

Klinik Araştırma

Besin Proteini İlişkili Alerjik Proktokolit'in Klinik Özellikleri ve Seyrinin Değerlendirilmesi

Melike OCAK^{1,a}

Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Kliniği, Hatay, Türkiye

ÖZ

Amaç: Besin Proteini İlişkili Alerjik Proktokolit (BPIAP), tipik olarak mukuslu, köpüklü ve kanla karışık gaita ile başlayan, immünoglobulin E (IgE) aracılı olmayan bir besin alerjisidir.

Bu çalışmada, BPIAP'lı çocukların genel özelliklerinin ve BPIAP'lı çocuklarda tolerans gelişimini etkileyen risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji-İmmünoloji polikliniğine 01.07.2021-01.11.2022 tarihleri arasında başvuru BPIAP tanısı alan ve tolerans geliştiren hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, tolerans yaşı ve ailede atopi öyküsünün varlığı kaydedildi.

Bulgular: Yaşları ortanca (çeyrekler-arası) 4,7 ay (3,5-5,8 ay) olan, %60,4'ü erkek 91 BPIAP'lı hasta çalışmaya alındı. Semptom başlangıç yaşı ortanca 2 ay (1,3-3 ay) idi. Yedi hastada (%7,7) eşlik eden IgE aracılı besin alerjisi ve 23 (%25,3) hastada eşlik eden atopik dermatit saptandı. Ailede atopi öyküsü %34,1 idi. En sık tetikleyici besin inek sütü (%98,9) idi, bunu yumurta (%47,3), kuruyemiş (%29,8) ve susam (%19,8) izledi. Hastalardaki tolerans gelişim yaşı ortanca 7,1 ay (6,9-9,1 ay) olarak saptandı. Atopik dermatit varlığı (OR: 3.325, %95 CI: 1.025-10.783, p=0.045), çoklu besin alerjisi varlığı (OR: 4.489, %95 CI: 1.379-14.691 p =0.013) ve tamamlayıcı beslenmeye 5,5 aydan sonra başlanmasının (OR: 6.637, %95 CI: 2.025-21.755, p =0.002) geç tolerans için risk faktörleri olduğu belirlendi.

Sonuç: BPIAP bir yaşına kadar remisyona girmesi nedeniyle genellikle iyi huylu ve kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Bu çalışmada, eşlik eden atopik dermatit varlığı, çoklu besin alerjisi ve tamamlayıcı beslenmeye 5,5 aydan sonra başlanması, tolerans gelişiminde gecikmeye neden olan risk faktörleri olarak saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Besin Proteini İlişkili Alerjik Proktokolit, Kanlı-Mukuslu Dışkı, Tetikleyici Besin, Tolerans.

ABSTRACT

Evaluation of Clinical Characteristics and Course of Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis

Objective: Food protein-induced allergic proctocolitis (FPIAP) is a non-immunoglobulin E (IgE) mediated food allergy that typically presents with blood-mixed mucoid stool.

This study aimed to determine the clinical features of children with FPIAP and the factors affecting the development of tolerance.

Material and Method: Patients developed tolerance among those with a diagnosis of FPIAP who were admitted to Hatay Education and Research Hospital Pediatric Allergy-Immunology outpatient clinic between 01.07.2021 and 01.11.2022 were included in the study. The clinical and demographic characteristics of the patients, laboratory findings, age of tolerance and family history of atopy were recorded.

Results: Ninety one patients, 60.4% of whom were male with a median (IQR) age of 4.7 months (3.5-5.8 months) were included in the study. The median age of symptom onset was 2 months (1.3-3 months). Seven patients (7.7%) had concomitant IgE-mediated food allergy and 23 (25.3%) patients had atopic dermatitis. Family history of atopy was found 34.1%. Cow's milk (98.9%) was the most common culprit food, followed by egg (47.3%), tree nuts (29.8%) and sesame (19.8%). The median age at tolerance was 7.1 months (6.9-9.1 months). The presence of atopic dermatitis (OR:3.325, 95%CI:1.025-10.783, p =0.045), presence of multiple food allergies (OR:4.489,95% CI:1.379-14.691 p =0.013), and initiation of complementary feeding after 5.5 months (OR:6.637,95% CI:2.025-21.755, p =0.002) were identified as risk factors for late tolerance.

