

Çocuklarda İnek Sütü Proteini Alerjisinin Tanısal Yaklaşımı ve Tedavisi: ESPGHAN GI Komitesi Uygulama Kılavuzu

*S. Koletzko, †B. Niggemann, ‡A. Arato, §J.A.Dias, || R. Heuschkel, ¶ S.Husby, # M.L. Mearin, ** A. papadopoulou, †† F.M. Reummele, †† A. Staiano, §§ M.G. Schappi ve || Y. Vandenplas

ÖZET

Amaçlar: Bu kılavuz, Avrupa'da şüpheli inek sütü proteini alerjisinin (CMPA) tanı ve tedavisi için öneriler sağlamaktadır. Tanısal bir algoritma ile birlikte pratik bir yaklaşım sunar ve CMPA ile ilgili olarak yeni yayınlanmış kanıta dayalı kılavuzlara dayanmaktadır.

Tanı: Öykü ve muayene ile CMPA'dan şüphe ediliyorsa, alerjiden sıkı bir şekilde kaçınma başlatılır. Belli koşullarda (ör, hızlı semptomlarla ilgili belirgin bir öykü, CMP-spesifik IgE için pozitif bir test ile birlikte yaşamı tehdit eden bir reaksiyon), tanı süt challenge olmaksızın konabilir. Diğer bütün koşullarda, CMPA tanısını doğrulamak veya dışlamak için tıbbi gözetim altında kontrollü bir gıda challenge (açık veya kör) gereklidir.

Tedavi: Anne sütü ile beslenen bebeklerde, anne sıkı bir inek sütü proteini içermeyen sıkı bir diyetle başlamalıdır. Onaylanmış CMPA'sı olan ve anne sütü ile beslenmeyen bebekler, uygun klinik çalışmalarda etkililiği kanıtlanmış olan kapsamlı şekilde hidrolize edilmiş protein bazlı bir mama ile beslenmelidir; amino asid bazlı mamalar belli durumlar için saklanır. Soya protein maması tolere edilebiliyorsa, 6 aydan sonra bir seçenektir. İnek sütü proteininin dışlanması gereken bütün yaş gruplarında, beslenme danışmanlığı ve büyümenin düzenli takibi zorunludur.

Tekrar değerlendirme: Hastalar, 6-12 ayda bir, inek sütü proteinine tolerans geliştirip geliştirmediklerini değerlendirmek üzere değerlendirilmelidir. Bu, 3 yaşına gelindiğinde hastaların >%75'inde ve 6 yaşına gelindiğinde hastaların >%90'ında gerçekleştirilir. Uygunsuz veya aşırı derecede uzun diyet eliminasyonlarından kaçınılmalıdır. Bu tür kısıtlamalar, hem çocuk, hem de ailenin yaşam kalitesini bozabilir, uygun olmayan büyümeye neden olabilir ve gereksiz sağlık bakım maliyetlerine neden olabilir.

Besin alerjisi, artan bir sağlık bakım sorunudur. Besin alerjisi, belli bir besine maruziyeti takiben tekrarlayıcı bir şekilde ortaya çıkan spesifik bir immün yanıtta kaynaklanan olumsuz bir sağlık etkisi olarak tanımlanır (1). İmmün reaksiyon immünoglobulin (Ig)E bağımlı olabilir, IgE bağımlı olmayabilir veya karışık olabilir. İnek sütün proteini (CMP), sütün çocukları ve 3 yaşından küçük çocuklarda önde gelen besin alerjisi nedenidir (2,3). Ancak, tek başına gastrointestinal sistem belirtileri ile birlikte CMP alerjisi (CMPA) tanısı bütün yaş gruplarında konabilir (4,5). CMPA'nın gastrointestinal belirtileri nonspesifiktir. Sütün çocuklarında, öykü ve fizik muayene, gastroözofageal reflü hastalığı (GERD) ve CMPA arasında ayırım yapamayabilir. Daha büyük olan küçük bir çocuk grubunda, CMPA GERD semptomları ile prezente olabilir (5), ama dispepsi veya karın ağrısı ile de prezente olabilir ve bu nedenle, fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar veya laktöz intoleransı ile kolaylıkla karışabilir. Bu nedenle, hasta ve aile üzerindeki yükü en aza indirirken doğru tanıyı koymak için challenge kullanılır.

Gıda challenge prosedürleri gibi uygun tanısal testler olmadığı zaman hem aşırı fazla tanı, hem de aşırı az tanı riski yüksektir (6) ve bu nedenle aşırı veya eksik tedavi riski yüksektir. Doğru tanı, etkilenen bebeklere uygun diyetin verilmesini sağlar ve böylece normal büyüme ve gelişmeyi destekler. Bunun tersine, endikasyon olmadan veya çocuk tolerans geliştirmişken devam edilen bir diyet büyüme ve hem çocuğun, hem de ailenin yaşam kalitesini bozabilir ve anlamlı derecede gereksiz sağlık bakım maliyetlerine neden olur. Bu nedenle, anne babalara çocukları için doğru eylem seyri ile ilgili tavsiyelerde bulunurken bariz, kanıta dayalı kılavuzluğun mevcut olması herkesin yararınadır.

Son birkaç yılda, CMPA tanı ve tedavisi ile ilgili bazı ulusal ve uluslararası konsensus makaleleri ve kanıta dayalı kılavuzlar yayınlanmıştır (7-13). Bazıları şüpheli IgE bağımlı CMPA ile ilgili öneriler vermektedir (9). Ancak, klinik pratikte, tek başına öykü ve fizik muayeneye dayalı olarak IgE ve non-IgE bağımlı CMPA arasında ayırım yapmak mümkün değildir. Rastlantısal seçilmiş hasta gruplarında yapılan bazı çalışmalar, CMPA'sı olan bebeklerin (çift-kör, plasebo kontrollü gıda challenge (DBPCFC) ile kanıtlanmış) büyük bir bölümünde CMP-spesifik IgE'nin negatif olduğunu göstermiştir (6,14). Ancak, bu çocuklardan bazıları zaman içinde IgE pozitif olurlar (15). Non-IgE bağımlı CMPA daha çok gastrointestinal belirtileri olan sütün çocukları ve çocuklarda ortaya çıktığı için ek kılavuzluk gereklidir.

