

Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu

Zeynep Hızlı Demirkale

Zeynep Tamay

Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome

Öz

Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu (BPIES), immunglobulin E (IgE) aracılı olmayan besin alerjisidir. BPIES'in patofizyolojisi henüz tam aydınlatılamamakla birlikte, patofizyolojisinde hücre aracılı mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülmektedir. Akut ve kronik olmak üzere iki şekilde sınıflandırılır. Tanı koydurucu laboratuvar testleri yoktur fakat ayırıcı tanıya giren diğer hastalıklar için laboratuvar yöntemlerinden yararlanılabilir. Tanı şüpheli besin diyetten çıkarıldıktan sonra yakınmaların tamamen düzelmesi ve besin provokasyonla yine verildiğinde akut BPIES bulgularının oluşması ile konulur. Akut BPIES sık görülen diğer çocukluk çağı hastalıkları ile karıştırılabilir. Bu derlemede, BPIES'in klinik bulguları, tanısı, ayırıcı tanıya giren hastalıkları, tedavisi ve izlemi son yayınlar ve öneriler eşliğinde incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Besin protein ilişkili enterokolit sendromu, IgE aracılı olmayan besin alerjisi, besin alerjisi, BPIES

ABSTRACT

Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) is a non-immunoglobulin E (IgE)-mediated food allergy. However, the exact pathophysiology of FPIES is not clearly understood, cell mediated mechanisms are considered to be responsible. FPIES is classified in two forms: acute and chronic. There are no diagnostic laboratory tests for FPIES but laboratory methods can be used for other diseases in the differential diagnosis. The diagnosis of FPIES is based on clinical responses to elimination of suspected diets with resolution of symptoms, oral food challenges with reappearance of symptoms following provocation test by providing the offending food. Acute FPIES can be confused with other frequently seen childhood diseases. In this review, the clinical findings, diagnosis, diseases included in the differential diagnosis, treatments and follow-up of FPIES are examined in the light of the latest publications and recommendations.

Keywords: Food protein-induced enterocolitis syndrome, non-IgE mediated food allergy, food allergy, FPIES

Alındığı tarih: 08.03.2019

Kabul tarihi: 08.04.2019

Yayın tarihi: 30.04.2019

Zeynep Hızlı Demirkale

İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Bilim Dalı

34093 İstanbul - Türkiye

✉ zeynep.hizli@istanbul.edu.tr

ORCID: 0000-0001-6159-9895

Z. Tamay 0000-0002-3200-5493

İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Bilim Dalı

İstanbul - Türkiye

BESİN PROTEİNİ İLİŞKİLİ ENTEROKOLİT SENDROMU

Tarihçe

Besinlerle ilişkili beklenmeyen reaksiyonlara ait ilk kanıtlara Hipokrat döneminden itibaren rastlanabilmektedir ⁽¹⁾. 1940 yılında Rubin ağır kanlı ishali olan ve süt eliminasyonu ile kanlı ishali düzelen bir süt çocuğunu yayınlamıştır ⁽²⁾. Gryboski ise 1967 yılında süt ilişkili çeşitli gastrointestinal yakınmaları olan 21 süt çocuğundan söz etmiştir. Bu hastaların yedisinde süt provakasyonu sonrası şok tablosu gelişmiştir ⁽³⁾.

Yaklaşık 10 yıl sonra Powell yineleyen kusma, kanlı ishal ve batin distansiyonu olan fakat laboratuvar bulguları nekrotizan enterokolit ile uyumlu olmayan süt eliminasyonuna yanıtı iki prematür vaka tanımlamıştır ⁽⁴⁾. BPIES'in temel klinik özellikleri ise yine Powell tarafından ilk kez 1970'li yıllarda bir vaka serisi ile tanımlanmıştır ⁽⁵⁾. BPIES, 2015 yılında Uluslararası Hastalık Sınıflaması 10'da (ICD-10) K52.2 tanı kodu ile ayrı bir hastalık olarak belirlenmiştir ⁽⁶⁾. BPIES ile ilgili ilk uluslararası rehber ise Amerikan Astım, Alerji ve İmmünoloji Akademisi Besin Alerjileri Çalışma Grubu tarafından 2017 yılında yayınlanmıştır ^(7,8).



Epidemiyoloji

BPİES prevalansı bilinmemektedir. İsrail’de tek bir merkezde yapılan ve yaklaşık 13.000 çocuğun dâhil edildiği iki yıllık prospektif doğum kohort çalışmasında, inek sütüne bağlı BPİES insidansı %0,34 olarak bildirilmiştir⁽⁹⁾. Avusturalya’da yapılan popülasyon tabanlı iki yıllık bir çalışmada ise, iki yaş altında akut BPİES insidansı yılda 15,4/100.000 olarak hesaplanmıştır. Bin dört yüz çocuk doktorunun katıldığı bu çalışmada, standart vaka tanımı belirlenmiş ve aylık olarak yeni akut BPİES vakaları bildirmiştir. Araştırmacılar sanılanın aksine akut BPİES’in ender bir hastalık olmadığını belirtmişlerdir⁽¹⁰⁾.