Conclusion: Food protein-induced allergic proctocolitis is a benign and self-limiting condition due to the remission by the age of one year. The presence of atopic dermatitis, presence of multiple food allergies and initiation of complementary feeding after 5.5 months were risk factors for late tolerance.

Keywords: Bloody-Mucus Stool, Culprit Food, Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis, Tolerance.

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Ocak M. Besin Proteini İlişkili Alerjik Proktokolit'in Klinik Özellikleri ve Seyrinin Değerlendirilmesi. Fırat Tıp Dergisi 2024; 29(4): 203-208.

How to cite this article: Ocak M. Evaluation of Clinical Characteristics and Course of Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis. Fırat Med J 2024; 29(4): 203-208.

ORCID IDs: M.O. 0000-0001-7841-4690.

Besin Proteini İlişkili Alerjik Proktokolit (BPIAP), sağlıklı görünen bebeklerde tipik olarak yaşamın ilk altı ayında mukuslu, köpüklü, kanla karışık gaita ile başlayan, immünoglobulin E (IgE) aracılı olmayan bir besin alerjisidir (1). Semptomların başlangıç yaşı orta-

lama 60 gün olmakla birlikte 1 gün ile 6 ay arasında değişebilir (2). İnsidansının %0,16 ile %17 arasında olduğu bildirilmiştir (2, 3). İmmatür immün sistem, değişmiş bağırsak geçirgenliği ve genetik yatkınlığın distal sigmoid kolon ve rektumda gelişen alerjik reak-

^aYazışma Adresi: Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Kliniği, Hatay, Türkiye

Tel: 0326 229 4400

Geliş Tarihi/Received: 22.03.2023

e-mail: drmelikeocak@gmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 29.05.2023

siyonun risk faktörleri olduğu düşünülmektedir (4). Tipik olarak rektosigmoid kolonun lamina propriasında fokal eozinofil infiltrasyonu, artmış intraepitelyal CD8-pozitif T lenfositler, fokal mukozal eritem ve aftöz ülserasyonlar ile kendini gösterir (5-7).

Tanı diğer rektal kanama yapan nedenlerin dışlanması, sorumlu gıdanın diyetten çıkarılması ile kanamanın düzelmesi ve tetikleyici besinin tekrar diyetle eklenmesi sonrasında bulguların tekrar ortaya çıkması ile konulur (8). En sık tetikleyici besin inek sütü proteindir, bunu soya, yumurta ve mısır proteinleri izler (9). Tedavi asıl olarak, tetikleyici besinin diyetten çıkarılmasıdır ve hastaların çoğunda 12 aya kadar tolerans gelişir (3).

Uzun süreli ve çoklu diyetlerin yorucu ve yıpratıcı etkileri olabilir. Bu nedenle, hastalarda özellikle tolerans etkileyen risk faktörlerinin değerlendirilmesi, anneler üzerindeki uzun süreli yorucu diyetlerin psikolojik stresini ortadan kaldırmaya yardımcı olabilir. Bu çalışmada, BPİAP'lı çocukların genel özelliklerinin ve tetikleyici besinlerin saptanması ve tolerans gelişimini etkileyen risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu

Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniğine 01.07.2021 ile 01.11.2022 tarihleri arasında başvuran ve BPİAP tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma protokolüne Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (12/01/2023-05).

BPİAP Tanısı ve Diyet

Yaşamın ilk birkaç ayında sağlıklı görünen bir bebekte şüpheli besinin alınmasından sonra dışkıda kan ve mukus bulunması, eliminasyon diyeti ile rektal kanamanın tipik olarak 72 saat içerisinde düzelmesi ve tetikleyici besin ile yüklenme testi yapıldıktan sonra semptomların tekrar ortaya çıkması ile BPİAP tanısı konuldu (10). Uluslararası kılavuzlara göre (11, 12) BPİAP tanısı alan, sadece görünür kanlı dışkısı olan ve diğer rektal kanama nedenleri dışlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu tanı ile yönlendirilen ancak kriterleri karşılamayan, tolerans gelişmeyen, takibi düzensiz (<6 ay) veya verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tetikleyici besin, dışkıda görünür kana neden olan besin olarak tanımlandı ve birden çok tetikleyicinin varlığı çoklu besin alerjisi olarak kabul edildi.

