



Çocuklarda Besin Proteini İlişkili Alerjik Proktokolitin Klinik ve Demografik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi

Aylin Kont Özhan¹, Veysi Akbey¹, Aysu İlhan Yalaki¹, Nazan Tökmeci², Ali Demirhan³, Tuğba Arıkoğlu¹, Semanur Kuyucu¹

1 Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmunoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı Çiftlikköy Kampüsü, Mersin, Türkiye

2 Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği Adıyaman, Türkiye

3 Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği Mersin Entegre Sağlık Kampüsü Mersin, Türkiye

Geliş: 28.09.2023; Revizyon: 18.12.2023; Kabul Tarihi: 19.12.2023

Öz

Giriş ve Amaç: Besin proteini ilişkili proktokolit (BPIAP), sağlıklı görünen bebeklerde sık karşılaşılan, genellikle yaşamın ilk altı ayında kanlı dışkılama ile karakterize bir besin alerjisidir. Bu çalışmada kliniğimize kanlı dışkılama şikayeti ile başvuran ve BPIAP tanısı konulan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek özellikle klinisyenlere tipik sunum, beslenme yönetimi stratejileri ve prognoz hakkında daha fazla bilgi sağlanması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği'nde Ocak 2020-Ocak 2023 tarihleri arasında kanlı dışkılama ile başvuran ve BPIAP tanısı konulan 48 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, doğum özellikleri, tanı yaşı, semptomları, semptomların başlangıç yaşı, beslenme şekli, beslenme öyküsü, eşlik eden alerjik hastalıkları, fizik muayene bulguları, eozinofili varlığı, total immünglobulin E (IgE) düzeyi, deri prik testi, besin spesifik IgE düzeyleri, besin yüklem testi, uygulanan besin eliminasyonu, eliminasyon diyeti süresi, tolerans gelişme süresi ve yaşı kayıt altına alındı.

Bulgular: Çalışmaya 29 (%60) erkek, 19 (%40) kız olmak üzere toplam 48 BPIAP tanısı alan olgu dahil edildi. Semptomların başlama yaşı median üç ay (25-75 persentil: 2-4 ay), tanı alma yaşı ise median dört aydı (25-75 persentil: 2,25-6 ay). Semptomlar bebeklerin 30'unda (%62,5) sadece anne sütü ile beslenirken, 12'sinde (%25) ise hem anne sütü hem de formula mama alırken ortaya çıktı. En sık eşlik eden atopik hastalık ise atopik dermatit idi (n=8, %16,6). Tüm hastalarda kanlı gaita görülürken, altı hastada (%12,5) sadece kanlı gaita, 22 hastada (%45,8) ek olarak mukus vardı. En yaygın neden olan besin inek sütüydü (n=34, %70,8) ve 29 hastada (%60,4) tek başına sorumluydu. İkinci sorumlu besin ise yumurta idi (n=15, %31,25). İnek sütü proteini eliminasyonu 34 hastada (%70,8) uygulandı. Bu hastaların altısı (%17,6) tek başına inek sütü eliminasyon diyeti yaparken, 18 hastada (%52,9) eliminasyon diyetine ek olarak ileri derecede hidrolize formula (eHF), 10 hastada (%29,4) ise aminoasit bazlı formula (AAF) verildi. Tekli eliminasyon, süt dışında 11 hastada (%23) yumurta, bir hasta da ceviz (%2), bir hastada susam (%2) ve bir hastada tavuk (%2) için uygulandı. Çalışmamızda toplam 39 hastada (%81,3) tolerans gelişti. Hastalarda median tolerans gelişme yaşı 12 ay (25-75 persentil: 10-18 ay) idi.

Sonuç: BPIAP'ın prognozu iyi olmasına rağmen semptomlar hekimlerde ve ailelerde ciddi bir kaygıya yol açmakta, bunu gereksiz tetkikler ve invaziv girişimler takip etmektedir. Süt ve yumurta en sık sorumlu besinler olmakla birlikte tavuk, ceviz, susam gibi farklı besinlerinde BPIAP'a neden olabileceği akıld tutulmalıdır. Çalışmamız, BPIAP'ın iyi klinik seyrini desteklemektedir. Tolerans genellikle ilk bir yıl içinde gelişmekle birlikte bazı hastalarda semptomlar daha uzun süre devam edebilir. Bu nedenle hastalar daha uzun süre takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Besin alerjisi, alerjik proktokolit, kanlı dışkılama, inek sütü alerjisi

DOI: 10.5798/dicletip.1412114

Correspondence / Yazışma Adresi: Aylin Kont Özhan, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmunoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı Çiftlikköy Kampüsü, 33110 Mersin, Türkiye e-mail: aylinkont@hotmail.com

Clinical and Demographic Features of Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis in Children: A Single Center Experience

Abstract

Objective: Food protein-induced proctocolitis (BPIAP) is a food allergy that occurs frequently in apparently healthy infants and is characterized by bloody stools, usually in the first six months of life. In this study, we aimed to evaluate the clinical and laboratory findings of patients who presented to our clinic with bloody stools and were diagnosed with BPIAP, and to provide clinicians with more information about the typical presentation, nutritional management strategies and prognosis.

Method: The records of 48 patients diagnosed with BPIAP who applied to the Pediatric Immunology and Allergy Clinic of Mersin University Faculty of Medicine with the complaint of bloody stool between January 2020 and January 2023 were retrospectively reviewed. Patients' age, gender, birth characteristics, age at diagnosis, symptoms, age at onset of symptoms, diet, nutritional history, accompanying allergic diseases, physical examination findings, presence of eosinophilia, total immunoglobulin E (IgE) level, skin prick test, atopy, food-specific IgE levels, oral food challenge test, food elimination applied, elimination diet duration, tolerance development time and age were recorded.