KLİNİK BULGULAR

Başlangıç Yaşı

BPİES çoğunlukla mama ile beslenen bebeklerde veya yalnızca anne sütü alan bebeklerin diyetine ek gıdaların eklendiği dönemde görülür. Klinik bulgular ortalama 2-7 ay arasında ortaya çıkar⁽⁷⁾. İnek sütü veya soya bazlı mama ile beslenen bebeklerde semptomlar genellikle 6. aydan önce başlar⁽¹¹⁾. Yenidoğan döneminde başlayan BPİES vakaları da bildirilmiştir^(4,5). Daha önce söz edilen İsrail kohortunda da inek sütü ilişkili tüm BPİES hastaları ilk 6 ayda bulgu vermişlerdir⁽⁹⁾. Daha geç başlangıç ise öncesinde yalnızca anne sütü ile beslenen bebeklerin diyetine katkı gıdaların eklenmesi ile olur. Bu durumda ortalama başlangıç yaşı 5-7 ay arasındadır^(7,12). BPİES’in bir yaşından sonra başlaması enderdir⁽¹²⁾.

Akut ve Kronik BPİES

Akut ve kronik BPİES’in maruz kalınan alerjen miktarı ve süresi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Klinik fenotip; ırk, başlangıç yaşı, sorumlu besinin alınma sıklığı ve IgE aracılı besin alerjisinin eşlik etmesinden etkilenir.

Akut BPİES, sorumlu besin aralıklı olarak alındığında veya belli bir süre besinden kaçındıktan sonra besinle tekrar karşılaştığında olur. Hastalar besinle karşılaş-

madığı sürece asemptomatiktir⁽¹³⁾. Sorumlu besinle karşılaşma sonrası yineleyen kusma atakları akut BPİES’in temel klinik özelliğidir. Kusma genellikle 1-4 saat (ortalama 2 saat) sonra ortaya çıkar. Çoğunlukla solukluk ve letarji de kusmaya eşlik eder. İshal her zaman görülmeyebilir eğer olursa genellikle suludur (ender olarak kanlı veya mukuslu) ve besin alımından 5-10 saat sonra gelişir. Ciddi dehidratasyon ve hipovolemik şok gelişebilir. Hipotermi, methemoglobinemi ve asidemi olan vakalar bildirilmiştir^(12,14,15). Akut BPİES atağında hastaların yaklaşık %75’i ağır hasta görünümündedir ve %15’i hipotansif olup, hastane yatışı gerektirir. Çoğu vaka ayırıcı tanıya giren diğer hastalıklar açısından araştırılır⁽⁷⁻⁹⁾. Bulgular sorumlu besin uzaklaştırıldığında genellikle 24 saat içerisinde kendiliğinden geriler^(8,9). IgE aracılı besin alerjilerinden farklı olarak anafilaksi, cilt veya solunum bulguları BPİES’te görülmez.

Kronik BPİES, inek sütü veya soya bazlı mama ile beslenen 4 aydan küçük sütçocuklarında tanımlanmıştır^(4,11,14,16-18). Sorumlu besinle düzenli ve yineleyen karşılaşma söz konusudur. Tipik olarak kronik veya aralıklı kusma, ishal, büyüme gelişme geriliği vardır. Bu bulgular bazen dehidratasyon ve şoka neden olabilir. Hastalarda hipoalbuminemi görülebilir. Sorumlu besinin genellikle günlük tüketilmesi ancak kusmaların aralıklı olması nedeniyle çoğunlukla sorumlu besin tüketimi ile kusmalar arasında net bir ilişki kurulamaz. Besin proteini ilişkili enteropati, besin proteini ilişkili proktokolit, eozinofilik gastrointestinal hastalıklar ve Çölyak hastalığı gibi gastrointestinal sistemi ilgilendiren pek çok neden de benzer bulgulara neden olabilir. Kronik BPİES’te tanı; sorumlu besin diyetten uzaklaştırıldıktan sonra semptomların günler-haftalar içinde düzelmesi ve oral provokasyonla yine verildiğinde akut BPİES (1-4 saat sonra yineleyen kusma, solukluk, letarji) tablosunun oluşması ile konulur⁽⁷⁻⁹⁾.

Atipik BPİES

BPİES olan bazı hastalarda aynı ya da farklı besine

karşı spesifik IgE antikorları bulunabilir. Bu vakalar atipik BPİES olarak adlandırılır ve tüm vakaların yaklaşık %25'ini oluşturur ^(19,20). On yedi inek sütü ilişkili BPİES vakasının incelendiği bir çalışmada, takiplerde yedi vakada inek sütü spesifik IgE gelişmiş ve reaksiyonlar IgE aracılı hafif semptomlardan anafilaksiye kadar değişen aralıkta olmuştur ⁽¹²⁾.

Atopik Hastalık

BPİES olan vakaların yaklaşık %30'unda atopik dermatit (%25-65), astım (%3-20) veya alerjik rinit (%20) gibi diğer alerjik hastalıklar görülür ^(14,19,20). Amerika ve Avusturalya'dan bildirilen BPİES vakalarının %11-57'sinde atopik dermatit varken, Kore, İsrail ve İtalya'da bu oran %0-9 arasında değişmektedir ⁽⁷⁾. Amerikan ve Avusturalya popülasyonunda BPİES'e neden olan besin dışında vakaların %16-39'unda diğer besinlere duyarlılık bildirilmiştir ^(12,13). BPİES vakalarının aile öyküsünün %40-80'inde atopik hastalık, %20'sinde ise besin alerjisi vardır ⁽¹⁹⁾.