Diyet önerileri, Amerikan Emzirme Tıbbi protokolü ve Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi görüş belgesindeki önerilerle benzer olarak düzenlendi (13, 14). Sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde ilk olarak inek sütü annenin diyetinden çıkarılırken, formülle beslenen bebeklerde, formüller hipoalerjen mamalara değiştirildi. Eğer belirtiler inek sütü diyeti ile ortadan kalkmadı ise, bebeklerin ve annelerin diyetlerinden (emziriyorsa) yumurta çıkarıldı. Bu yaklaşım da semptomları gidermede başarısız olduysa, sırasıyla kuruyemişler ve susam da diyetten çıkarıldı. Takibinde, semp-

tomları düzelmeyen hastalarda annelere, neden olan besini tespit etmede yardımcı olabilecek bir besin günlüğü tutmaları önerildi ve besin eliminasyonlarına günlüğe göre karar verildi.

Veri Toplama ve Laboratuvar Ölçümleri

Hastaların yaşı, cinsiyeti, semptomların başlama zamanı, tetikleyici besin(ler), eşlik eden IgE aracılı besin alerjisi ve atopik dermatit varlığı, hastaların tanı ve tolerans yaşı, doğum ve beslenme öyküsü ve ailede atopi öyküsünün varlığı kaydedildi. Tamamlayıcı beslenmeye başlama yaşı not edildi ve erken (4,5-5,5 ay) ve geç (>5,5) olarak gruplandırıldı (15).

Hastalara tamamlayıcı beslenme ve besin yüklenme testi (BYT) öncesinde eşlik eden IgE aracılı besin alerjisini tespit etmek için (16), inek sütü, yumurta akı ve sarısı, buğday, yer fıstığı, tavuk eti, soya, susam, ceviz, fındık, badem, antep fıstığı, mercimek, bezelye, koyun eti ve kaju alerjen ekstraktlarını içeren deri testi paneli uygulandı. Süt ve yumurta ve ailenin beyanına göre gerektiğinde diğer besin spesifik IgE değerlerine (ImmunoCAP; Pharmacia ve Upjohn, Uppsala, İsveç) bakıldı. Deri testinde negatif kontrolün 3 mm veya üstündeki kabarıklık boyutu ve/veya $\geq 0,35$ kUA/L spesifik IgE testi sonuçları pozitif olarak kabul edildi.

Besin Yüklenme Testi Protokolleri

Besin yüklenme testi, hem tanıyı doğrulamak hem de tolerans gelişimini değerlendirmek için yapıldı. Annenin diyetinden tetikleyici besinlerin çıkarılması ve semptomların düzelmesinden 2-4 hafta sonra, tüm hastalara tanıyı doğrulamak için BYT uygulandı (17, 18). Semptomların tekrarlanması durumunda hastaya BPİAP tanısı konuldu ve eliminasyon diyetine devam edildi. Başarılı bir eliminasyon periyodundan 3-6 ay sonra, tolerans gelişimini göstermek için tekrar BYT testleri yapıldı (17, 19). Sorumlu besinler çocuklara evde ebeveynleri tarafından verildi. İlk gün 5 gr (yaklaşık 1 çay kaşığı) verilerek 15 gün içerisinde kademeli olarak tam beslenmeye geçildi (19). Ailelerden poliklinik kontrolünde veya telefonla bilgi alındı. Yapılan testlerde IgE duyarlılığı bulunan veya ebeveynleri aşırı derecede endişeli olan hastalara BYT'leri hastanede uygulandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, IBM SPSS Statistics for Windows v.22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Hastaların özelliklerini karakterize etmek için tanımlayıcı analiz kullanıldı. Değerler, normal dağılımayan veriler için medyan ve çeyrekler arası aralık olarak gösterildi. Gruplar arası kategorik karşılaştırmalar için Ki-kare testi kullanıldı. Sayısal değerleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U veya Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Risk faktörlerini belirlemek üzere tek değişkenli ve çok değişkenli analizler yapıldı ve ilgili %95 güven aralığı (CI) ile olasılık oranı (OR) hesaplandı. Tüm istatistiksel testler iki taraflıydı ve 0,05'ten küçük bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma Popülasyonu