Results: A total of 48 patients diagnosed with BPIAP were included in the study; 29 (60%) of which were males and 19 (40%) were females. The median ages at symptom onset and the diagnosis were three months (25-75 percentile: 2-4 months), and four months (25-75 percentile: 2.25-6 months) respectively. While 30 (62.5%) infants with symptoms were breastfed only, 12 (25%) received both breast milk and formula. The most common associated atopic disease was atopic dermatitis (n=8, 16.6%). While bloody stools were observed in all patients, six (12.5%) patients only had bloody stools and 22 patients (45.8%) had additional mucus. The most common cause was cow's milk (n=34, 70.8%) and it was the sole culprit in 29 patients (60.4%). The second most common trigger was eggs (n=15, 31.25%). Elimination of cow's milk protein was performed in 34 patients (70.8%). Six of these patients (17.6%) received a cow's milk elimination diet alone, whereas 18 patients (52.9%) received a highly hydrolyzed formula (eHF) in addition to the elimination diet, and 10 patients (29.4%) received an amino acid-based formula (AAF). Single elimination, was performed for eggs in 11 patients (23%), walnuts in one patient (2%), sesame in one patient (2%), and chicken meat in one patient (2%). In our study, tolerance developed in 39 patients (81.3%). The median age of tolerance development in patients was 12 months (25-75th percentile: 10-18 months).

Conclusion: Although the prognosis of BPIAP is good, symptoms cause great concern among physicians and families, followed by unnecessary tests and invasive procedures. Milk and eggs are the most commonly responsible foods, however it should be kept in mind that different foods such as chicken, walnuts and sesame can cause BPIAP. Our study confirms the good clinical course of BPIAP. Although tolerance usually develops within the first year, symptoms may persist longer in some patients. Therefore, patients should be followed for a longer period.

Keywords: Food allergy, allergic proctocolitis, bloody stools, cow's milk allergy.

GİRİŞ

Besin alerjisi, prevalansı giderek artan, kişinin ve ailesinin hayat kalitesinde bozulmaya neden olan, bazı durumlarda ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilen önemli bir halk sağlığı sorunudur^{1,2}. Bir besinin alımı sonrasında gelişen herhangi bir reaksiyon ters besin reaksiyonu; ters besin reaksiyonunun immün aracılı olması durumunda bu reaksiyon besin alerjisi olarak tanımlanır³. Besin alerjisi alta yatan immünolojik mekanizmaya göre immunglobulin E (IgE) aracılı, IgE aracılı olmayan (non-IgE) ve mikst (karma) olarak üç gruba ayrılmaktadır. Non-IgE besin alerjilerinin çoğu gastrointestinal sistemi ilgilendirmektedir⁴. Gastrointestinal sistemi etkileyen non-IgE besin alerjileri arasında; besin proteini ilişkili proktokolit (BPIAP), besin proteini ilişkili enterokolit ve besin proteini ilişkili enteropati sayılmaktadır. Bu hastalıklar benzer semptom göstermesine rağmen klinik

özellikleri, semptom paternleri ve klinik seyirleri ile birbirlerinden ayrılırlar. Kesin prevalans tam belirlenememiş olsa da bunlar arasında en sık görülen BPIAP' tır^{3,5}.

BPIAP, anne sütü alan ve sağlıklı görünen bir bebekte kanlı dışkılama ile karakterize bir besin alerjisidir. Kanlı dışkılamaya mukus, ishal, artmış gaz varlığı, aralıklı kusma da eşlik edebilir. İlk görülme yaşı bir günden altı aya kadar değişmekle birlikte genellikle bir ila dört hafta arasında başlar⁶. İnsidansı %0,16-17 arasında değiştiği bildirilmiştir^{7,8}.

Tetikleyici besinler, coğrafik bölgelere ve beslenme alışkanlıklarına göre değişmekle birlikte en sık sorumlu besin anne sütü aracılığıyla geçen inek sütü proteindir. Soya, yumurta, buğday ve balık gibi diğer besinlerde tetikleyici olarak bildirilmiştir⁹. Formula ile beslenen bebeklerde tipik olarak inek sütü ve soya BPIAP semptomlarına neden olurken anne

sütü ile beslenen bebeklerde genellikle inek sütü, soya, yumurta ve mısır proteinleri sorumlu olabilmektedir¹⁰. Anne sütünden geçen besin proteinleri distal sigmoid kolon ve rektumda inflamatuvar yanıtı neden olur⁴. İmmatür immün sistem, intestinal permeabilitedeki değişkenlik ve genetik yatkınlık öne sürülen risk faktörleri arasındadır⁹.

BPİAP tanısı için spesifik bir laboratuvar testi mevcut değildir. Deri prik testi (DPT), atopi yama testleri ve spesifik immünglobulin-E (IgE) testlerinin duyarlılıkları düşüktür¹¹. Alternatif olarak endoskopi/biyopsi yapılabilir; ancak bulgular hastalığa özgü değildir ve bu hassas yaş grubu için çok invazivdir. Bu nedenle semptomları BPİAP ile uyumlu olmayan, eliminasyon diyetine yanıt vermeyen ve şiddetli olgularla sınırlandırılması önerilmektedir¹. BPİAP tanısı, tetikleyici besinin diyetten eliminasyonu sonrası dışkıdaki kanamanın 72-96 saat içinde düzelmesi (iki haftaya kadar uzayabilir) ve genellikle iki-dört hafta süren eliminasyon diyeti sonrası yapılan besin yükleme testinde semptomların tekrar görülmesi ile konulmaktadır^{11,12}.