Laboratuvar ve Radyolojik İnceleme

BPİES tanısı için özel bir laboratuvar incelemesi gerekmemektedir. Laboratuvar ve radyolojik incelemeler çoğunlukla kusma, ishal ve büyüme gelişme geriliği gibi bulguların ayırıcı tanısı sırasında yapılır.

Kronik BPİES olan vakalarda; anemi, nötrofil hâkimiyetinde lökositoz, eozinofili, hipoalbuminemi görülebilir ^(7,8). Akut BPİES olan vakaların %65'inde trombositoz olduğu bildirilmiştir ⁽¹⁴⁾. Akut BPİES'te besin provakasyonu sırasında nötrofili olur ve periferik kan nötrofil sayısı 6 saat içerisinde en yüksek seviyeye çıkar. Hem akut hem de kronik BPİES'te metabolik asidoz ve methemoglobinemi bildirilmiştir. Bir seride ağır reaksiyonu olan ve asidemi gelişen vakaların 1/3'ünde geçici methemoglobinemi gözlenmiş ve bazı vakalar metilen mavisi ve bikarbonat ile tedavi edilmiştir ⁽¹⁵⁾.

Akut ve kronik BPİES'te gaita incelemesinde, aşıkâr veya gizli kanama, mukus, nötrofil, eozinofil, Charcot

Leyden kristalleri, gaitada redükten madde görülebilir ⁽⁷⁻⁹⁾.

Ağır semptomlar varlığında ve/veya büyüme-gelişme geriliğinde endoskopik inceleme diğer tanıların dışlanması için yapılabilir. Endoskopide; makroskopik olarak kırılğan mukoza, rektal ülserasyon ve kanama, biyopsi incelemelerinde mikroskopik olarak; değişken derecelerde villöz atrofi, doku ödemi, kript apsesi ve lenfosit, eozinofil ve mast hücrelerinden zengin inflamatuvar hücre infiltrasyonu olduğu gösterilmiştir ^(16,19). BPİES'te endoskopik inceleme ve biyopsi özgül olmadığından rutin olarak önerilmez ⁽⁷⁾.

Kronik ishal, rektal kanama ve/veya büyüme geriliği olan vakaların batın grafilerinde hava sıvı seviyesi, özgül olmayan daralma, rektum ve sigmoid kolonda başparmak işareti olduğu gösterilmiştir. Batın grafisinde intramural gaz olabilir ve nekrotizan enterokolit ile karışabilir ^(4,14,19). Literatürde ileus tablosu ile karışan ve laporoskopi yapılan BPİES vakası bulunmaktadır ⁽²¹⁾. Sorumlu besinin diyetten çıkarılması ile radyolojik bulguların düzeldiği gösterilmiştir ⁽¹⁹⁾.

BPİES olan çoğu vakada tanı anında deri prik ve/veya besin sIgE testi negatiftir. Fakat yukarıda da söz edilen atipik BPİES vakalarında tanı anında veya takipte spesifik IgE (sIgE) ve/veya deri prik testi pozitif saptanabilir. Katı gıdalar ile ilişkili BPİES vakalarının ortalaması %21'inde ve inek sütü/soya ilişkili BPİES vakalarının %18-30'unda aynı besin ile ilişkili sIgE saptanır. Vakaların %39'unda ise diğer besinler ile sIgE pozitifliği vardır ^(12,14,19). Bu nedenle besin provakasyonu öncesi sIgE bakılması ve pozitiflik saptanırsa provakasyonunun IgE aracılı besin alerjilerinde olduğu gibi modifiye edilmesi önerilir. Fakat izlem süresi BPİES'te olduğu gibi uzun (4-6 saat) ^(7,8) tutulmalıdır. Atopi yama testinin tanıda yeri yoktur ⁽⁷⁾. Akut ve kronik BPİES'in laboratuvar bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir ⁽⁸⁾.

Sorumlu Besinler

Besin alerjilerinde sorumlu besin; toplumun yeme

Tablo 1. Akut ve kronik BPİES'in laboratuvar bulguları.

Laboratuvar Bulguları
Nötrofil hâkimiyetinde lökositoz
Eozinofillerde artış
Trombositlerde artış
Metabolik asidoz
Methemoglobinemi
Dışkıda lökosit, eozinofil, eozinofil kaynaklı nörotoksin artışı
Dışkıda aşkar veya gizli kanama

alışkanlıkları, besinin beslenmedeki yeri, başlanma zamanı, o toplumda görülen bazı genetik yatkınlıklar gibi faktörlerden etkilenebilmektedir. Herhangi bir besin teorik olarak BPİES'e neden olabilir. En sık süt, soya, pirinç, yulaf ile tanımlanmıştır (7,8,13). İspanya ve İtalya'da ise balığın sık tüketilmesi ve çocukların diyetine erken eklenmesi (somon, ton balığı, morina balığı) sonucu balık ilişkili BPİES sık görülür (22,23). Ülkemizde Yılmaz ve ark. (24) tarafından yapılan bir çalışmada, 27 BPİES'li vaka değerlendirilmiş ve en sık sorumlu besinin inek sütü (21/27 vaka) olduğu belirtilmiştir.