Yaşları ortanca (çeyrekler-arası) 4,7 ay (3,5-5,8 ay) olan, %60,4'ü erkek 91 BPIAP'lı hasta çalışmaya alındı. Semptom başlangıç yaşı ortanca 2 ay (1,3-3 ay) idi. Yirmi iki hastanın (%24,2) kanlı gaita şikayeti neonatal dönemde başlamıştı. Tanı anında hastaların %80,2'si sadece anne sütü, %7,7'si sadece formül mama, %9,9'u hem anne sütü hem de formül mama ve %2,2'si de tamamlayıcı beslenme ile besleniyordu. Formül mama ile beslenen hastalar (1 ay (0,8-2,4 ay)), sadece anne sütü alanlara göre (2,5 ay (1,8-3 ay)) daha erken semptom başlangıç yaşına sahipti ($p=0,002$). Ayrıca semp-

tom başlangıç yaşı preterm doğum öyküsü olan hastalarda term doğum öyküsü olanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla 1 ay (0,8-2,6 ay) ve 2,5 ay (1,7-3,1 ay) ($p < 0,001$)). Tamamlayıcı beslenmeye başlama yaşı ortanca 5 ay (4,8-6 ay) idi ve %58,2'si tamamlayıcı beslenmeye 5,5 aydan önce başlamıştı. Patates, havuç, kabak, muz, elma, armut ve ayrıca diğer sebze ve meyveler, pirinç ve tahıllar bebeklerin beslenmesine artan miktarlarda eklenen başlıca besinler oldu. Yedi hastada (%7,7) BPIAP'ı tetikleyen besinler dışında eşlik eden IgE aracılı besin alerjisi vardı. Ayrıca 23 (%25,3) hastada da eşlik eden atopik dermatit saptandı. Ailede atopi öyküsü hastaların %34,1'inde vardı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri tablo 1'de özetlendi.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Hasta sayısı	91
Cinsiyet n (%)	
Kız	36 (39,6)
Erkek	55 (60,4)
Başvuru yaşı (ay)*	4,7 (3,5-5,8)
Semptom başlangıç yaşı (ay)*	2 (1,5-3)
Semptom başlangıç yaşı ile hastaneye başvuru arasında geçen süre (ay)*	2,1 (1-3,2)
Tolerans yaşı (ay)*	7,1 (6,6-9,1)
Başvuru şikayeti n (%)	
Kanlı gaita	91 (100)
Kakada mukus varlığı	89 (97,8)
Perianal hiperemi	25 (27,5)
Kolik	22 (24,2)
İshal	7 (7,7)
Kusma	5 (5,5)
Semptomların başlangıcındaki beslenme durumu n (%)	
Sadece anne sütü	73 (80,2)
Sadece formül mama	7 (7,7)
Anne sütü+formül mama	9 (9,9)
Tamamlayıcı beslenme	2 (2,2)
Doğum şekli n (%)	
C/S	55 (63,7)
NSVD	33 (36,3)
Doğum zamanı n (%)	
Preterm (<37 h)	17 (17,6)
Term (≥37h-<42 h)	75 (82,4)
Posterm (≥42h)	-
Tamamlayıcı beslenmeye başlama yaşı (ay)*	5 (4,8-6)
Tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanı n (%)	
4,5-5,5 ay arası	53 (58,2)
>5,5 ay	38 (41,8)
Eşlik eden atopik hastalık varlığı n (%)	
Atopik dermatit	23 (25,3)
IgE aracılı besin alerjisi	7 (7,7)
Aile atopi öyküsü n (%)	31 (34,1)

*Ortanca (çeyrekler arası).

Hastaların %29,7'sinde (n =27) eozinofili saptandı. On altı hastada (%17,6) tetikleyici besine karşı duyarlılık saptandı. Tetikleyici besin ile yapılan deri prick testi 9 (%9,9) hastada pozitif idi. Bu hastalardan beşinde inek sütü ve ikisinde yumurta pozitifliği bulunurken, birer hastada da tavuk eti ve susam pozitifliği saptandı. Sekiz hastada ise (4 hastada inek sütü, 3 hastada yumurta, 1 hastada yer fıstığı olmak üzere) besin spesifik IgE pozitifliği saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların laboratuvar bulguları.

