stenozuna benzer bulgular olur. Hastaların %50'sinde atopi, yüksek serum IgE düzeyi ve periferik kanda eozinofili görülür. Mide biyopsisinde, özellikle antrumda, mukoza ve submukozada yoğun eozinofilik infiltrasyon görülür.

Alerjik eozinofilik gastroenterokolit: Alerjik özofajit ve alerjik gastrite benzer bulgularla karakterizedir. Büyüme geriliği sıktır. Hastaların çoğunda atopik yakınmalar vardır. Yaygın ödem ve hipogammaglobülinemi şeklinde protein kaybettiren enteropati bulguları ile de kendini gösterebilir.

IgE Aracılı Olmayan (non-IgE) Besin Alerjisi

Besin proteini ile indüklenen proktokolit: Sıklıkla 1-3 ay arasındaki anal fissürü olmayan sağlıklı bebeklerde dışkıda mukus, nokta şeklinde veya sürüntü şeklinde kan ve zaman zaman ishal bulguları görülür. Dışkıda lökosit ve eozinofil sayısında artış olabilir. Olguların %25'inde hafif kolit bulguları ve nodüler lenfoid hiperplazi görülebilir. Proktokolitde en yaygın tetikleyici faktör annenin besin listesindeki inek sütüdür. Annenin tükettiği diğer alerjenitesi yüksek besinlerle de bulgular ortaya çıkabilir. Annenin diyetinden süt ürünlerinin ve diğer olası alerjen besinlerin çıkartılmasıyla birkaç gün içinde düzelir. Anne sütü almayan bebeklerde tedavi için ileri hidrolize mamalar gerekir.

Besin proteini ile indüklenen enterokolit (BPİES): Hem ince hem de kalın bağırsakların etkilendiği ve sıklıkla uzamış ishal ve kusma ile prezente olan klinik tablodur. Sıklıkla inek sütü proteini sorumludur. Sadece anne sütü alan bebeklerde nadir görülür. Büyük çocuklarda ve erişkinlerde küçük çocuklara göre bulgular daha hafiftir. Tipik olarak sulu, arada sümüklü ve kanlı ishal şeklinde dışkı görülür. Hatta melana şeklinde dahi olabilir. Laboratuvarda hipoalbuminemi, anemi ve lökositoz görülebilir. Dışkıda gizli kan, nötrofil ve eozinofil görülür. Hastalarda şiddetli kusmalara bağlı dehidratasyon, emilim bozukluğuna bağlı büyüme geriliği görülebilir. Jejunum biyopsisinde düzleşmiş villüs yapısı, ödem ve iltihabi hücre infiltrasyonu görülür. Olası besinin diyetten çıkarılması ile 72 saat içinde bulgular kaybolur, alerjen gıda tekrar verildikten 2-4 saat sonra ise belirtiler yeniden ortaya çıkar. BPİES'in akut tipi klinik olarak IgE aracılı gastrointestinal anafilaksi ile aynı olabilir, bu nedenle gıdaya spesifik IgE ye bakmak gerekir. Bebeklerde kazein hidrolizatı veya aminoasit bazlı formülalar tedavi için yeterlidir.

Besin proteini ile indüklenen enteropati: Yaşamın ilk ayları içinde malabsorpsiyon, kronik ishal, şiddetli kusma ve büyüme geriliği bulguları ortaya çıkar. Abdominal distansiyon, ödem ve hipoalbumineminin görülebileceği protein kaybettiren bir enteropatidir. En yaygın etkenler inek sütü ve soyadır. İnce bağırsak biyopsisinde villus atrofisi ve mononükleer hücre infiltrasyonu görülür.

Besin alerjisinin en önemli belirtisi alerjen besinin alınması ile yakınmaların ortaya çıkmasıdır. Alerjik reaksiyonlarla laktoz intoleransı gibi alerjik olmayanları ayırmaya da dikkat etmelidir. Çift kör plasebo kontrollü besin uyarı testi, besin alerjisi tanısı konulmasında altın standart yöntemdir. Bu test sırasında şüphelenilen besin proteinleri giderek artan dozlarda denenebilir. Başlanan besinlerin hasta ve hekim tarafından bilinmesi testin değerini azaltır. Serum IgE düzeyi tanıda güvenilir değildir.