Yalnızca anne sütü alan bebeklerde anne sütünden besin proteinlerinin geçişi çok enderdir. Anne sütünün BPİES için koruyucu olduğu düşünülür (7). Bununla birlikte, literatürde yalnızca anne sütü alan BPİES vakaları da bulunmaktadır (11,25-27).

Toplumdan topluma değişmekle birlikte, BPİES %65-80 tek bir besin (çoğunlukla süt) ile ve %5-10 üç ve üzeri besin ile ilişkilidir (7). Yılmaz ve ark. (24) tarafından yapılan çalışmada, %77,8 vakada tek bir besin (süt) sorumlu bulunmuştur. Avusturalya çalışmasında dört aydan büyük ve yalnızca anne sütü ile beslenen bebeklerde çoklu besine bağlı BPİES'in daha az görüldüğü bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada, %68 tek bir besin, %20 iki besin ve %12 üç ve üzeri besin BPİES nedeni olarak bildirilmiştir. Erken hastalık başlangıcına ek olarak meyve ve/veya sebze duyarlılığı çoklu besine BPİES geliştirilmesinde risk faktörü olarak belirtilmiştir (10).

BPİES katı gıdalara bağlı olarak da meydana gelebilir. Tahıllar (pirinç, yulaf, buğday, arpa), yumurta, meyveler (elma, armut, muz, şeftali), sebzeler (tatlı pata-

tes, kabak, beyaz patates), et (tavuk, kırmızı et), baklagiller (bezelye, soya, yer fıstığı), deniz ürünleri (balık, karides, yumuşakçalar) ve kuruyemişler ile BPİES bildirilmiştir (12,14,18). Katı gıdalara bağlı BPİES inek sütünün tetiklediği BPİES'e göre daha geç başlangıçlıdır ve daha geç tanı alır. Genellikle diyet katı gıdaların eklendiği 4-7 ay arasında görülür (7,8). Balıklar ve kabuklu deniz ürünleri (yengeç, karides, istakoz gibi) yetişkinlerde ve adölesanlarda BPİES'e neden olabilmektedir (28).

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Besin tüketimi sonrası semptomların geç başlaması, ürtiker-hışıltı gibi deri ve solunum bulgularının olmaması, pirinç-meyve gibi düşük alerji şüphesi oluşturulan gıdalar ile reaksiyon olması ve tanı koydurucu laboratuvar testlerin olmaması besin alerjisine bağlı tanıların düşünülmesini geciktirir. Çoğunlukla ilk akut BPİES atağı gastroenterit veya sepsis olarak yanlış tanı alır (10). BPİES tanısı konulmadan önce çoğu hastada enfeksiyon, toksik ve metabolik hastalıklar gibi alternatif tanıları araştırılır (7,13). Bu nedenle klinik ile uyumlu semptomlar varlığında BPİES akla gelmelidir. Diğer tanıların dışlanması ve doktor gözetiminde yapılan besin provakasyonu ile BPİES tanısı konulur. Besin provakasyonu tanıda altın standart olmasına rağmen, çoğu bebekte doğrulayıcı besin provakasyonu için gerekli değildir. BPİES tanı kriterleri Tablo 2'de özetlenmiştir (7,8,13).

Besin ile ciddi reaksiyon öyküsü varlığında tanı kuvvetle olası ise ve şüpheli besinin eliminasyonu sonrası bebek asemptomatik olduysa besin eliminasyonu öncesi provakasyon yapılmayabilir. Fakat besin ile öykü şüpheli ise, kronik BPİES tanısı düşünülüyorsa ve tolerans gelişimini değerlendirmek için besin provakasyonu gereklidir. Besin provakasyonu ile akut BPİES semptomları gelişen hastaların %50'sinde reaksiyonlar ağır olabileceğinden provakasyonunun evde yapılması önerilmemektedir (17). Besin ile ağır reaksiyon öyküsünde ve/veya reaksiyon sırasında damar yolu açılması zorsa besin provakasyonu öncesi damar yolu açılması önerilir. Besin provakasyonu

Tablo 2. Akut ve kronik BPİES tanı kriterleri.