Hemoglobin düzeyi (g/dL)*	11,3 (10,8-11,9)
Eozinofil sayısı (/mm ³)*	320 (200-410)
Eozinofil yüzdesi (%)*	3,2 (2-4,4)
Eozinofilisi olan hasta sayısı (>500/mm ³), n (%)	27 (29,7)
Total IgE (kU/L)*	9,4 (4,5-23,3)
Sorumlu besin ile deri prick testi pozitifliği n (%)	9 (9,9)
İnek sütü	5 (5,5)
Yumurta	2 (2,2)
Susam	1 (1,1)
Tavuk eti	1 (1,1)
Sorumlu besin ile spesifik IgE pozitifliği n (%)	8 (8,8)
İnek sütü	4 (4,4)
Yumurta	3 (3,3)
Yer fıstığı	1 (1,1)

*Ortanca (çeyrekler arası).

Bir hastada hem deri prick testi hem de besin spesifik IgE pozitif. Tetikleyici besin duyarlılığı ile tolerans gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,345$).

Tetikleyici Besinler

En sık tetikleyici besin inek sütü ($n=90$, %98,9) idi, bunu 43 (%47,3) hastayla yumurta, 27 (%29,8) hastayla kuruyemiş, 18 (%19,8) hastayla susam izledi. Dana eti, tavuk eti, balık, yer fıstığı, buğday ve nohut sorumlu diğer besinler olarak bulundu (Şekil 1). Kırk üç (%47,3) hastada tetikleyici besin sadece inek sütü iken, 18 (%19,8) hastada inek sütü ve yumurta, 2 (%2,2) hastada inek sütü ve dana eti, 1 (%1,1) hastada inek

sütü ve yer fıstığı idi. Yirmi yedi (%29,7) hastada ise ikiden fazla tetikleyici besin saptandı.

Hastalar tekli besin alerjisi ve çoklu besin alerjisi olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların %47,3'ünde ($n=43$) semptomlardan sorumlu tek besin saptanırken, %52,7'sinde ($n=48$) tetikleyici birden fazla besin saptandı. Tekli ve çoklu besin alerjisi olan hastalar karşılaştırıldığında, iki grup arasında semptom başlangıç yaşı, başvuru şikayeti, eşlik eden atopik hastalık ve laboratuvar bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak tolerans yaşı çoklu besin alerjisi olan grupta (7,3 ay (6,6-9,9 ay)), tekli besin alerjisi olan gruba (6,1 ay (6,9-7,9 ay)) göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,038$) (Tablo 3).

Tablo 3. Tekli ve çoklu besin alerjisi olan hastalarının özelliklerinin karşılaştırılması.

	Tekli besin alerjisi	Çoklu besin alerjisi	p
Hasta sayısı	43	48	
Cinsiyet n (%)			
Kız	20 (46,5)	16 (33,3)	0,199
Erkek	23 (53,5)	32 (66,7)	
Semptom başlangıç yaşı (ay)*	2 (1-3)	2,4 (1,8-3)	0,473
Başvuru yaşı (ay)*	48 (2,7-6,6)	4,7 (3,8-5,7)	0,715
Başvuru şikayeti n (%)			
Kanlı gaita	43 (100)	48 (100)	-
Kakada mukus varlığı	41 (95,3)	48 (100)	0,131
Perianal hiperemi	11 (25,6)	14 (29,2)	0,702
Kolik	10 (23,3)	12 (25)	0,846
İshal	3 (7)	4 (8,3)	0,809
Kusma	1 (2,3)	4 (8,3)	0,212
Tolerans yaşı (ay)*	6,1 (6,9-7,9)	7,3 (6,6-9,9)	0,038
Eşlik eden atopik dermatit n (%)	9 (20,9)	14 (29,2)	0,367
Eşlik eden IgE aracılı besin alerjisi n (%)	4 (9,3)	3 (6,3)	0,585
Aile atopi öyküsü n (%)	15 (34,9)	16 (33,3)	0,876
Hemoglobin düzeyi (g/dL)*	11,5 (11,0-12,0)	11,2 (10,4-11,9)	0,160
Eozinofil sayısı (/mm ³)*	320 (170-380)	300 (225-435)	0,572
Eozinofil yüzdesi (%)*	3,2 (1,6-4)	3,3 (2,2-4,5)	0,433
Eozinofilisi olan hasta sayısı, (>500/mm ³), n (%)	11 (25,6)	16 (33,3)	0,419
Total IgE (kU/L)*	11,1 (6-32)	6,8 (3-20,5)	0,052