Bu makale, ön planda gastrointestinal semptomları olan çocukların tedavisi için pratik bir yaklaşım sağlamaktadır. Özellikle gastrointestinal belirtiler ve tanısal araçların rolü ve bu durumlarda uygulanan eliminasyon/challenge yöntemleri üzerinde durulmuştur. Gastrointestinal sistemde belirtilerle birlikte CMPA'nin nonspesifik semptomları nedeni ile belirti ve bulguların tanınması ile ilgili farkındalığa gerek vardır. Öneriler ve algoritma, yeni yayınlanmış literatür ve kılavuzlardan kaynaklanmaktadır (7,9,10), ancak çoğu ifade ve öneri için kanıt kalitesi düşüktür ve uzman görüşünün katkısı önemlidir (1). Önerilen algoritma, tanısal süresi basitleştirmeye ve düzene koymaya çalışır.

EPİDEMİYOLOJİ

Süt çocukları ve çocuklarda CMPA prevalansı, EuroPrevall programının bir parçası olarak bir meta-analizde bildirilmiştir (16). Bu makale, değerlendirme tipi ve yaş sınıflandırmasından bağımsız olarak yayınlanmış çalışmalar arasında belirgin bir heterojenlik bildirmiştir (3). Tavuk yumurtası proteini ile birlikte inek sütü proteini (CMP), süt çocukları ve küçük çocuklarda temel besin alerjisi tetikleyicileridir (2,3). Anne babalar, çocuklarındaki inek sütü proteini alerjisini oral besin challenge testi ile kanıtlanabilen sıklığa göre çok daha sık algırlar. Ancak, gerçek CPMA yaşamın ilk yılında pik yapıyor görünmektedir (süt çocuğu popülasyonunda prevalans yaklaşık olarak %2-3'tür) (2,3,17). Bu prevalans daha sonra 6 yaş ve üzerindeki çocuklarda <%1'e düşer (18). Sadece anne sütü ile beslenen az sayıda bebek de insan sütüne inek sütü proteini transferi vasıtası ile klinik olarak anlamlı CMPA geliştirebilir (19).

KLİNİK PREZENTASYON

CMPA, süt çocuklarında değişik derecelerde ve çok farklı bir yelpazede semptomlar oluşturabilir. "Hızlı" (erken) reaksiyonlar ve "gecikmiş" geç reaksiyonlar arasında ayırım yapmak yararlıdır. Hızlı reaksiyonlar, alerjen alındıktan sonra dakikalardan 2 saate kadar değişen bir süre içinde ortaya çıkar ve bunların IgE bağımlı olma olasılığı daha yüksektir. Buna karşılık, gecikmiş reaksiyonlar alerjen alındıktan sonra 48 saate kadar ve hatta 1 haftaya kadar belirti verebilir. İkincisi non-IGE bağımlı immün mekanizmaları da içerebilir. Aynı alerjene karşı hızlı ve gecikmiş reaksiyonların kombinasyonları aynı hastada ortaya çıkabilir. Alerjik olmayan reaksiyonların (toksik, farmakolojik) CMPA'yı taklit edebileceğini

unutmamak önemlidir. CMPA ile ilişkili belirti ve bulgular çok farklı organ sistemlerini içerebilir (çoğunlukla cilt ve gastrointestinal sistem ve solunum yolları) (Tablo 1). ≥ 2 sistemin tutulumu, CMPA olasılığını artırırken, bazı semptomların CMP-spesifik IgE testi pozitif olan çocuklarda bulunma olasılığı daha yüksektir (ör, anjiyoödem, atopik egzema). Ancak, geniş bir çakışma söz konusudur. Özellikle gastrointestinal belirtileri olan çocuklar olmak üzere CMP IgE pozitif ve IgE negatif hastalarda aynı semptomlar ortaya çıkabilir (ör, alerjik proktitis veya proktokolitis) (20).

Sindirim sistemindeki klinik belirti ve bulgular enflamasyona, dismotiliteye ve her ikisinin birlikte bulunmasına bağlı olabilir. CMPA bulguları oldukça değişkendir, ama çoğu zaman non-spesifiktir ve oral ve perioral şişlik, disfaji ve gıda sıkışmasını (bozuk özofageal motilite) (21); kusma, regürjitasyon, dispepsi, erken doyma, anoreksi ve gıda reddini (gecikmiş mide boşalması) (5) ve diyare (malabsorpsiyonla veya enteropatiye bağlı protein kaybı ile birlikte veya tek başına), rektal kanama (22), gelişme geriliği, karın ağrısı, ciddi kolik (23) ve sıklıkla perianal bozukluklarla birlikte inatçı kabızlığı (24) içerir. Kronik demir eksikliği anemisi, süt çocukları ve çocuklarda, CMPA'nın tek bulgusu olabilir (25). Gelişme geriliği non-spesifiktir, ama büyümekte olan bir çocuk için ciddi sonuçları olabilir. CMP alınmasını takiben duyarlı çocuklarda, ölüme yol açan nadir anafilaktik şok vakaları bildirilmiştir (26). Metabolik asidozla birlikte ciddi şok benzeri reaksiyonlar non-IgE bağımlı bir bulgu olan "gıda proteini ile indüklenen enterokolit sendromu" için karakteristiktir (27).

CMPA'sı olan seçilmiş süt çocuklarında yapılan çalışmalar bunların yaklaşık olarak yarısında atopik egzema olduğunu ve %25-50'sinde bir miktar gastrointestinal sistem tutulumu olduğunu göstermektedir (14). Buna karşılık, diğer klinik bulgular daha az sık görülür (17). Emzirme vasıtası ile inek sütü alerjenlerine karşı duyarlılaşma, primer olarak atopik egzemanın alevlenmesi ve/veya alerjik proktokolitis olarak ortaya çıkar (28). CMPA'nın tek bulgusu olarak GERD ile ilgili veriler, buna sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde güvenli bir şekilde CMPA olarak tanı koyabilmek için yetersizdir.