Besin alerjilerinde en etkili tedavi yöntemi sorumlu besinin diyetten çıkarılmasıdır. Gastrointestinal bulgular genellikle birkaç gün içinde düzelir. Enteropati tablosu gelişen hastalarda yanıt gecikebilir (haftalar içinde). IgE aracılı reaksiyon sonucu anafilaksi riski bulunan çocuklar için epinefrin ve antihistaminiği hazır bulundurmak gereklidir. İnek sütü alerjisi olan çocukların en az %30'unda soya protein alerjisi de gösterilmiştir. Bu çocuklar genellikle ileri hidrolize mamalarla düzelmekte, belirtileri devam eden %5 oranındaki hastalar ise aminoasit bazlı mamalara yanıt vermektedir. IgE aracılı olmayan süt proteini alerjili çocukların %85'i üç yaşından sonra sütü tolere etmektedir. Daha büyük çocuklarda sorumlu besin 1-2 yıl süreyle diyetten uzaklaştırıldıktan sonra tekrar denenebilir. Fıstık, fındık, balık veya kabuklu deniz ürünlerine karşı IgE aracılı alerjik reaksiyonlarda tolerans uzun yıllar sürebilir.

KAYNAKLAR

Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol 2010;126 (Suppl 6):S1-58.

Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, et al. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. Allergy 1995 ;50:623-35.

Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T; Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy, The Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, The Japanese Society of Allergology. Allergol Int 2017; 66:248-64.

Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. J Allergy Clin Immunol 2007;120:638-46.

Sicherer SH, Sampson HA; Food allergy. J Allergy Clin Immunol 2010; 125 (Suppl 2):S116-25.

Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA, et al. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. Aliment Pharmacol Ther 2015; 41:3-25.

Motilite Bozuklukları

İnci Nur Saltık Temizel

Fonksiyonel (idiyopatik) Kabızlık ve Enkoprezis

Kabızlık dışkılamada zorluk, ağrı ya da gecikme olarak tanımlanır. Organik patoloji olmadan yaşanan kabızlık fonksiyonel kabul edilir. Normal dışkılama sıklığı yaşa göre değişiklik gösterir. Yenidoğan günde 4 kez kadar dışkılayabilir. İki yaş civarında günde 2 kez, 4 yaş civarında ise erişkine benzer şekilde günde 3 kez ile haftada 3 kez arasında dışkılama normal kabul edilir. Dışkının istemsiz olarak kaçırılması (enkoprezis) kabızlıkla birlikte sık görülen bir durumdur. Çocukluk çağında kabızlık genel çocuk polikliniklerine başvuruların %5'ini oluştururken, gastroenteroloji polikliniklerine başvuruların %20-25'ini oluşturmaktadır. Hastaların %95'inde kabızlığın nedeni fonksiyoneldir. Fonksiyonel kabızlıkta tetikleyici faktör çoğunlukla yaşanan stresli bir durum (ağrılı dışkılama, zorlayıcı tuvalet eğitimi, ateşli hastalık, dehidratasyon, kullanılan ilaç vb.) sonrası oluşan rektal ağrı ile çocuğun dışkısını tutması ve dışkılamak istememesidir. Oluşan kısır döngü bir sonraki dışkılamayı daha zorlaştırır. Çocuk dışkı yapmamak için kendini sıkıp, köşelere saklanma ya da bacaklarını çaprazlama gibi hareketler yapar. Bu durum devam ederse dışkı tutamama ve taşma şeklinde dışkı kaçırma (enkoprezis) görülür. Fonksiyonel kabızlık tanısı Roma IV kriterlerine göre konur. Değerlendirme yapılırken kabızlığın ne zaman ve nasıl başladığı, dışkılama sıklığı ve şekli ile mekonyumunu ne zaman çıkardığı ve çocuğun ayrıntılı beslenme öyküsü öğrenilmeli; fizik incelemesinde sistemik muayene ile anal muayene mutlaka yapılmalıdır. Fonksiyonel kabızlık düşünülüyorsa rektal dijital muayene önerilmemektedir. Organik bir neden (hipotiroidi, Hirschsprung hastalığı, vb.) düşünülmüyorsa ek tetkik yapılmasına gerek yoktur. Tedavide ilk ve en önemli basamak aile ve yaşı uygunsa hastaya durumun neden ve nasıl oluştuğunun anlatılarak eğitim verilmesidir. Ayrıca başlanan tedavinin "alışkanlık yapar" korkusuyla erken kesilmemesi gerektiği de aileye anlatılmalıdır. Tedavide çocuğa tuvalete gitme alışkanlığının kazandırılması, beslenmesinin düzenlenmesi, yeterli su ve lif tüketiminin sağlanması, fazla süt alımının azaltılması ve medikal tedavi (polietilen glikol, laktuloz, bisakodil, senna, lavman) kullanılır. Sıvı parafinin aspirasyon riski nedeniyle bir yaş altında kullanımı uygun değildir. Tedavide ilk amaç rektumda tıkanıklık varsa bağırsakların boşaltılması (*disimpaction*) daha sonra da günde bir ya da iki kez normal dışkılamanın sağlanmasıdır. Takvim tutma gibi yöntemler çocuğun kendi tedavisinde aktif rol almasını sağlar. Davranışsal olarak çocuğun yemeklerden sonra 5-10 dakika kadar tuvalette oturması sağlanmalıdır. Tedavi süresi en az iki ay olarak belirtilse de medikal tedavi kesilmeden en az bir ay süreyle çocuğun dışkılamasının düzenli olması gerekir. Tedavi azaltılarak kesilmelidir.