Akut BPİES	
Major Kriterler	Minor Kriterler
Kuşkulu gıdanın alımı sonrası 1-4 saat içinde kusma ve buna klasik IgE aracılı besin alerjilerinde görülen deri ve solunum semptomlarının eşlik etmemesi	1. Aynı şüpheli besin alımı sonrası yineleyen kusma atağı 2. Başka bir besin alımından 1-4 saat sonra yineleyen kusma 3. Herhangi bir şüpheli reaksiyon sonrası belirgin letarji 4. Herhangi bir şüpheli reaksiyon sonrası belirgin solukluk 5. Herhangi bir şüpheli reaksiyon sonrası acile başvuru gereksinimi 6. Herhangi bir şüpheli reaksiyon sonrası IV sıvı tedavisi gereksinimi 7. 24 saat içinde ishal olması (genellikle 5-10 saat) 8. Hipotansiyon 9. Hipotermi
<p>BPİES tanısı için 1 major ve en az 3 minor kriter gereklidir. Yalnızca tek bir atak oldu ise, viral gastroenteritler bu yaş grubunda sık görüldüğünden besin provakasyonu tanı için göz önünde bulundurulmalıdır. Tanı kriterleri içinde olmasa da sorumlu besin diyetten çıkarıldığında akut BPİES tipik olarak saatler içinde tamamen düzeler. Gastroenterite bağlı bulguların düzelmesi ise genellikle birkaç gün sürer. BPİES'e neden olan besin diyetten çıkarıldığında bulgular düzeler ve büyüme gelişme normaldir.</p>	
Kronik BPİES	
<p>Ciddi klinik: Sorumlu besin düzenli olarak tüketilirse (Örn. inek sütü veya soya bazlı mama) görülür. Aralıklı fakat progresif kusma ve ishal (bazen kanlı), bazen dehidratasyon ve metabolik asidoz da eşlik edebilir. Ağır vakalarda bağırsakların geçici olarak dinlendirilmesi ve intravenöz sıvı tedavisi gerekebilir. Sorumlu gıda diyetten çıkarıldıktan sonra tekrar verildiğinde akut semptomlar gelişir.</p> <p>Hafif klinik: Sorumlu besinin az miktarlarda alınması ile (Örn. ek gıdalar) görülür. Aralıklı kusma, ishal, kilo alımında azalma ve büyüme geriliği görülebilir. Fakat dehidratasyon ve metabolik asidoz olmaz. Sorumlu gıda diyetten çıkarıldıktan sonra yine verildiğinde akut semptomlar gelişir.</p>	<p>Kronik BPİES için en önemli kriter sorumlu besin veya besinlerin diyetten çıkarılmasından sonra günler içerisinde semptomların düzelmesi ve besin yine verildiğinde akut olarak semptomların (1-4 saat içerisinde kusma ve genellikle 5-10 saat içinde ishal, fakat ishal 24 saate kadar görülebilir) yine başlamasıdır. Tanısal besin provakasyonu yapılmadığı sürece kronik BPİES tanısı olası tanı olarak kalır.</p>

için farklı protokoller⁽²⁹⁻³¹⁾ bulunmasına rağmen, son uzlaşma raporunda⁽⁷⁾ 0,06-0,6 g besin proteinin/kg (genellikle 0,3 besin proteini/kg) üç eşit dozda 30 dk. aralar ile verilmesi ve hastanın 4-6 saat izlenmesi önerilir. Ağır reaksiyon öyküsü olan hastalarda daha düşük dozlarda provakasyona başlanabilir ve doz aralıkları daha uzun tutulabilir⁽¹⁷⁾. Spesifik IgE testi pozitif olan atipik BPİES hastalarında IgE aracılı besin alerjilerinde olduğu gibi kademeli provakasyon ve sonrası uzun izlem önerilir⁽³⁰⁾. Pozitif provakasyonda (besin tolere edilemediğinde) tipik BPİES semptomları (yineleyen kusma, letarji, solukluk) 1-4 saat içinde ve ishal ortalama 5-10 saat içinde başlar. Provakasyon öncesi alınan tam kan sayımı ile pozitif provakasyonu olan hastalardan 4-6 saat sonra alınan tam kan sayımı karşılaştırıldığında, nötrofil sayısında >1500 hücre/mL artma görülebilir. İshal gelişen vakalarda gaitada açık kanama, lökosit ve eritrosit görülebilir.

BPİES ayırıcı tanısında; enfeksiyon hastalıkları, diğer besin alerjileri, gastrointestinal tıkanıklık yapan nedenler, nörolojik ve metabolik hastalıklar gibi pek çok hastalık düşünülmelidir. Ayırıcı tanı listesi Tablo 3'te özetlenmiştir⁽¹³⁾.

Tedavi ve İzlem

BPİES'te öncelikli tedavi sorumlu besinin diyetten uzaklaştırılmasıdır. Kazara karşılaştırmalar açısından aile bilgilendirilmeli ve acil eylem planı verilmelidir.

Eliminasyon

BPİES'e neden olan besin ya da besinler diyetten tam olarak uzaklaştırılmalıdır. Hasta diyet sonrası beslenme durumu, büyüme gelişme, vitamin ve mineral eksiklikleri açısından yakından takip edilmelidir. Anne

Tablo 3. BPİES ayırıcı tanı listesi.