TANISAL PROSEDÜRLER

Birinci adım, ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayenedir. Bir süt çocuğu veya çocukta Tablo 1'de sıralanmış olan özelliklerden herhangi birisi ortaya çıkarsa ve başka bir nedenle açıklanamazsa, CMPA potansiyel bir tanı olarak düşünülebilir. Şüpheli CMPA olan çoğu

vakada, tanının alerjen eliminasyonu ve challenge prosedürü ile doğrulanması veya dışlanması gereklidir. Semptomlara, öyküye ve çocuğun yaşına göre bu açık, tek veya çift-kör bir challenge testi şeklinde uygulanabilir. Ancak, CMPA olasılığının çok yüksek olması veya alerjen challenge prosedürün çok riskli olması (ör, duyarlı bir çocukta anafilaksi öyküsü) nedeni ile challenge prosedürünün gerçekleştirilmeyebileceği koşullar söz konusu olabilir (Şekil 1).

Spesifik IgE'nin Belirlenmesi ve Cilt Prick Testi

Klinik uygulamada, kan örneğinde spesifik IgE'nin belirlenmesi ve cilt prick testi (SPT) her yaşta yararlı tanısal testlerdir, ama tanısal incelemeler için 2 testin kombinasyonu gerekli değildir (1). CMP-spesifik IgE varlığı ve/veya inek sütüne karşı pozitif bir SPT, CMP'ye duyarlılığı ve devam eden IgE bağımlı immünolojik bir süreci gösterir. Ancak, bu sonuçlar, tıbbi öykü ve gıda challenge prosedürü bağlamında yorumlanmalıdır. CMPA testi için kullanılan ticari ekstratlar, inek sütüne göre daha az güvenilirlerdir (29). Bu testlerin her ikisinin de sonuçlarının kantifikasyonu, daha ileri bir reaksiyonun olasılığının öngörülmesini sağlar ve prognostik amaçlar için yararlıdır (30). Antikor titresini ne kadar yüksekse ve SPT reaksiyonunun çapı ne kadar büyükse, CMP'ye karşı bir reaksiyon gelişme olasılığı (31-33) ve alerjinin devam etme olasılığı (30) o kadar yüksektir. Ancak, CMP'ye karşı olumsuz bir reaksiyonu doğrulamak için vakaların çoğunda bir oral challenge testi gereklidir. CMPA'nın gastrointestinal bulgularına sahip olan çocuklarda, cilt bulguları olan çocuklarla karşılaştırıldığında, negatif spesifik IgE test sonuçları olma olasılığı daha yüksektir, ama negatif bir test sonucu CMPA'yı dışlamaz (6,14). Tanı esnasında spesifik IgE için pozitif bir test, negatif testleri olan çocuklarla karşılaştırıldığında, daha uzun bir intolerans dönemini öngörür (18,34,35).

Atopi Yama Testi, Total IgE ve İntradermal Testler

CMP-spesifik IgE'si negatif olan çocuklarda atopi yama testinin gelecekte bir rolü olabilir (36-38), ama antijenin hazırlanması ve uygulanması ile ilgili standardizasyon üzerinde fikir birliği yoktur. Ayrıca, testin okunması zordur ve subjektiftir. Bu nedenle, günümüzde atopi yama testi önerilemez (1).

CMPA'nın tanısasal testlerinde, ne total IgE'nin belirlenmesi, ne de spesifik IgE/total IgE oranının belirlenmesi, tek başına spesifik IgE'ye göre bir yarar sunmamaktadır (39). İntradermal testler uygulanmamalıdır, çünkü yüksek düzeyde duyarlı kişilerde sistemik alerjik reaksiyon riski taşır (1).

Spesifik IgG Antikorları ve Diğer Standadize Edilmemiş veya Kanıtlanmamış Testler ve Prosedürler

CMP'ye karşı IgG antikorları veya IgG alt sınıf antikorlarının belirlenmesinin, CMPA tanısında rolü yoktur (40) ve bu nedenle önerilmez (1). Bazofil/histamin salınması/aktivasyonu, lenfosit stimülasyonu, mediatör salınması testi ve endoskopik alerjen provokasyonu gibi diğer testler, araştırma protokollerinde kullanılır, ama klinik uygulamada kullanılmaz. ABD kılavuzları ile uyumlu olarak (7), CMPA tanısı için fasiyal termografi ve mide suyu analizini önermemekteyiz. Ayrıca, saç analizi, uygulamalı kineziyoloji, provokasyon nötralizasyonu, sitotoksisite testi ve elektrodermal test CMPA tanısı için kullanılmamalıdır.

Endoskopi ve Histoloji

Başka şekilde açıklanamayan anlamlı ve inatçı gastrointestinal semptomlar, gelişme geriliği veya demir eksikliği anemisi olan hastalarda, çoklu biyopsilerle birlikte üst ve/veya alt endoskopiler uygundur. Ancak, mukozal atrofi veya eozinofilik infiltrasyonlar gibi makroskopik lezyonlar ve histolojik bulgular CMPA için ne duyarlı, ne de özgüdür (41) ve bunlar tıbbi öykü ve oral challenge testleri bağlamında yorumlanmalıdır. Bu prosedürlerin tanısasal verimi, CMPA dışındaki tanıları saptamak açısından daha yüksektir.

CMP'nin Tanısasal Eliminasyonu

Semptomlar anlamlı ise ve CMPA olasılığı varsa, spesifik IgE sonucu negatif olsa bile sınırlı bir süre için CMP'nin tanısasal eliminasyonu başlatılmalıdır (süt çocuğu/çocuğun diyetinde veya anne sütü alıyorsa annenin diyetinde). Tanısasal eliminasyon diyetinin süresi bulgulara bağlıdır ve mümkün olduğu kadar kısa tutulmalıdır. Ancak, bu süre, klinik semptomların

düzelip düzelmediğini veya stabil duruma gelip gelmediğini belirlemek için yeterince uzun olmalıdır. Hızlı klinik reaksiyonları (2 saat içinde anjiyoödem, kusma, egzemanın alevlenmesi) olan çocuklarda bu süre 3 gün ile 5 gün arasında değişir. Gecikmiş klinik reaksiyonları (egzamanın alevlenmesi, rektal kanama) çocuklarda ise 1 ile 2 hafta arasında değişir. Gastrointestinal reaksiyonları olan hastalarda (kronik diyare, büyümede duraklama), yanıtı değerlendirmek için CMP'siz diyetin 2-4 hafta sürdürülmesi gerekebilir. Bu süreler içinde semptomlarda düzelme olmazsa, CMPA olasılığı düşüktür. Ancak, istisnalar olabilir. Hidrolize mama veya soya içeren mama kullanan ve düzelme saptanmayan önemli gastrointestinal semptomları olan süt çocukları, CMPA dışlanmadan önce amino asid bazlı bir mama (AAF) ile bir süre daha gözlemlenebilir. Bu durum, özellikle multipl duyarlılığı olan hastalar için geçerlidir (42,43). Klinik semptomlar AAF ile tanısal eliminasyon diyeti ile düzelmeyorsa, semptomların CMP'e bağlı olma olasılığı çok düşüktür. Bu nedenle, tanısal amaçla terapötik bir mamanın daha uzun süre kullanılması için endikasyon yoktur.