BPİAP tedavisi, sorumlu besin alerjeninin eliminasyonu yani diyetten çıkarılmasıdır⁵. Sadece anne sütü ile beslenen infantlarda anneye besin eliminasyonu verilir. Bu süreçte anne sütünün yetersiz olduğu ya da hiç olmadığı durumlarda ileri derecede hidrolize formula (eHF), yanıt yoksa aminoasit bazlı formula (AAF) verilmesi önerilmektedir^{3,5}.

BPİAP'ın olumlu bir prognoza sahip olduğu kabul edilmektedir¹³. Sorumlu besin alerjeninin anne ve/veya bebeğin diyetinden çıkarılması ile çoğunlukla semptomların ortadan kaybolduğu görülür. Bununla birlikte BPİAP tanılı bebeklerin yaklaşık %20'sinde annenin diyetinde herhangi bir değişiklik yapılmadan kanamanın kendiğilinden düzeldiği de bildirilmiştir¹⁴. Semptomlara neden olan besin, eliminasyon diyeti başladıktan genelde 6-12

ay sonra tekrar annenin ve/veya bebeğin beslenmesine eklenerek tolerans gelişimi değerlendirilir¹⁵. Hastaların çoğunda ilk bir yaş olmak üzere, genellikle bir-üç yaşlarında sorumlu besine karşı tolerans gelişmektedir^{11,13}.

BPİAP'ın prevalansı, tanısı, yönetimi ve prognozuna ilişkin veriler oldukça kısıtlıdır. Farklı sosyokültürel özelliklere ve beslenme alışkanlıklarına sahip ülkelerde hastalığın prognozu bilinmediği için, klinisyenlere tipik prezentasyon hakkında daha fazla bilgi, beslenme yönetimi stratejileri ve prognoz hakkında genel bir bakış açısı sağlamak amacıyla kliniğimize kanlı dışkılama şikayeti ile başvuran ve BPİAP tanısı konulan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirilmiştir.

YÖNTEMLER

Çalışmamıza Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği'nde Ocak 2020-Ocak 2023 tarihleri arasında kanlı dışkılama ile başvuran ve BPİAP tanısı konulan 48 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Dosyalarda eksik verileri olan, düzensiz takipte , < 6 ay olan, besin eliminasyonu sonrası tekrar maruziyette BPİAP tanısı doğrulanmayan, kanlı ishale yol açan enfeksiyonu olan, anal fissür, perianal dermatit/ekskoriyasyon, invajinasyon, pıhtılaşma kusurları, nekrotizan enterokolit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, K vitamini eksikliği ve immün yetmezliği olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, doğum özellikleri, tanı yaşı, semptomları, semptomların başlangıç yaşı, beslenme şekli, anne sütü alım süresi ve ek besin-mama kullanımı bilgilerini içeren beslenme öyküsü, eşlik eden alerjik hastalıkları, ailede alerjik hastalık öyküsü, semptom ortaya çıktığındaki beslenme durumu, fizik muayene bulguları, eozinofili varlığı, total IgE düzeyi , DPT, besin spesifik IgE düzeyleri, besin yükleme

testi, uygulanan besin eliminasyonu, eliminasyon diyeti süresi, tolerans gelişme süresi ve yaşı kayıt altına alındı.

BPIAP tanısı, öyküsü ve klinik bulguları uyumlu olan bebek ve/veya annelerde şüpheli besinin diyetten çıkarılmasından sonra semptomların düzelmesi ve aynı besin ile tekrar provokasyon sonrasında semptomların yinelenmesi ile konuldu^{16,17}.

IgE duyarlılığının olup olmadığını tespit etmek amacıyla DPT ve spesifik IgE ölçümü yapıldı. DPT'nde, klinik öyküde şüphelenilen besinlerle birlikte bebeklerde sık görülen besin alerjenleri olan inek sütü, yumurta, buğday, soya, yer fıstığı, fındık, ceviz, balık, susam, mercimek antijenleri (Lofarma, Milan, Italy) mikrolancet aracılığıyla sırtta uygulandı. Histamin (10 mg/mL) (Lofarma, Milan, Italy) ve serum fizyolojik sırasıyla pozitif ve negatif kontroller olarak kullanıldı. Test sonucu 15 dakika sonra değerlendirildi. Negatif kontrolden ≥ 3 mm ortalama endurasyon çapı olması ve beraberinde eritemin eşlik etmesi pozitif olarak kabul edildi. Spesifik IgE düzeyi, immuno-CAP sistemi (Phadia, Uppsala, Sweden) kullanılarak ölçüldü ve herhangi bir alerjene karşı $\geq 0,35$ kUA/L spesifik IgE değerleri pozitif kabul edildi.