Enfeksiyöz gastroenteritler (viral, bakteriyel)	Tek hastalık atağı, ateş, temas öyküsü
Sepsis	Yalnızca iv sıvı verilmesinin genellikle yeterli olmaması
Nekrotizan enterokolit	Semptomların hızlı ilerlemesi, kanlı ishal, şok, batin grafisinde intramural gaz varlığı
Anafilaksi	Semptomların dakikalar-2 saat içerisinde başlaması, spesifik IgE (+), çoğunlukla ürtiker gibi eşlik eden bulguların olması
Doğumsal metabolik hastalıklar	Gelişme geriliği, nörolojik bulgular, organomegali, hiperamonyemi, hipoglisemi, hiperpne, hematolojik anormallikler, karaciğer enzimlerinde yükseklik, böbrek fonksiyon bozuklukları olması
Laktöz intoleransı	Ciddi formda; gaz, kramp, ishal ve laktöz içeren süt ve süt ürünleri alımı ile kusma olması
Siklik kusma	Özel bir besin alımı ile ilişkili olmaması
Gastroözofageal reflü hastalığı	Kronik ve çoğunlukla ağır olmayan kusma (dehidratasyona neden olmaz), yalnızca üst gastrointestinal bulguların olması
Hirschsprung Hastalığı	Mekonyum çıkışında gecikme, belirgin karın distansiyonu
Besin protein ilişkili enteropati	Semptomlar genellikle özel bir besin alımı ile aralıklı değil daha kronik, kusma daha hafif, en çok ilişkili besinler; inek sütü, soya, buğday, yumurta beyazı
Eozinofilik gastroenteropatiler (eozinofilik özofajit, eozinofilik gastroenterit)	Genellikle özel bir besin alımı ile ilişkili değil, semptomlar daha kronik, kusma daha hafif, slgE pozitifliği daha olası
Çölyak hastalığı	Özel bir besin alımı ve semptomların çıkması arasında zamansal ilişki yok, ilerleyici malabsorpsiyon, pozitif Çölyak serolojisi
İmmün enteropatiler (inflamatuvar bağırsak hastalıkları, otoimmün enteropatiler, immün yetmezlik)	Sütçocukluğu döneminde ender, özel bir besin alımı ile ilişkili değil
Obstrüktif nedenler (malrotasyon, Ladd's bantı, volvulus)	Özel bir besin alımı ile ilişkili değil, radyolojik incelemede obstrüksiyon bulguları
Koagülasyon bozuklukları	Özel bir besin alımı ile ilişkili değil
α1 antitripsin eksikliği	Özel bir besin alımı ile ilişkili değil, karaciğer tutulumu
Primer immün yetmezlikler	Özel bir besin alımı ile ilişkili değil, intestinal semptomlar ve sık enfeksiyon

sütü alan bebeklerde yukarıda da söz edildiği gibi anne sütü aracılığı ile besin proteinlerinin geçişi oldukça enderdir. Anne sütünden geçiş söz konusu ise anneye ilgili besin ile tam diyet önerilmeli ve anne sütü ile beslenme özendirilmelidir. İnek sütü ilişkili BPİES'te bebek formül mama ile besleniyorsa ve/veya anne sütü yetersizse yoğun hidrolize formül mama veya aminoasit bazlı formül mama önerilir (7,32).

IgE aracılı inek sütü alerjilerinde çoğu vaka fırınlanmış süt ürünlerini tüketebilir (33). Fakat BPİES'te fırınlanmış ürünlerin kullanımı ile ilgili çalışma yoktur.

İnek sütü ve yumurta ile BPİES olan vakaların bir kısmının fırınlanmış ürünleri tüketebildiğini gösteren yayınlar olmakla birlikte, bu ürünlerin de mutlaka doktor gözetiminde provakasyon ile verilmesi gerekmektedir. Bu nedenle süt ilişkili BPİES olan vakalarda süt ve süt ürünleri içeren tüm besinlerin tamamen diyetten çıkarılması önerilir (7).

Yeni Gıdaların Diyete Eklenmesi

Süt ilişkili BPİES olan vakalarda ek gıdalara sebzeler ve ardından meyveler ile başlanması önerilir. İnek sütü veya soya ilişkili BPİES vakalarının 1/3'ünde katı

gıdalar ile de BPIES geliştiği bildirilmiştir ve en sık ilişkili besinler pirinç ve diğer tahıllar olarak belirlenmiştir (7,34,35). Özellikle ağır BPIES atağı geçiren hastaların aileleri yeni besinlerin diyetle eklenmesi konusunda isteksiz olabilir. Bu durumlarda aileler besin çeşitliliğinin artırılması için cesaretlendirilmeli ve gerekirse gözetim altında deneme yapılmalıdır. Ek gıda denemeleri 2017 BPIES rehberinde belirtilen düşük, orta ve yüksek riskli besinlerin sıralaması temel alınarak yapılabilir (7). Aynı aileden bir besinin tolere edilmesi (tahıl ailesinde yulafın tolere edilmesi gibi) diğer grup üyelerinin de tolere edilebilme olasılığı artırır (17).

Acil Tedavi

Akut BPIES tedavisinde hastanın çok durumuna göre uygun sıvı tedavisi yapılmalıdır. Hafif reaksiyonlarda oral rehidratasyon denenebilir. Orta ve ağır reaksiyonlarda, sıvı resüsitasyonu (10-20 mL/kg serum fizyolojik) ve gerek hâlinde sıvı bolus yinelemeleri yapılmalıdır ve ardından idame sıvı tedavisi planlan-

malıdır. Ağır hasta görünümde olan (dehidratasyon, taşikardi, hipotansiyon) vakalarda metilprednizolonun kullanımı ile ilgili kanıtlar yeterli olmasa da hücre aracılı inflamasyonu baskıladığı düşünülür. Ağır hastalarda oksijen, vazopressor, metilen mavisi ve bikarbonat kullanımı gerekebilir. Adrenalin akut BPIES semptomlarında etkili değildir (13). Altı aydan büyük çocuklarda ondansetron intravenöz veya intramuskuler yolla kullanılabilir. Kusma tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (36,37). Ondansetron QT aralığını uzatabildiğinden kardiyak sorunu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Akut BPIES yönetimi Tablo 4'te özetlenmiştir (13).