Anne sütü ile beslenen bebekler

Anneler kendi diyetlerinde bütün süt ve süt ürünlerinden kaçınarak emzirmeye devam etmeye teşvik edilmelidir. Bunun için gizli CMP kaynaklarını tamamen dışlamak üzere genellikle nitelikli diyet danışmanlığı gereklidir. Bebek herhangi bir tamamlayıcı besin veya ilaç alıyorsa, bunlar CMP içermemelidir. Öykü hızlı bir reaksiyona işaret ediyorsa, annenin eliminasyon diyeti sadece 3-6 gün sürdürülmelidir. Gecikmiş reaksiyonlardan şüphe ediliyorsa; alerjik proktokolitis), diyet 14 güne kadar uzatılmalıdır. Düzelme yoksa, CMPA dışındaki tanılarının semptomların nedeni olma olasılığı yüksektir ve çocuk daha ileri düzeyde değerlendirilmelidir. Semptomlar düzelirse, CMP annenin diyetine tekrar eklenebilir. Bu challenge pozitif sonuç verirse ve anne CMP'siz diyetle devam ederken emzirmeye devam etmeyi istiyorsa, nütrisyonel gereksinimlerini garanti etmek üzere kalsiyum takviyeleri (gün içinde dağıtılacak şekilde 1000 mg/gün) ve diyet danışmanlığı almalıdır (44). Anne sütü ile beslenen bazı bebeklerde, CMP dışındaki proteinler (ör: soya, yumurta) alerjik reaksiyonlara neden olabilir (45). Bebeğin sağlığı açısından annenin eliminasyon diyetinin değerli bir faydası varsa, anne kendi diyetinden etken gıdaları elimine ederken emzirmeye devam etmesi için teşvik edilmeli ve desteklenmelidir.

Ciddi semptomları olan ve anne sütü ile beslenen bebeklerde (ör: ciddi atopik egzema veya büyümede duraklama ve/veya hipoproteinemi ve/veya ciddi anemi ile komplike olan alerjik

enterokolit, bebek birkaç günden maksimum 2 haftaya kadar değişen bir süre içinde terapötik bir mama ile beslenebilir (45). Sadece anne sütü ile beslenen bu çok hasta bebeklerde, kanıta dayalı olmasa bile tanısal eliminasyon için AAF'nin kullanılması birçok ülkede sık görülen bir uygulamadır. Bu yaklaşım, anne CMP'siz diyetle geçiş yaparken emzirdiği esnada çocuğun durumunu stabilize etmeyi hedefler. Annede sıkı bir CMP'siz diyet uygulanmasına rağmen emzirme ile birlikte semptomların tekrarladığı vakalarda, diğer yüksek derecede alerjen gıdaların annenin diyetinden çıkarılması veya emzirmenin kesilerek terapötik mamanın başlanması önerilir (46,47).

Anne sütü ile beslenmeyen bebekler

Anne sütü ile beslenmeyen bebeklerde, inek sütü bazlı mamadan ve CMP içeren ek gıdalardan veya diğer modifiye hayvan sütü proteinlerinden (ör: keçi sütü, koyun sütü) kesinlikle kaçınılmalıdır (48,49). Anne sütü ile beslenen bir bebekte, inek sütü bazlı mama ilk verildiğinde semptomlara neden oluyorsa, anne diyetinde herhangi bir eliminasyon yapılmaksızın bebek sadece anne sütü ile beslenmeye geri döndürülmelidir. Mama ile beslenen bebeklerde eliminasyon diyeti genellikle CMPA olan bebeklerde etkililiği kanıtlanmış olan ileri derecede hidrolize bebek maması (eHF) ile başlatılır (9,48). Çok ciddi veya yaşamı tehdit eden semptomları olan bebeklerde, birinci seçenek olarak AAF düşünülebilir. eHF'nin acı tadını kabul etmeyen 6 aydan büyük bebeklerde veya eHF'nin daha yüksek olan maliyetinin kısıtlayıcı bir faktör olduğu durumlarda, soya proteinine karşı tolerans oluşmuşsa, soya proteini bazlı mama bir seçenek olabilir. 2 hafta içinde düzelme olmazsa, eHF içinde bulunan geri kalan peptidlere karşı bir alerjik reaksiyon düşünölmelidir (özellikle çok sayıda gıdaya karşı duyarlılığı olan bebeklerde) (43,42). Bu vakalarda, semptomların nedeni olarak CMPA dışlanmadan önce bir AAF denenmelidir.

CMPA olan bebeklerin laktozdaki rezidüel protein kalıntılarına karşı reaksiyon verebileceği konusunda daha önceki endişeler sıklıkla hem laktoz, hem de CMP'den tamamen kaçınma ile sonuçlanmıştır. CMPA'da laktoza karşı advers reaksiyonlar literatür tarafından desteklenmemiştir ve CMPA'da laktozdan tamamen kaçınma artık gerekli değildir. Günümüzde pürifiye laktoz içeren eHF'ler mevcuttur ve CMPA tedavisinde güvenli ve etkili oldukları saptanmıştır (50). Bu mamalar, 6 aydan büyük çocuklar için daha lezzetli olabilir. Ancak, diyare ile birlikte enteropatisi olan bebeklerde sekonder laktoz intoleransının da

beraber bulunması olasıdır ve bu nedenle bu vakalarda başlangıçta laktozsuz bir eHF gerekli olacaktır.