Oral besin yükleme testi, hem tanıyı doğrulamak hem de toleransı değerlendirmek amacıyla yapıldı. Annenin diyetinden şüpheli besinin çıkarılmasıyla 72-96 saat içerisinde semptomları gerileyen hastalara şiddetli olmayan olgularda iki hafta, şiddetli olgularda dört hafta sonra besin yükleme testi uygulandı. Tanının doğrulanmasından sonra eliminasyon diyetine devam edildi ve başarılı bir eliminasyon periyodundan üç-altı ay sonra tolerans gelişimini değerlendirmek için besin yükleme testi yapıldı. Semptomların tekrarlaması durumunda eliminasyon diyetine devam edildi ve başarısız besin yükleme testinden üç-altı ay sonra tekrar deneme yapıldı. Çoğu hastamızda (n=33) besinler evde ebeveynleri tarafından verildi. Bununla birlikte

şiddetli BPIAP olanlar, IgE duyarlılığı ve ebeveynleri aşırı endişeli olan hastalara (n=15) hastanede besin yükleme testi uygulandı. Takipte ebeveynler telefonla arayarak ya da polikliniğimize gelerek provokasyon sonuçları hakkında bilgi verdiler. Ebeveynler tarafından kazara besin alımının olduğu durumlarda herhangi bir semptom görülmediyse diyetle son verildi ve takibe alındı.

Çalışma için Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2023/512 karar numarası ile onay alındı.

İstatiksel Analizler

Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra Jamovi version 2.23.26 paket programında bilgisayara aktarıldı ve analiz edildi. Kategorik veriler sayı ve yüzde (%) ile ifade edildi. İstatistiksel analizlerde ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu "ShapiroWilk Testi" ile değerlendirildi ve sayısal veriler normal dağılıma uymadığı için median (25-75 persentil) olarak ifade edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 29 (%60) erkek, 19 (%40) kız olmak üzere toplam 48 BPIAP tanısı alan olgu dahil edildi. Semptomların başlama yaşı median üç ay (25-75 persentil: iki-dört ay), tanı alma yaşı ise median dört aydı (25-75 persentil: 2,25-6 ay). Semptomlar bebeklerin 30'unda (%62,5) sadece anne sütü ile beslenirken, 12'sinde (%25) ise hem anne sütü hem de formula mama alırken ortaya çıktı. Eşlik eden atopik hastalıklardan ise en fazla atopik dermatit (n=sekiz, %16,6), ikinci sırada ise ürtiker (n=yedi, %14,5) tespit edildi. Tüm hastalarda kanlı dışkılama görülürken, altı hastada (%12,5) sadece kanlı dışkılama, 22 hastada (%45,8) ek olarak mukus, sekiz hastada (%16,6) ek olarak kolik, sekiz hastada (%16,6) ek olarak kusma ve dört hastada (%8,3) ek olarak ishal vardı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo I'de verilmiştir.

En yaygın tetikleyici olan besin inek sütüydü (n=34, %70,8) ve 29 hastada (%60,4) tek başına

sorumluydu. İkinci sorumlu besin ise yumurtaydı (n=15, %31,25). 43 hastada (%89,6) tekli besin alerjisi bulunurken, beş hastada (%10,4) çoklu besin alerjisi vardı. Çoklu besin alerjisinde en sık süt ve yumurta (n=dört, %8,3) birlikteliği görüldü (Tablo-I).

Tablo I: Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit olgularının demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	n (%)
Cinsiyet	
Erkek	29 (60)
Kız	19 (40)
Semptom başlama yaşı (ay)*	3 (2-4 ay)
Tanı yaşı (ay)*	4 (2,25-6 ay)
Sorumlu besin	
Süt	29 (60,4)
Yumurta	11 (22,9)
Ceviz	1 (2,1)
Susam	1 (2,1)
Tavuk	1 (2,1)
Süt+yumurta	4 (8,3)
Süt+susam	1 (2,1)
Eşlik eden atopik hastalık	
Atopik dermatit	8 (16,6)
Ürtiker	7 (14,5)
Epizodik vizing	2 (4,16)
Anafilaksi	1 (2)
Ailede atopik hastalık	11 (23)
Semptom başladığında beslenme durumu	
Sadece anne sütü	30 (62,5)
Sadece formula	2 (4,2)
Anne sütü+formula	12 (25)
Anne sütü+tamamlayıcı gıda	2 (4,2)
Anne sütü+formula+tamamlayıcı gıda	2 (4,2)
Semptomlar	
Kanlı gaita	48 (100)
Sadece kanlı gaita	6 (12,5)
Ek olarak mukus	22 (45,8)
Ek olarak kusma	8 (16,6)
Ek olarak kolik	8 (16,6)
Ek olarak ishal	4 (8,3)
Tekli besin alerjisi	43 (89,6)
Çoklu besin alerjisi	5 (10,4)
Eliminasyon diyeti	
Tekli	43 (89,3)
Çoklu	5 (10,4)
Terapötik formula kullanımı	
Aminoasit	10/34 (29,4)
İleri derecede hidrolize	18/34 (52,9)
Kullanmadı	6/34(17,6)
Tolerans gelişimi	39 (81,3)
Tolerans gelişme zamanı (ay)*	12 (10-18)
Tolerans gelişme yaşı	
0-12 ay	21 (54)
13-24 ay	16 (41)
>24 ay	2 (5)

* median (25-75 persentil)

IgE duyarlılığı tüm hastalarda değerlendirildi. DPT yedi hastada (%14,58) pozitif (iki hasta süt, üç hasta yumurta, iki hasta süt+yumurta), besin spesifik IgE düzeyi dokuz hastada (%18,75) pozitif (iki hasta süt, beş hasta yumurta, iki hasta süt+yumurta), iki hastada ise hem DPT hem de besin spesifik IgE pozitif (bir hasta süt, bir hasta süt+yumurta) bulundu. Deri testi ve/veya spesifik IgE pozitif olan 18 hastanın üçünde (%16,6) provokasyon sırasında IgE aracılı reaksiyon gözlemlendi. Gelişen reaksiyonların ikisi ürtiker, biri ise ürtiker ve atopik dermatit alevlenmesiydi.