Klinik Gidiş

Tolerans kazanma yaşı besinin çeşidine bağlıdır ve ırksal farklılıklar göstermektedir. Katı gıdalarla ilişkili BPIES ve atipik BPIES vakalarının süt ve soyaya göre daha geç düzeldiği bilinmektedir (13).

Tablo 4. Akut BPIES yönetimi.

Hafif Semptomlar	Orta Semptomlar	Ağır Semptomlar
1-2 kusma atağı, letarji yok	> 3 kusma atağı, hafif letarji	> 3 kusma atağı, ağır letarji, hipotoni, solukluk, siyanoz
1. Oral rehidratasyon (anne sütü gibi) denenebilir.	1. ≥6 ay ise ondansetron IM 0.15 mg/kg/doz (en fazla 16 mg/doz) uygula.	1. Periferik damar yolu ile SF 20 mL/kg hızlı bolus, hipotansiyon düzeline kadar tekrarlanabilir.
2. ≥6 ay ise; ondansetron intramuskuler (IM) 0.15 mg/kg/doz yapmayı değerlendir (en fazla 16 mg/doz).	2. Periferik damar yolu açılarak serum fizyolojik (SF) ile 20 mL/kg bolus sıvı tedavisini değerlendir ve gerekirse yinele.	2. ≥6 ay ise ondansetron (intravenöz) 0,15 mg/kg/doz (en fazla 16 mg/doz) uygula.
3. Reaksiyonun başlangıcından itibaren 4-6 saat takip et.	3. İnatçı veya ağır hipotansiyon, şok, ağır letarji veya solunum sıkıntısı varsa acil veya yoğun bakımda izle.	3. Damar yolu açılması gecikecek ve ≥6 ay ise ondansetron IM 0.15 mg/kg/doz (en fazla 16 mg/doz) uygula.
	4. Vital bulguları izle.	4. IV metilprednizolon 1 mg/kg (en fazla 60-80 mg/doz) vermeyi değerlendir.
	5. Reaksiyon başlangıcından itibaren 4-6 saat takip et.	5. Monitorize et ve elektrolit, asit-baz bozukluğunu düzelt.
	6. Hasta sıvı alımını tolere edebildiğinde taburculuğu düşün.	6. Methemoglobinemi varsa düzelt.
		7. Vital bulguları izle.
		8. Reaksiyon başlangıcından itibaren 4-6 saat geçti, hasta normale döndü ve sıvı alımını tolere ediyorsa taburculuğu düşün.
		9. İnatçı veya ağır hipotansiyon, şok, ağır letarji veya solunum sıkıntısı varsa acil veya yoğun bakımda izle.

Kore’de inek sütü ve soya ilişkili 23 BPİES vakası ile yapılan prospektif bir çalışmada, hastaların sırası ile %64’nün ve %97’sinin onuncu ayında tolerans kazandığı besin provakasyonu ile gösterilmiştir ⁽³⁸⁾. İsrail çalışmasında ise, inek sütü ilişkili BPİES vakalarının %75’i bir yaşında, %89’u iki yaşında %94’ü ise üç yaşında tolerans geliştirmiştir ⁽⁹⁾. İtalya’da yapılan 66 BPİES’li vakanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada ise, hastalar inek sütüne ortalama 24 ayda tolerans kazanmışlardır ⁽¹⁸⁾.

Amerika’dan bildirilen geniş vaka serilerinin incelendiği başka bir çalışmada ise, inek sütü ilişkili BPİES’te ortalama tolerans yaşı 5.1; pirinç için 4.7; yulaf için ise 4 yaşta olduğu belirtilmiştir ⁽¹²⁾. İngiltere’den yapılan bir çalışmada ise, inek sütü ilişkili BPİES vakalarının %25’inin 8 yaşına kadar devam ettiği vurgulanmıştır ⁽³⁹⁾. İnek sütü ile ilişkili atipik BPİES vakaları klasik BPİES vakalarına göre daha geç düzelmektedir (ortalama 13.8 yaş) ⁽¹²⁾. Diğer gıdalara karşı sIgE pozitifliğinin klinik gidişte aynı etkiyi yapıp yapmadığı ise bilinmemektedir ⁽⁸⁾.

Tahıllara ortalama tolerans yaşı 35 ay, diğer katı gıdalara karşı ise (sebze, meyve, et) 42 ay olarak belirtilmiştir. İspanya ve İtalya’dan bildirilen çalışmalarda, balık ilişkili BPİES sendromu ortalama tolerans yaşı 5.5 yıldır ⁽⁸⁾.