Kolon ve İnce Bağırsak Motilite Bozuklukları

Enterik sinir sistemi (ESS) gastrointestinal sistem (GİS) duvarında yerleşmiş nöronlar, sinir lifleri ve destek hücrelerinden oluşup, santral sinir sisteminden bağımsız olarak GİS'in mikrosirkülasyon, motilite, endokrin, ekzokrin fonksiyonları ile immün ve inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinden sorumludur. ESS'de oluşan çeşitli bozukluklar başta GİS motilitesi olmak üzere diğer fonksiyonları da etkiler.

İnce bağırsaklardaki motilite bozukluğu genelde *intestinal psödo-obstrüksiyon* olarak adlandırılır. Tipik olarak lümen tıkayan lezyon olmadan tekrarlayan veya devam eden bağırsak tıkanıklığı belirtileri ile karakterize bir tablodur. Gastrointestinal sistemin her yeri tutulabilir. Hastada tutulan bölgeye göre distansiyon, karın ağrısı, disfaji, kusma, ishal (bakteriyel aşırı çoğalmaya bağlı), büyüme geriliği veya kabızlık gibi özgül olmayan klinik bulgular görülür. Primer ESS anormallikleri yanında çeşitli hastalıklara ikincil olarak da kronik intestinal psödo-obstrüksiyon (KİP) gelişebilir. Nadir bir durum olup, 270.000 canlı doğumda bir görülür. KİP, belirtilerin yenidoğan döneminde başlamasına göre doğuştan ya da kazanılmış olarak; histopatolojik bulgulara göre de miyopatik ya da nöropatik olarak sınıflandırılır. Primer KİP sıklıkla çocuklarda görülüp, klinik tabloya mega-mesane, mega-üretra ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları gibi ekstra-intestinal anormallikler (*megacystis, microcolon, and intestinal hypoperistalsis* sendromu) eşlik edebilir. Vakaların %75'i ilk bir yaş içinde bulgu verir. İkincil KİP erişkin yaşta daha sıktır. Viral enfeksiyon sonrası, müsküler distrofi gibi kas hastalıkları, hipotiroidi gibi endokrinolojik hastalıklar, otoimmün hastalıklar (dermatomiyozit), mitokondriyal hastalıklar ve Crohn gibi inflammatuvar hastalıklar sonucu gelişebilir. Kesin bir tanı yöntemi yoktur. Şüphe edildiğinde fizik muayene bulguları, radyolojik görüntüleme, manometrik çalışmalar (antroduodenal, kolonik), elektrogastrografi ve histolojik bulgular birlikte tanı için faydalı olabilir. Spesifik tedavisi yoktur. Hastalar destekleyici tedavi ile izlenir. Diyet değişiklikleri (malnütrisyonun önlenmesi, enteral, parenteral beslenme), bakteriyel aşırı çoğalmanın ve elektrolit dengesizliklerinin önlenmesi, kabızlık için gaita yumuşatıcıları kullanılır. Gerekirse gastrostomi ve ileostomi açılabilir. Karın ağrısı en belirgin belirti olup, tedavisinde opioidlerden kaçınmak gerekir. Trisiklik antidepresanlar ve klonidin kullanılabilir. Mümkün olduğunca cerrahiden kaçınılmalıdır. Yüksek mortalite ve morbiditesi olan KİP hastaları total parenteral beslenme sırasında görülen sepsis, tromboembolik durumlar ve karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonlarla kaybedilmektedir.