Tolerans Gelişimi

Hastalardaki tolerans gelişim yaşı ortanca 7,1 ay (6,9-9,1 ay) idi. Toleransın 68 (%74,7) hastada 9 ay ve altında geliştiği gözlenirken, 23 (%25,3) hastada ise tolerans gelişimi 9 aydan sonraydı. Dokuz aydan sonra tolerans gelişen 23 hastanın 4'ünde (%4,4) ise tolerans yaşı 12-24 ay arası idi. Tamamlayıcı beslenmeye 5,5 aydan sonra başlanan hastalar ($n=38$), 4,5-5,5 ay arasında başlananlara ($n=53$) göre daha büyük yaşta tole-

rans geliştirmeye eğilimliydi (sırasıyla 7,8 ay (6,9-9,9 ay) ve 6,7 ay (6,1-8,3 ay) ($p=0,005$)).

Tolerans gelişiminde gecikmeye neden olan risk faktörlerini belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Çok değişkenli analizde, atopik dermatit varlığı (OR: 3.325, %95 CI: 1.025-10.783, $p=0,045$), çoklu besin alerjisi varlığı (OR: 4.489, %95 CI: 1.379-14.691 $p=0,013$) ve tamamlayıcı beslenmeye 5,5 aydan sonra başlanması (OR: 6.637, %95 CI: 2.025-21.755, $p=0,002$) geç tolerans için risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit olan hastalarda toleransın gecikmesine neden olan risk faktörleri.

	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Başvuru yaşı (ay)	1,197 (0,993-1,442)	0,059		
Çoklu besin alerjisi varlığı	2,571 (0,939-7,044)	0,066	4,489 (1,372-14,691)	0,013
Atopik dermatit varlığı	2,480 (0,891-6,898)	0,082	3,325 (1,025-10,783)	0,045
Tamamlayıcı beslenmeye 5,5 aydan sonra başlanması	3,668 (1,357-9,915)	0,010	6,637 (2,025-21,755)	0,002
Eozinofil sayısı (/mm ³)	0,998 (0,995-1,001)	0,138		
Total IgE (kU/L)*	1,326 (1,118-1,572)	0,001		

TARTIŞMA

Bu çalışmada, BPIAP'lı çocukların klinik ve laboratuvar özellikleri ile BPIAP'ta tolerans gelişimini etkileyen risk faktörleri belirlendi. İnek sütünün en sık tetik-

leyici olduğu ve hastaların yarısının birden fazla besine alerjisi olduğu saptandı. On iki-24 ay arası tolerans kazanan dört hasta haricindeki tüm hastalar bir yaşından önce tolerans geliştirdi. Eşlik eden atopik dermatit varlığı, çoklu besin alerjisi ve tamamlayıcı beslenmeye 5,5 aydan sonra başlanması tolerans gelişiminde gecikmeye neden olan risk faktörleri olarak belirlendi. Ancak tetikleyici besin duyarlılığı olmasının tolerans gelişimi üzerine etkisi saptanmadı.