Hastaların tolerans gelişiminin değerlendirilmesi ülkeden ülkeye, besinin beslenmedeki önemine ve ailelerin tercihine göre değişmektedir. Son reaksiyondan sonra yine besin provakasyonu yapılması için önerilen süre 12-18 ay sonrasıdır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Conflict of Interest: The authors declare no conflicts of interest related to the study described in this manuscript.

KAYNAKLAR

1. Wuthrich B. History of food allergy. *Chem Immunol Allergy* 2014;100:109-19. <https://doi.org/10.1159/000358616>
2. Rubin M. Allergic intestinal bleeding in the newborn. *Am J Med Sci.* 1940;200:385-7. <https://doi.org/10.1097/00000441-194009000-00014>
3. Gryboski J. Gastrointestinal milk allergy in infancy. *Pediatrics* 1967;40:354-62.
4. Powell GK. Enterocolitis in low-birth-weight infants associated with milk and soy protein intolerance. *J Pediatr.* 1976;88:840-4. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(76\)81128-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(76)81128-6)
5. Powell GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. *J Pediatr.* 1978;93:553-60. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(78\)80887-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(78)80887-7)
6. WHO. ICD-10. <http://www.who.int/classifications/icd/en/>.
7. Nowak Węgrzyn A, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary -Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1111-26. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.966>
8. Nowak Węgrzyn A, Jarocka-Cyrta E, Castro Moschione A. Food Protein-induced enterocolitis syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27:1-18. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0135>
9. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow’s milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:647-53. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.1105>
10. Mehr S, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study, 2012-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:1323-30. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.027>
11. Nomura I, et al. Four distinct subtypes of non-IgE mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:685. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.019>
12. Caubet JM FL, Sickles L, Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:382-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.04.008>
13. Leonard SA, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: a review of the new guidelines. *World Allergy Organ J.* 2018;11:4. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0182-z>
14. Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein-

- induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics* 2009;123:e459-64.
<https://doi.org/10.1542/peds.2008-2029>
15. Murray KCD. Dietary protein intolerance in infants with transient methemoglobinemia and diarrhea. *J Pediatr*. 1993;122:90-2.
[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)83495-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)83495-X)
 16. Goldman H, Proujansky R. Allergic proctitis and gastroenteritis in children. Clinical and mucosal biopsy features in 53 cases. *Am J Surg Pathol*. 1986;10:75.
<https://doi.org/10.1097/0000478-198602000-00001>
 17. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:149-56.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.09.033>
 18. Sopo SM, et al. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1257.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.04027.x>
 19. Nowak Wegrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9:371.
<https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32832d6315>
 20. Onesimo R, et al. Can food protein-induced enterocolitis syndrome shift to immediate gastrointestinal hypersensitivity? A report of two cases. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2011;43:61.
 21. Jayasooriya S, Fox AT, Murch SH. Do not laparotomize food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Emerg Care* 2007;23:173-5.
<https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e318032>
 22. Miceli Sopo S, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish and/or shellfish in Italy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26:731-6.
<https://doi.org/10.1111/pai.12461>
 23. Vila L, Garcia V, Rial MJ, Novoa E, Cacharron T. Fish is a major trigger of solid food protein-induced enterocolitis syndrome in Spanish children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:621-3.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.03.006>
 24. Yilmaz EA, et al. Characteristics of children with food protein-induced enterocolitis and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proceed*. 2017;38:54-62.
<https://doi.org/10.2500/aap.2017.38.4023>
 25. Monti G, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:679.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.017>
 26. Sopo SM, et al. Chronic food protein-induced enterocolitis syndrome caused by cow's milk proteins passed through breast milk. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164:207-209.
<https://doi.org/10.1159/000365104>
 27. Kaya A, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome in two exclusively breastfed infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:749.
<https://doi.org/10.1111/pai.12605>
 28. Fernandes BN, Boyle RJ, Gore C, Simpson A, Custovic A. Food protein-induced enterocolitis syndrome can occur in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1199-200.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.017>
 29. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: clinical perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30:45-9.
<https://doi.org/10.1097/00005176-200001001-00007>
 30. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:S365-83.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.03.042>
 31. Jarvinen K, Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Current management strategies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1:317.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.04.004>
 32. de Boissieu D, Matarazzo P, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: identification and treatment with an amino acid based formula. *J Pediatr*. 1997;131:744.
[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(97\)70104-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(97)70104-5)
 33. Martorell-Aragonés A, et al. Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol*. 2015;43:507-26.
<https://doi.org/10.1016/j.aller.2015.01.003>
 34. Nowak Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* 2003;111: 829.
<https://doi.org/10.1542/peds.111.4.829>
 35. Liu AH, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:798.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.026>
 36. Holbrook T, Keet CA, Frischmeyer Guerrero PA, Wood RA. Use of ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1219.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.06.021>
 37. Miceli Sopo S, Battista A, Greco M, Monaco S. Ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164:137.
<https://doi.org/10.1159/000363384>
 38. Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child*. 2009;94:425.
<https://doi.org/10.1136/adc.2008.143289>
 39. Meyer R, et al. Manifestations of food protein-induced gastrointestinal allergies presenting to a single tertiary pediatric gastroenterology unit. *World Allergy Organ J*. 2013;6:13.
<https://doi.org/10.1186/1939-4551-6-13>