Hastaların %23'ünde (n=11) eozinofili (>500/ μ L) mevcuttu. Total IgE düzeyi ise median 48 IU/ml (25-75 persentil:15-150) olarak saptandı. Hastaların laboratuvar bulguları Tablo II'de verilmiştir.

Tablo II: Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit olgularının laboratuvar özellikleri

Laboratuvar	n (%)
Absolü eozinofil sayısı (mm ³)*	295 (190-490)
Eozinofil sayısı > 500/mm ³	11 (22,9)
Total immunglobulin E, IU/ml*	48 (15-150)
Deri prik testi	
Negatif	41(85,41)
Pozitif	7 (14,58)
Süt	2 (4,16)
Yumurta	3 (6,25)
Süt+yumurta	2 (4,16)
Besin-spesifik immunglobulin E	
Negatif	39 (81,25)
Pozitif	9 (18,75)
Süt	2 (4,16)
Yumurta	5 (10,41)
Süt+yumurta	2 (4,16)

* median (25-75 persentil)

Hastaların 43'ünde (%89,3) tekli besin eliminasyonu yapılırken beş hasta (%10,4) çoklu besin eliminasyonu yapıldı. İnek sütü proteini eliminasyonu 34 hastada (%70,8) uygulandı. Bu hastaların altısı (%17,6) tek başına inek sütü eliminasyon diyeti yaparken, 18 hastada (%52,9) eliminasyon diyetine ek olarak eHF, 10 hastada (%29,4) ise AAF verildi. Tekli eliminasyon süt dışında 11 hastada (%23) yumurta, bir hasta da ceviz (%2), bir hastada

susam (%2) ve bir hastada tavuk (%2) için uygulandı.

Çalışmamızda toplam 39 hastada (%81,3) takipte tolerans gelişti. Hastalarda median tolerans gelişme yaşı 12 ay (25-75 persentil: 10-18 ay) idi. 21 hastada (%54) ≤ 12 aylık iken, 16 hastada (%41) 13-24 ay arasında, iki hastada ise (%5) 24 ay üzerinde tolerans gelişti. 24 aydan sonra tolerans gelişen bir hastada yumurta, diğer hastada hem süt hem yumurta sorumlu besindi. Tolerans gelişimi için değerlendirme yapılan ve tolerans gelişmeyen üç hastanın yaşları 16 ay, 20 ay ve 30 ay olup sırasıyla yumurta, susam ve ceviz sorumlu besinlerdi. Tolerans gelişmeyen dokuz hastanın üçünde (%33,3) sorumlu besin ile IgE aracılı duyarlanma mevcuttu. Altı hastanın ise makale yazıldığı sırada henüz tolerans değerlendirilmesi yapılmamıştı.

Çalışmamızda hastaların deri prik testi pozitifliği, besin spesifik IgE pozitifliği, total IgE değeri ve eozinofili varlığının tolerans gelişme süresine ve yapılan eliminasyon diyet sayısına etkisine bakılmıştır. Tolerans gelişme süresi ile besin spesifik IgE pozitifliği (p=0,772), besin deri prik testi pozitifliği (p=0,138), eozinofili varlığı (p=0,335) ve total IgE değeri (p=0,829) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Ayrıca yapılan eliminasyon diyeti sayısı ile besin spesifik IgE pozitifliği (p=0,231), besin deri prik testi pozitifliği (p=0,562), eozinofili varlığı (p=0,092) ve total IgE değeri (p=0,776) arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. BPIAP semptomlarının başlama yaşının remisyon süresine ve çoklu diyet eliminasyonuna etkisi değerlendirilmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (sırasıyla p=0,055, p=0,751).

TARTIŞMA

BPIAP, infantlarda rektal kanamanın sık görülen bir nedenidir ve bir yaşından küçük bebeklerde kolitin en önemli nedenlerinden biri olarak

kabul edilir¹⁸. Bu çalışmada BPIAP tanısı alan bebeklerin klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirilmiştir.

BPIAP, özellikle sadece anne sütü ile beslenen bir ila altı aylık bebeklerde rektal kanama nedenidir. Çoğunlukla anne sütü yoluyla geçen inek sütü proteine karşı oluşan bir immün yanıt sonucu gelişmektedir^{12,14,19}. Çalışmamızda hastalarımızın %91'inde (n=44) başlangıç yaşı ≤ 6 ay idi. BPIAP semptomları yaşamın ilk altı ayında görülebilsede, çoğu hasta bir ile dört hafta arasında semptom yaşamaktadır²⁰. Türkiye'de 132 BPIAP'lı bebeğin değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %8,3'de semptomların yenidoğan döneminde başladığı bildirilmiştir¹⁸. Çalışmamızda %20 hastada (n=10) semptomlar yenidoğan döneminde başlamıştır. BPIAP semptomlarının erken ortaya çıkması, sensitizasyonun intrauterin dönemde başladığını düşündürmektedir^{10,21}.

BPIAP'lı hastaların yarısından fazlası emzirilen bebeklerdir^{3,20,22}. Hastalarımızın %62,5'si (n=30) literatür ile uyumlu olarak semptom olduğu dönemde sadece anne sütü ile beslenmektedir. Anne sütünde bulunan IgA'nın besin antijenlerine bağlanarak kolon mukozasında inflamasyona ve eozinofil aktivasyonuna neden olduğu düşünülmektedir²⁰.