BPIAP'ta semptomların başlangıç yaşı 1 gün ile 6 ay arasında değişir ve genellikle ortalama 2 aydır (2). Bu çalışmada da semptom başlangıç yaşı literatür verileriyle uyumlu olarak 2 ay (1,3-3 ay) olarak bulundu (10). Yüz otuz iki çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %8,3'ünde semptomların yenidoğan döneminde başladığı bildirilmiştir (20). Şenocak ve ark.'larının (21) yaptığı ve 118 hastanın dahil olduğu bir başka çalışmada ise bu oran %30 olarak bulunmuş ve erken doğum öyküsü ile ilişkilendirilmiştir. Bir başka çalışmada ise formül mama ile beslenen hastalarda semptom başlangıç yaşının daha erken olduğu gösterilmiştir (15). Çalışmamızda hastaların %24,2'sinde semptomların yenidoğan döneminde başladığı ve erken başlangıç zamanının literatürle uyumlu olarak prematür doğum öyküsü ve formül mama ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Birçok besin proteini bebeklik döneminde BPIAP'a neden olabilir. İnek sütü en sık saptanan besin iken, soya ve yumurta dünya çapında en sık bildirilen ikinci besinlerdir (5, 19). Literatüre benzer şekilde bu çalışmada inek sütü en sık tetikleyen besin olurken, bunu yumurta izledi. Tetikleyici besinlerin sıklığı ve dağılımı, kültürel beslenme farklılıkları ile etnik farklılıklara bağlı olarak toplumlar arasında değişkenlik göstermektedir. Türkiye'de geleneksel tamamlayıcı beslenme çoğunlukla soya içermez ve Türkiye'den yapılan çalışmalarda BPIAP'da soyanın tetikleyici bir besin olduğu çok nadiren bildirilmiştir (22, 23). Soya, bu çalışmada Türkiye'den yapılan bir başka çalışmaya benzer şekilde hiçbir hastada semptomların tetikleyicisi olarak tespit edilmemiştir (24). Bu nedenle hekimlerin, özellikle inek sütünün kesilmesine yanıt vermeyen hastalarda besinleri elimine ederken, coğrafi bölgelerindeki beslenme alışkanlıklarını dikkate alması gerekmektedir. Bu çalışmadaki hastaların % 52,7'si 2 veya daha fazla besin alerjieninden etkilenmiştir. Önceki çalışmalarda BPIAP'da %5 ile %50 arasında değişen çoklu besin alerjisi oranları bildirilmiştir (25, 26). Çoklu besin alerjili hastalarda en sık birlikte tanımlanan 2 besin, Türkiye'deki diğer çalışmalarla uyumlu olarak inek sütü ve yumurta olarak bulunmuştur (15, 20, 22, 23).

Besin proteini ilişkili alerjik proktokolitte prognoz iyidir ve hastaların çoğunda bir yaşına kadar tolerans gelişir (9). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde tolerans gelişim yaşı ortanca 7,1 ay olarak bulunmuş olup en geç tolerans yaşı 20 ay olarak saptanmıştır. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda BPIAP'lı çocukların yaklaşık %30-%40'ında 1 yaşından sonra (9, 20,

22), %5'inde ise 3 yaşından sonra tolerans gelişmiştir (22). Tolerans yaş aralığının bu denli geniş olmasının, ailelerin kaygısı nedeniyle tetikleyici besinlerin hastaların diyetine girmesindeki gecikmeye bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, bu çalışmada tolerans yaşının daha erken olmasının olası nedeni, tamamlayıcı beslenmeye erken yaşta başlanması olabilir. Bu çalışmada tamamlayıcı beslenmeden sonra, dışkı kıvamında ve diğer semptomlarda iyileşme gözlemlenmiştir. Bu durum, tamamlayıcı beslenmenin BPIAP'lı çocuklarda erken tolerans gelişimine neden olabileceğini düşündürmektedir. Eşlik eden alerjik hastalık öyküsü BPIAP'lı hastalarda %25 ile %29,5 arasında değişmektedir (2, 20, 22) Bu çalışmadaki hastaların %25,3'ünde başvuru anında atopik dermatit birlikteliği saptanmıştır. Atopik dermatit varlığı BPIAP gelişimi için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (3). Bu çalışmada eşlik eden atopik dermatit varlığı gecikmiş tolerans için risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu durumun ailelerin döküntüyü artıracak kaygısı ile tetikleyici besinleri hastaların diyetine geç eklemesine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Besin proteini ile ilişkili enterokolit sendromunda IgE duyarlılığının kalıcı hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmesine karşın, IgE duyarlılığının BPIAP'daki prevalansı ve etkisi çok iyi bilinmemektedir (10). Literatürde BPIAP ve IgE aracılı olmayan diğer besin alerjilerinde, tetikleyici besin duyarlılığı %10 ile %30 arasında değişmektedir (1). Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak hastaların %17,6'sında deri prick testi ve/veya besin spesifik IgE pozitif bulunmuştur. Bir çalışmada 2 yaşından sonra besin alerjisi devam eden 12 çocuğun %41,6'sında deri testi pozitifliği saptanmıştır (22). Büyüktiryaki ve ark.'larının (23) yaptığı bir çalışmada ise duyarlılık oranı %23 olarak saptanmış ve IgE sensitizasyonu BPIAP 'ta kalıcı seyir için bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise, BPIAP'lı 37 çocuğun altısında (%16) IgE duyarlılığı bulunmuş olup, çocuklar IgE yanıtına göre karşılaştırıldığında, tolerans gelişme hızı ve yaşı açısından pozitif ve negatif grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (27). Besin duyarlılığının tolerans üzerindeki etkisi çalışmalarda net değildir. Bu çalışmada da tetikleyici besin duyarlılığı ile tolerans gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak, BPIAP bir yaşına kadar remisyona girmesi nedeniyle genellikle iyi huylu ve kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Ancak eşlik eden atopik dermatiti veya çoklu besin alerjisi olan hastalara, geç tolerans riski nedeniyle daha fazla dikkat edilmesi gerekmektedir. Ayrıca bu çalışma, tamamlayıcı beslenmeye erken başlanmasının tolerans gelişimini hızlandırdığı fikrini desteklemektedir ve bu durum tolerans gelişiminde gastrointestinal maruziyetin kritik rolüne işaret etmektedir. Bu çalışma ışığında hekimler, BPIAP takibinde konservatif kaçınma önlemleri uygulamayı ve tamamlayıcı beslenmeye hastayı daha erken başlatmayı göz önünde bulundurmalıdır.