Yeni yürümeye başlayan çocuklar ve çocuklar

2 yaşından büyük çocuklarda, çoklu gıda alerjileri olmadığı sürece, CMP içermeyen katı gıdalar ve sıvılarla nütrisyonel olarak uygun bir eliminasyon diyeti sağlanabilir. CMP ile yüksek derecede çapraz reaktivite nedeni ile keçi ve koyun sütünden kesinlikle kaçınılmalıdır (49). Gizli alerjenlerden kaçınmak için pediatrik beslenme konusunda deneyimli bir diyetisyenden danışmanlık alınması kuvvetle tavsiye edilir. Yüksek derecede atopik çocuklarda veya sindirim sisteminin eozinofilik bozukluklarında, multipl gıda alerjilerinden şüphe ediliyorsa, CMP ile oral challenge uygulanmadan önce semptomların düzelmesini sağlamak üzere sadece bir AAF ile beslenme düşünülmelidir.

CMP ile Oral Gıda Challenge Uygulaması

Açık ve Kör Challenge Uygulamaları

Tanısal eliminasyon ile anlamlı düzelme gösterildikten sonra CMPA tanısı, tıbbi gözetim altında uygulanacak standardize bir oral challenge testi ile doğrulanmalıdır istisnalar aşağıda tarif edilmiştir. Challenge testleri ayaktan veya hastaneye yatış yapılarak uygulanabilir. Böylece herhangi bir belirti veya bulgu ve semptomları uyaran süt miktarı belgelenmiş olur ve gerektiğinde semptomatik tedavi uygulanır. DBPCFC referans standarttır ve CMPA tanısı için en spesifik testtir. Ancak, test zaman alıcıdır ve pahalıdır. Bu nedenle, açık bir challenge testi genellikle ilk adımdır (özellikle öykü reaksiyon olasılığının düşük olduğuna işaret ediyorsa). 2 hafta süre ile düzenli olarak inek sütü ile beslenme herhangi bir semptom gelişmesine yol açmıyorsa, CMPA dışlanabilir. Açık bir challenge testinden sonra semptomlar ortaya çıkıyorsa, belirsiz veya şüpheli semptomların varlığında ve orta-ciddi egzema vakalarında DBPCFC önerilir. Böylece, gözlemcinin hasta, bakım sağlayıcı ve doktor yanlılığını en az düzeye indirmesi sağlanır. Açık challenge testi objektif semptomların gelişmesine neden oluyorsa (tekrarlayan kusma, bronşiyel obstrüksiyon, ürtiker) ve bu semptomlar tıbbi öykü ile korelasyon gösteriyorsa ve pozitif spesifik IgE testi ile destekleniyorsa, DBPCFC yapılmayabilir.

Süt Türü ve Doz

Yaşamın ilk yılında, challenge testi inek sütü bazlı bebek maması ile uygulanmalıdır. 12 aydan sonra taze pastörize inek sütü kullanılabilir. Primer laktoz intoleransına bağlı yanlış pozitif bir challenge testini dışlamak için 3 yaşından büyük çocuklarda, challenge yöntemi laktozsuz CMP içeren sütle uygulanabilir. Oral süt challenge testi esnasında başlangıç dozu, bir reaksiyonu uyarabilecek dozdan daha düşük olmalıdır ve daha sonra adım adım 100 mL'e yükseltilebilir (ör: gecikmiş reaksiyonu olan çocuklarda, 1, 3.0, 10.0, 30.0 ve 100 mL'lik aşamalı dozlar 30 dakikalık aralıklarla verilebilir (51,52)). Ciddi reaksiyonlar bekleniyorsa, challenge testi minimal hacimlerle başlatılmalıdır (ör: 0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10.0, 30.0 ve 100 mL'lik aşamalı dozlar 30 dakikalık aralıklarla verilebilir). Reaksiyon ortaya çıkmazsa, süte evde en az 2 hafta süre ile her gün en az 200 mL/gün devam edilmelidir. Geç reaksiyonları belgelemek üzere ebeveynlerle telefonla iletişime geçilmelidir.

Hastanede yatan hastalar ve poliklinik hastaları için test koşulları

Oral challenge testleri uygulanırken aşağıdaki koşullar zorunludur:

1. Hasta tıbbi gözetim altında olmalıdır.
2. Ciddi anafilaksi her zaman etkili bir şekilde tedavi edilebilmelidir.
3. Maksimum dozu takiben hastalar en az 2 saat süre ile gözlenmelidir (herhangi bir klinik reaksiyon varsa, tıbbi gözetim uygun şekilde sürdürülmelidir).
4. Bebekler, sadece son öğünlerinden 2-3 saat sonra test edilmelidir (test tok karnına veya gece boyunca aç kaldıktan sonra yapılmamalıdır), çünkü ilk titrasyon adımlarında sadece küçük miktarlarda süt verildiğinden dolayı sıkıntı olabilir.
5. Damar yolu açılması sadece seçilmiş vakalarda gerekli olur, ama ciddi veya sistemik bir reaksiyon olası ise damar yolu mutlaka açılmalıdır.

Aşağıdaki durumlarda challenge testleri tercihen hastane ortamında uygulanmalıdır:

1. Hızlı alerjik reaksiyon öyküsü (9)
2. Öngörülemeyen reaksiyon (ör: inek sütüne hiç maruz kalmamış olan veya uzun süre inek sütü verilmemiş olan ve pozitif spesifik IgE'si olan bebekler)
3. Ciddi atopik egzama (reaksiyonun doğru şekilde değerlendirilmesinde zorluk nedeni ile)

Atopik egzeması olan hastalar

Challenge testi öncesinde ve sonrasında ve 24 ve 48 saat sonra cildin durumu belgelenmeli ve ciddiyete göre derecelendirilmelidir (ör: SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) vasıtası ile) (53). Sonuçlar açık bir şekilde yorumlanamıyorsa, daha ileri doğrulama için süt çocukluğu döneminde bile plasebo-kontrollü bir challenge testi uygulanmalıdır.

Diyaresi olan hastalar

CMPA klinik olarak diyare ile bulgu gösteriyorsa, dışkı sıklığı ve kıvamı belgelenmelidir (bebeklerde dışkı formu skalası ile) (54). Challenge (açık ve/veya DBPC) esnasında önemli derecede diyare tekrar ortaya çıkarsa, CMPA tanısı doğrulanır ve terapötik bir mama önerilebilir. Tekrarlayan semptomlar yoksa, çocuk eski mamasını almaya devam etmelidir.