Bebeklik döneminde BPIAP'ı tetikleyen birçok besin vardır, ancak olguların çoğundan inek sütü proteini sorumludur. Bunu yumurta, buğday, fındık, pirinç, mısır, soya, mercimek, balık ve et gibi diğer besinler takip eder^{4,22,23}. Daha önceki çalışmalarda nedensel besinler Lake ve ark.¹² tarafından %65 süt, %19 yumurta, %6 mısır ve %3 soya; Lucareli ve ark.¹⁹ tarafından %50 süt, %28 yumurta, %14 pirinç ve %7 buğday olarak bildirilmiştir. Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda BPIAP'ı tetikleyen besinlerin başında inek sütü proteini gelirken (%70,8), bunu yumurta (%31,25) takip etmiştir. Ancak literatürdeki

tüm sonuçların farklı coğrafik bölgelerde günlük pratikte uygulanması, beslenme alışkanlığı ve kültürel farklılıklar nedeniyle mantıklı görünmemektedir. Literatürde nispeten fazla görülmüş olmasına rağmen bizim çalışmamızda soya veya mısırın hiç görülmemiş olması bu durumu desteklemektedir. Bununla birlikte nadir olmakla birlikte hastalarımızda tetikleyici besin olarak tavuk, ceviz ve susam da tespit edilmiştir. Lucarelli ve ark.¹⁹ çoklu besin alerji sıklığını %5 olarak bildirirken, Köksal ve ark.'nın¹⁸ çalışmasında bu oran %34'e kadar çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda çoklu besin alerjisi sıklığı %10,4 (n=5), süt ve yumurta birlikteliği ise en sık görülen besin kombinasyonu (n=4) olarak bulunmuştur.

BPIAP kanlı dışkılama ve mukus BPIAP'ın başlıca belirtileri olmakla birlikte ile ishal, kusma veya kolik gibi başka semptomlarda eşlik edebilir^{11,20}. Hastalarımızın tümünde kanlı dışkılama görülürken, en sık eşlik eden semptom mukus (%45,8) olup literatür ile benzerdir.

Atopik dermatitin varlığı, BPIAP gelişimi için risk faktörü olarak tanımlanmıştır⁸. Hastalarımızın %16,6'sında (n=sekiz) başvuru anında atopik dermatit birlikteliği saptanmıştır. BPIAP hastalarının ailelerinde atopi oranı %25-29,5 arasında değişmektedir^{6,18,20,24}. Çalışmamızda bu oran %23 (n=11) olup literatür ile uyumlu bulunmuştur.

BPIAP, IgE aracılı bir hastalık olmadığından, besin spesifik IgE pozitifliği karakteristik bir bulgu değildir. Literatürde BPIAP ve diğer non-IgE besin alerjilerinde besine karşı IgE sensitizasyonu %10-30 arasında bildirilmektedir¹¹. Hastalarımızın %33'ünde (n=16) DPT ve/veya besin spesifik IgE pozitif bulunmuştur. En fazla DPT pozitifliği saptanan besin yumurta olup, literatürdeki çalışmalar ile benzerdir²⁵. IgE duyarlılığının BPIAP' taki sıklığı ve etkisi net olarak bilinmemektedir. Erdem ve ark.²⁴ çalışmasında iki yaşından sonra hastalığı devam eden 12 çocuğun %41,6' sında deri prik

testi pozitifliği saptanmıştır. Yakın tarihli bir çalışmada, BPIAP' lı 37 çocuğun altısında (%16) IgE duyarlanması olup tolerans geliştirme hızı ve yaşının IgE duyarlanması olan ve olmayanların arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır²⁵. Bununla birlikte Türkiye'de yapılan çok merkezli çalışmada IgE duyarlanma oranı %23 olarak saptanmış olup IgE duyarlanmasının kalıcı seyir ve geç tolerans için risk faktörleri arasında olduğu rapor edilmiştir²⁶. Çalışmamızda IgE aracılı duyarlanmanın tolerans geliştirme süresine etkisine bakılmış olup istatistiksel anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Köksal ve ark.¹⁸ IgE aracılı duyarlanmanın çoklu besin alerjisi olan BPIAP'lı hastalarda daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda IgE duyarlanma ile çoklu eliminasyon diyeti arasında anlamlı bir ilişki istatistiksel olarak bulunamamıştır.

BPIAP'lı hastalar için laboratuvar bulguları genellikle normal olup bazen anemi, eozinofili veya hipoalbuminemi görülebilir³. Şenocak ve ark.⁶ çalışmalarında eozinofili oranı %29 olarak bildirirken bizim çalışmamızda bu oran %22,9 bulunmuştur. Erdem ve ark.²⁴ erken ve geç tolerans gelişen gruplar arasında eozinofili ve total IGE değerinin istatistiksel olarak farklı bulunmadığını, Köksal ve ark.¹⁸ ise çoklu besin alerjisi olan BPIAP'lı hastalarda eozinofil sayısının istatistiksel olarak yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda eozinofili ve total IgE değerinin hem remisyon süresine hem de çoklu eliminasyon diyet sayısı üzerine etkisi bakılmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Literatürde semptomların daha erken yaşta ortaya çıkmasının erken tolerans açısından anlamlı olduğu bildirilmiştir²⁴. Bununla birlikte semptomların başlama yaşının çoklu besin alerjisi ile anlamlı bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur^{18,27}. BPIAP başlangıç yaşının çoklu diyet eliminasyonu ve remisyon süresine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi çalışmamızda gösterilememiştir.