KAYNAKLAR

1. 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* 2020; 75: 14-32.
2. Elizur A, Cohen M, Goldberg MR et al. Cow's milk associated rectal bleeding: a population based prospective study. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 766-70.
3. 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* 2020; 8: 1692-9.
4. Boné J, Claver A, Guallar I, Plaza AM. Allergic proctocolitis, food-induced enterocolitis: immune mechanisms, diagnosis and treatment. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009; 37: 36-42.
5. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: S58-60.
6. Arvola T, Ruuska T, Keränen J, Hyöty H, Salminen S, Isolauri E. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination. *Pediatrics* 2006; 117: 760-8.
7. Ormälä T, Rintala R, Savilahti E. T cells of the colonic mucosa in patients with infantile colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 133-8.
8. Burks AW, Tang M, Sicherer S et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 906-20.
9. Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36: 172-84.
10. Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 6-17.
11. Ruffner MA, Spergel JM. Non-IgE-mediated food allergy syndromes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117: 452-4.
12. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1114-24.
13. ABM Clinical Protocol #24: Allergic Proctocolitis in the Exclusively Breastfed Infant. *Breastfeed Med* 2011; 6: 435-40.
14. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014; 69: 1008-25.
15. Cetinkaya PG, Kahveci M, Karaatmaca B et al. Predictors for late tolerance development in food protein-induced allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc* 2020; 41: e11-8.
16. Caffarelli C, Dondi A, Povesi Dascola C, Ricci G. Skin prick test to foods in childhood atopic eczema: pros and cons. *Ital J Pediatr* 2013; 39: 48.
17. 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* 2013; 3:23.
18. Koletzko S, Niggemann B, Arato A et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 221-9.
19. Feuille E, Nowak-Węgrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, Allergic Proctocolitis, and Enteropathy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15: 50.
20. Koksall BT, Barış Z, Özçay F, Yılmaz Özbek O. Single and multiple food allergies in infants with proctocolitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2018; 46: 3-8.
21. Senocak N, Ertugrul A, Özmen 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* 2022; 10: 1608-13.
22. Erdem SB, Nacaroglu HT, Karaman S, Erdur CB, Karkiner CU, Can D. Tolerance development in food protein-induced allergic proctocolitis: Single centre experience. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2017; 45: 212-9.
23. 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* 2020; 70: 574-9.
24. Uncuoğlu A, Aydoğan M, Şimşek IE, Çöğürlü MT, Uçak K, Acar HC. A Prospective Assessment of Clinical Characteristics and Responses to Dietary Elimination in Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10: 206-14.
25. Kaya A, Toyran M, Civelek E, Misirlioglu E, Kirsaciloglu C, Kocabas CN. Characteristics and Prognosis of Allergic Proctocolitis in Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61: 69-73.
26. 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* 2011; 11: 82.
27. Arik Yılmaz E, Soyer O, Cavkaytar O et al. Characteristics of children with food protein-induced enterocolitis and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc* 2017; 38: 54-62.