KLİNİK UYGULAMAYA NASIL DEVAM EDİLİR

Hastalar ve ailelerinin yükünü en aza indirmek üzere ve maliyeti azaltmak üzere, yanlış pozitif tanı riskini artırmaksızın belli vakalarda oral challenge yöntemi uygulanmayabilir. Bu nedenle, tanısız incelemeler, dikkatli bir anamnez ve fizik muayeneye bağlıdır (Şekil 1.)

Hızlı Semptomlar ve/veya Ciddi Reaksiyonlarla ilgili Belirgin Pozitif Öyküsü Olan Hastalar

Bariz olarak süt ürünleri alımı öyküsü sonrasında cilt (akut ürtiker, anjiyoödem) ve solunum sistemi (stridor, wheezing) ile ilgili akut ve objektif semptomlar varsa veya sistemik reaksiyonlar (anafilaksi) hemen veya 2 saat içinde ortaya çıkarsa, CMP'nin mutlaka dışlanması gerekir. CMP'ye karşı spesifik IgE testi veya doğal inek sütü veya tam-protein mama ile SPT (cilt prick testi) uygulanmalıdır. Spesifik IgE testi pozitifse, CMPA'nın büyük olasılıkla bulunduğu varsayılabilir. Bu durumda, oral challenge testi yapılmayabilir (Şekil 1). Oral gıda challenge testi uygulanmadan önce çocuğa en az 1 yıl süre ile sıkı bir CMP'siz diyet verilmelidir (9). Oral challenge testi uygulanmadan önce hasta yeterli acil müdahale olanağı bulunan bir hastanede bir uzman tarafından değerlendirilmelidir. Hızlı semptomlar barizse, ama inek sütüne karşı spesifik IgE negatifse, oral challenge testi sıkı tıbbi gözetim altında hastanede uygulanmalıdır.

Bariz veya Ciddi Reaksiyonu Olmayan Hastalar

Bu yaklaşım gastrointestinal semptomları olan çocuklar, inek sütüne maruziyet sonrasında atopik egzema alevlenmesi olan çocuklar ve düşük veya orta derece CMPA şüphesi olan çocuklar için geçerlidir. Atopik egzeması olan birçok çocuk klinik olarak önemsiz IgE duyarlılaşması gösterdiği için bu çocuklarda CMPA tanısı bir eliminasyon diyeti ve bunu takiben oral challenge testi ile doğrulanmalıdır (Şekil 1).

Düşük CMPA riski ile birlikte olan veya CMPA'ya bağlı non-IgE bağımlı immün yanıt olasılığının yüksek olması ile birlikte nonspesifik semptomların bulunduğu vakarda (sık regürjitasyon, kabızlık, kanlı dışkı), CMPA için alerji testlerinin, primer tanısal incelemeler açısından maliyet yararlılığı yoktur (22,24,55,56). Ancak, tanısal alerjen eliminasyonu etkili olursa ve daha sonra yapılan CMP challenge testi pozitifse, daha sonraki challenge testleri için hızlı reaksiyon riskini değerlendirmek ve tolerans gelişimi için bir prognoz sunmak üzere bir alerji testi uygulanabilir. Oral challenge testi pozitifse, ama spesifik IgE negatifse, reaksiyon muhtemelen non-IGE bağımlı alerjidir. Bu durum özellikle sıklıkla izole gastrointestinal semptomların varlığında geçerlidir. Ancak, yanlış negatif spesifik IgE testi veya primer veya sekonder laktaz eksikliği gibi inek sütüne karşı non-immün bağımlı intolerans da düşünülmelidir.

TEDAVİ

CMP'den sıkı bir şekilde kaçınmak günümüzde CMPA tedavisinde en güvenli stratejidir. CMPA olan bir çocukta beslenme gereksinimlerini karşılamak için herhangi bir mamanın gerekli olup olmadığı ve seçilecek en iyi mama daha çok hastanın yaşına ve diğer gıda alerjilerinin varlığına bağlıdır. Geçici veya kalıcı CMPA'sı olan daha büyük çocuklarda, oral immünoterapi veya sublingual immünoterapi gibi farklı immünoterapi türleri denenmiştir ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (57-59). 2 yaşın üzerinde bir grup çocuk tarafından tolere edilen ileri derecede ısıtılmış (pişmiş) CMP içeren ürünlerin verilmesinin (60) tolerans indüksiyonunu hızlandırıp hızlandırmadığı konusu büyük klinik çalışmalarda araştırılmaktadır (59).

12 aylığa kadar olan bebekler

CMPA tanısı doğrulanırsa, terapötik bir mama kullanılarak bebek en az 6 ay veya 9-12 aylığa kadar eliminasyon diyetinde tutulmalıdır. Ciddi hızlı IgE bağımlı reaksiyonları olan bebekler/çocuklar, spesifik IgE için tekrar test yapılmasını takiben tekrar inek sütü verilmeden önce 12 ay hatta 18 ay süre ile eliminasyon diyetine devam edebilir. Mama seçimini belirleyen faktörler rezidüel alerjik potansiyel, mama bileşimi, maliyetler, erişebilirlik, bebeğin kabulü ve mamanın etkililiğini gösteren klinik verilerin varlığıdır. Etkinliği kanıtlanmış eHF veya AAF mama ile tedavi edilen bebeklerin büyüme ve gelişmesi normal olmalıdır. Ne yazık ki, Avrupa'da güncel olarak bulunan eHF ile ilgili olarak yeterli sayıda çocukta bilimsel olarak güvenilir az sayıda çalışma yapılmıştır (61). Ayrıca, tolerans gelişmesinin mama seçiminden (AAF'e karşı eHF) etkilenip etkilenmediğini belirlemek için yeterli güce sahip iyi uygulanmış randomize kontrollü çalışmalar gereklidir.