Rektal kanamaların başka nedenleri olabileceği ve bebeklerde besin alerjisi nedeniyle olmayan kanamalar (idiyopatik neonatal geçici kolit gibi) kendiliğinden düzelebileceği için doğru ayırıcı tanı çok önemlidir²⁸.

Günümüzde BPİAP tanısı için standartlaştırılmış bir test mevcut değildir. Gastrointestinal besin alerjileri tanısı sorumlu besinin diyetten eliminasyonu sonrası semptomların düzelmesi ve aynı besinle tekrar yükleme testi yapıldığında bulguların ortaya çıkması ile konulmaktadır^{11,29}. Çalışmamızdaki tüm hastalara bu yöntem ile BPİAP tanısı konulmuştur.

Endoskopik muayene BPİAP tanısı için önerilmemektedir^{1,5}. Ancak, eliminasyon diyetine yanıt vermeyen ve ciddi semptomları olan hastalarda ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. BPİAP'da endoskopik olarak rektosigmoid bölgede fokal eritem, vaskülarite kaybı, ülserasyon veya yaygın nodülerite gibi kolitin spesifik olmayan özellikleri görülebilir veya normal olabilir. Histolojik olarak lenfoid nodüler hiperplazi, lamina propriada eozinofilik infiltrasyon ve submukozal yerleşimli granülomatöz infiltratın varlığı alerjik kolit tanısını desteklemektedir^{5,15}. Çalışmamızda annenin eliminasyon diyetine yanıt vermeyen veya ciddi semptomları olan hastamız olmadığı için histopatolojik değerlendirme yapılmamıştır.

BPİAP tedavisi, sorumlu besinin diyetten çıkarılmasıdır¹¹. Rektal kanama genellikle annenin sorumlu besinden kaçınmasından sonraki 72 ile 96 saat içinde düzelir¹⁹. Bazı durumlarda soruna neden olan besin diyetten çıkarılmasına rağmen tekrarlayan kanamalar gözlenebilir¹². Non-IgE besin alerjilerinde eliminasyon ve uygun beslenme dışında başka tedavi seçeneği yoktur. Rehberler, inek sütü proteinine bağlı BPİAP tedavisinde anne sütünün yetersiz olduğu veya olmadığı durumlarda terapötik formula mama olarak AAF kullanımından önce eHF önermektedir^{3,11}.

Ancak Lucarelli ve ark.¹⁹ eHF'de rezidüel immünolojik aktif proteinler nedeniyle çalışmalarında AAF tercih etmişlerdir. Hastalarımızda terapötik formula mama olarak %37,5'unda (n=18) eHF, %20,8'inde (n=10) AAF kullanılmıştır. AAF, özellikle çoklu besin alerjisi, eşlik eden atopik hastalığı ve eHF'ye rağmen semptomları gerilemeyen hastalarda tercih edilmiştir.

BPİAP'lı hastalar iyi prognoza sahiptir. Sorumlu alerjene karşı tolerans genellikle yaşamın ilk yılında gelişir^{20,24}. Çalışmamızda median tolerans gelişme yaşı 12 ay (25-75 persentil: 10-18 ay) olup mevcut literatür ile uyumlu bulunmuştur. Türkiye'den yapılan bir çalışmada BPİAP hastalarının ortalama tolerans yaşı 14,7±11,9 ay olup, yaşamın ilk yılında %40, ilk iki yılında %67 ve ilk üç yılında %76 oranında tolerans geliştiği gösterilmiştir²⁴. Hastalarımızda yaşamın ilk yılında %54, 13-24 aylık dönemde %41 ve 25 aydan sonra %2 oranında tolerans geliştiği görülmüştür.

Çalışmamızın retrospektif olması en önemli kısıtlılığımızdır. Bu durumun bir sonucu olarak hastalarda hem tanı aşamasında hem de tolerans değerlendirme aşamasında standart protokoller ve standart zaman aralıkları uygulanamamıştır. Ayrıca daha fazla hasta sayısının olduğu çalışmalarda daha anlamlı sonuçlara ulaşılabilceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte çalışmamızın güçlü yönleri, tüm hastalarımızda proktokolit tanısının besin yükleme testi ile konulmuş olması ve tek merkezde görülen BPİAP olgularının klinik izlem ve laboratuvar sonuçlarının değerlendirildiği gerçek yaşam verilerini yansıtmasıdır.

Sonuç olarak, BPİAP çoğunlukla anne sütü alan bebekleri etkileyen, genellikle iyi huylu ve kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. BPİAP hayatı tehdit eden bir durum olmasa da bebek ve annenin eliminasyon diyetine uymasını gerektirir ve yaşam kalitesini etkiler. BPİAP'ın prognozu iyi olmasına rağmen semptomlar

hekimlerde ve ailelerde ciddi bir kaygıya yol açmakta, bunu gereksiz tetkikler ve invaziv girişimler takip etmektedir. Çalışmamız, BPİAP'ın iyi klinik seyri desteklemektedir. Tolerans genellikle ilk bir yıl içinde gelişmekle birlikte bazı hastalarda semptomlar daha uzun süre devam edebilmektedir. Bu nedenle hastalar daha uzun süre takip edilmelidir. BPİAP gibi IgE aracılı olmayan besin alerjilerinin klinik seyri, yönetimi ve doğal seyri değerlendirilen daha geniş ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Çalışma Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2023/512 karar numarası ile onay alınmıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Morita H, Nomura I, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K. Gastrointestinal food allergy in infants. *Allergol Int.* Sep 2013; 62:297-307. doi:10.2332/allergolint.13-RA-0542
2. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* May 2012;129:1187-97. doi:10.1016/j.jaci.2012.02.036
3. Altıntaş DU, Büyüktiryaki B, Ayvaz D, et al. Food Allergy: Turkish National Guideline. *Asthma Allergy Immunol.* 2017;15:1-140.
4. Kaya A, Toyran M, Civelek E, et al. Characteristics and Prognosis of Allergic Proctocolitis in Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Jul 2015;61:69-73. doi:10.1097/mpg.0000000000000767
5. Labrosse R, Graham F, Caubet JC. Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in Children: An Update. *Nutrients.* Jul 14 2020;12doi:10.3390/nu12072086