CMP Bazlı eHF

CMPA olan bebek ve çocukların büyük çoğunluğu nitrojen kaynağı olarak whey veya kazein içeren ileri derecede hidrolize bir mamayı tolere ederler. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ileri derecede hidrolize mamayı sadece moleküler ağırlığı <3000 Da olan peptidleri içeren mama olarak tarif etmesine rağmen (62), bu eşik değerinin CMPA'sı olan bebek ve çocuklarda alerjik reaksiyonların önlenmesini garanti edeceğine dair yeterli kanıt yoktur. Uygun prelinik testlere ek olarak terapötik mamaların, klinik çalışmalarda onaylanmış inek sütü proteini alerjisi olan bebek ve çocukların %90'ında alerjik reaksiyon uyarmadıkları %95 güvenlik aralığında gösterilmelidir (63). Ancak, bu sadece bazı eHF mamalar için gösterilmiştir (61).

AAF

Tek nitrojen kaynağı olarak serbest amino asitleri içeren mamalar, eHF'ye reaksiyon gösteren bebeklerde en iyi seçenektir. Riskin CMPA'sı olan bebeklerde <%10 olduğu hesaplanmıştır, ama ciddi enteropati veya multipl gıda alerjileri varlığında daha yüksek olabilir (42,43). Bu nedenle, ciddi anafilaktik reaksiyonları ve ciddi enteropatisi (hipoproteinemi ve büyümede duraklama ile ortaya çıkar) olan bebeklerde kısıtlı kanıt olmasına rağmen, AAF birinci seçenek tedavi olarak düşünülebilir (64).

Pirinç proteini bazlı kısmi veya ileri derecede hidrolize mamalar da, CMPA olan bebeklerde güvenli ve etkili oldukları kanıtlanmış olduğu sürece bir seçenektir (15,65). Pirinç bazlı mamalara karşı alerjik reaksiyonlar (duyarlılık değil) ile ilgili kısa ve uzun vadeli veriler kısıtlı olduğu için hidrolize pirinç mamasının seçilmiş bebeklerde (CMP bazlı eHF'yi reddeden veya tolere edemeyen) veya vejeteryan ailelerde düşünülebileceğini tavsiye eden güncel kılavuzları desteklemekteyiz (9).

Soya proteini bazlı mamalar, CMPA olan bebeklerin büyük çoğunluğu tarafından tolere edilir, ama etkilenen bebeklerin %10-14'ü soya proteinine reaksiyon gösterir (6 aydan küçük bebeklerde daha yüksek oranlarda) (14,66). Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) (67) ve AAP (68) sağlıklı bebeklerde inek sütü bazlı mamaların soya mamalarına tercih edilmesi gerektiğini ve soya proteini bazlı mamaların yaşamın ilk 6 ayında genellikle kullanılmaması gerektiğini bildirmektedir. Soya mamalarının nütrisyonel dezavantajları vardır, çünkü fitat içerikleri nedeni ile mineral ve eser elementlerin emilimleri daha düşük olabilir (69) ve önemli miktarlarda izoflavonlar içerirler. İzoflavonlar, zayıf östrojenik etkiye sahiptir ve bebeklerde yüksek serum konsantrasyonlarına yol açabilir (70,71). Sonuç olarak, CMPA'sı olan bebeklerin diyet tedavisinde, hem ESPGHAN, hem de AAP, eHF tolere edilemediği zaman, CMP bazlı eHF veya AAF'i soya proteinine tercih etmektedir (67,68). Ancak, 6 aydan büyük olan ve CMPA'sı olan bir bebekte, eHF çocuk tarafından kabul edilmiyorsa veya tolere edilmiyorsa, bu mamalar ebeveyn için çok pahalı ise veya güçlü ebeveyn tercihi söz konusu ise (vejeteryan diyet), soya maması düşünülebilir.

CMPA Olan Bebeklerde Güvenli Olmadığı Düşünülen veya Nutrisyonel Olarak Yetersiz Olduğu Düşünülen Vekil Mamalar

CMPA olan bebekler için CMP bazlı veya diğer memeli proteini bazlı kısmen hidrolize edilmiş mamalar CMPA'sı olan bebekler için önerilmez (48,49). Probiyotikler veya prebiyotiklerin CMPA tedavisinde rolü olduğuna dair kanıt yoktur (72). Alerjinin primer prevansiyonunda rolleri olabilmesine rağmen, bu konu bu makalenin odak noktası değildir.

Soya, pirinç, badem, hindistan cevizi veya cevizden yapılmış olan endüstriyel içecekler, yanlış şekilde "süt" olarak isimlendirilmektedir. Bunlar bebeklerin beslenme gereksinimlerini karşılamak açısından tamamen uygunsuzdur ve bu nedenle kullanılmamalıdır.

Sütten kesme besini

Kanıtlanmış CMPA'sı olan ve sadece anne sütü ile beslenen ve mama ile beslenen bebeklerde, gözetimli başarılı bir oral challenge testi tolerans geliştiğini gösterene kadar sütten kesme besini CMP'siz olmalıdır. Diğer ek gıdalar küçük miktarlarda teker teker vermeye başlanmalıdır (tercihen anne emzirmeye devam ederken başlanır, ama bebek 17 haftalık olmadan önce ek gıdalara başlanmamalıdır) (73,74). Yumurta, balık veya buğday gibi daha yüksek alerjik potansiyele sahip sütten kesme gıdalarının verilmesinin geciktirilmesinin, alerji prevansiyonu açısından kanıtlanmış etkililiği yoktur ve bunlardan herhangi birisine karşı kanıtlanmış alerji olmadığı sürece bunların verilmesini geciktirmekten kaçınılmalıdır (73).

12 aylıktan büyük çocuklar

12 aylıktan büyük olan CMPA'lı çocuklar için özel nutrisyonel tavsiyeler gereklidir. Eliminasyon diyetinde özellikle proteinler, kalsiyum, D vitamin, ve A vitamini olmak üzere besin maddelerinin yeterli olup olmadığını ve yaşa göre normal büyümeyi desteklemek üzere terapötik bir amam veya ilave besin gerekip gerekmediğini belirlemek için diyetetik değerlendirme gereklidir (75). Bu vakalarda, diyet pediatrik beslenme konusunda eğitimli uzman bir diyetisyen/pediatrist tarafından gözetilmelidir.