6. Senocak N, Ertugrul A, Ozmen S, Bostanci I. Clinical Features and Clinical Course of Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis: 10-Year Experience of a Tertiary Medical Center. *J Allergy Clin Immunol Pract.* Jun 2022;10:1608-13. doi:10.1016/j.jaip.2022.02.013
7. Elizur A, Cohen M, Goldberg MR, et al. Cow's milk associated rectal bleeding: a population based prospective study. *Pediatr Allergy Immunol.* Dec 2012;23:766-70. doi:10.1111/pai.12009
8. Martin VM, Virkud YV, Seay H, et al. Prospective Assessment of Pediatrician-Diagnosed Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis by Gross or Occult Blood. *J Allergy Clin Immunol Pract.* May 2020;8:1692-9.e1. doi:10.1016/j.jaip.2019.12.029
9. Boné J, Claver A, Guallar I, Plaza AM. Allergic proctocolitis, food-induced enterocolitis: immune mechanisms, diagnosis and treatment. *Allergol Immunopathol (Madr).* Jan-Feb 2009;37:36-42. doi:10.1016/s0301-0546(09)70250-2
10. Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc.* May-Jun 2015;36:172-84. doi:10.2500/aap.2015.36.3811
11. Meyer R, Chebar Lozinsky A, Fleischer DM, et al. Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants-An EAACI Position Paper. *Allergy.* Jan 2020;75:14-32. doi:10.1111/all.13947
12. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30 Suppl:S58-60. doi:10.1097/00005176-200001001-00009
13. Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol.* Feb 2017;28:6-17. doi:10.1111/pai.12659
14. Maloney J, Nowak-Węgrzyn A. Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing gastroenteropathy as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* Jun 2007;18:360-7. doi:10.1111/j.1399-3038.2007.00561.x

15. Mennini M, Fiocchi AG, Cafarotti A, et al. Food protein-induced allergic proctocolitis in infants: Literature review and proposal of a management protocol. *World Allergy Organ J.* Oct 2020;13:100471. doi:10.1016/j.waojou.2020.100471
16. Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* Apr 2012;129:906-20. doi:10.1016/j.jaci.2012.02.001
17. Nomura I, Morita H, Hosokawa S, 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.* Mar 2011;127:685-8.e1-8. doi:10.1016/j.jaci.2011.01.019
18. Koksall BT, Baris Z, Ozcay F, Yilmaz Ozbek O. Single and multiple food allergies in infants with proctocolitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* Jan-Feb 2018;46:3-8. doi:10.1016/j.aller.2017.02.006
19. Lucarelli S, Di Nardo G, Lastrucci G, et al. Allergic proctocolitis refractory to maternal hypoallergenic diet in exclusively breast-fed infants: a clinical observation. *BMC Gastroenterol.* Jul 16 2011;11:82. doi:10.1186/1471-230x-11-82
20. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* May 2015;135:1114-24. doi:10.1016/j.jaci.2015.03.025
21. Debuf MJ, Claeys T, Stalens JP, Cornette L. Hematochezia caused by eosinophilic proctocolitis in a newborn before oral feeding: a case report. *J Med Case Rep.* Jun 16 2017;11:160. doi:10.1186/s13256-017-1318-z
22. Feuille E, Nowak-Węgrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, Allergic Proctocolitis, and Enteropathy. *Curr Allergy Asthma Rep.* Aug 2015;15:50. doi:10.1007/s11882-015-0546-9
23. Connors L, O'Keefe A, Rosenfield L, Kim H. Non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14:56. doi:10.1186/s13223-018-0285-2
24. Erdem SB, Nacaroglu HT, Karaman S, et al. Tolerance development in food protein-induced allergic proctocolitis: Single centre experience. *Allergol Immunopathol (Madr).* May-Jun 2017;45:212-9. doi:10.1016/j.aller.2016.10.005
25. Arik Yilmaz E, Soyer O, Cavkaytar O, et al. Characteristics of children with food protein-induced enterocolitis and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc.* Jan 1 2017;38:54-62. doi:10.2500/aap.2017.38.4023
26. Buyuktiryaki B, Kulhas Celik I, Erdem SB, et al. Risk Factors Influencing Tolerance and Clinical Features of Food Protein-induced Allergic Proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* May 2020;70:574-9. doi:10.1097/mpg.0000000000002629
27. Uncuoğlu A, Aydoğan M, Şimşek IE, et al. A Prospective Assessment of Clinical Characteristics and Responses to Dietary Elimination in Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* Jan 2022;10:206-14.e1. doi:10.1016/j.jaip.2021.10.048.
28. Arvola T, Ruuska T, Keränen J, et al. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination. *Pediatrics.* Apr 2006;117:e760-8. doi:10.1542/peds.2005-1069.
29. Venter C, Brown T, Shah N, Walsh J, Fox AT. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide. *Clin Transl Allergy.* Jul 8 2013;3:23. doi:10.1186/2045-7022-3-23.