CMPA için birinci basamak tedavi CMP'nin yerine terapötik mama kullanılmasıdır (eHF, çapraz reaktivitesi olmayan ilişkisiz bir protein bazlı mama, ör. soya proteini bazlı mama veya

hiçbir seçenek tolere edilemiyorsa AAF). Çocuk yeterli mama tüketmiyorsa, kalsiyum ilavesi düşünölmelidir. Ancak, CMP ve soya proteini gibi multiple gıda alerjileri olan birçok hastada yaştan bağımsız olarak beslenme gereksinimlerini karşılamak üzere terapötik mama gereklidir.

TEKRAR DEĞERLENDİRME

Tekrar değerlendirme öncesinde optimal aralığı önermek için yeterli kanıt yoktur. Dışlama süresi yaşa, çocuğun semptomlarının ciddiyetine ve CMP için spesifik IgE pozitifliğine bağlıdır. Geleneksel olarak, gereksiz uzun bir süre boyunca kısıtlayıcı bir diyeti sürdürmekten kaçınmak için en az 3 aydan (spesifik IgE negatif, hafif semptomlar varsa) en az 12 aya (yüksek pozitif IgE testi veya ciddi reaksiyon varsa) kadar terapötik diyeti uyguladıktan sonra inek sütü ile challenge uygulanabilir (1). Bu tür kısıtlamalar, yetersiz büyüme ile sonuçlanabilir. Challenge pozitifse, eliminasyon diyeti 6-12 ay sürdürölür. Challenge negatifse, inek sütü çocuğun diyetine tamamen yeniden dahil edilir. Süt çocukluğu ve küçük çocukluk döneminde CMPA prognozu iyidir. Etkilenen çocukların yaklaşık olarak %50'si 1 yaşında tolerans geliştirmiş olur, >%75'i 3 yaşında tolerans geliştirmiş olur ve >%90'ı 6 yaşında tolerans geliştirmiş olur (18).

SONUÇ YORUMLARI

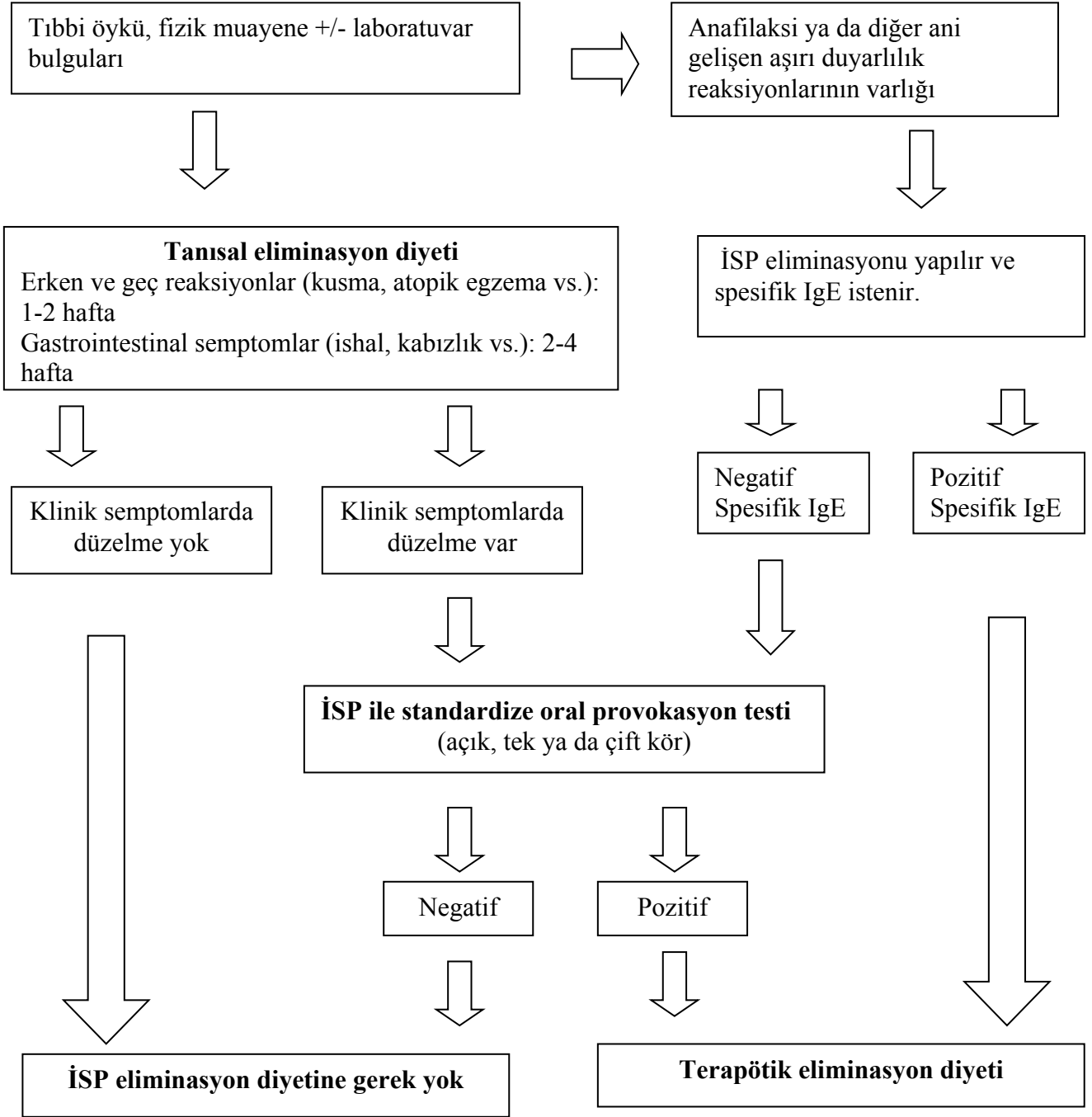
CMPA sık görülür ve sıklıkla uygun şekilde tanı konmaz. Yanlış tanıyı en aza indirmek için sıkı tanısal kriterler uygulanmalıdır. Güvenilir objektif tanısal araçlar bulunmadığı için doğru CMPA tanısı için 4 hafta içinde CMP eliminasyonu ve challenge uygulanması ile birlikte klinik değerlendirme esastır. Gereksiz diyet kısıtlamalarını uzatmamak için gözetimli CMP challenge uygulamaları gereklidir, ancak tekrar değerlendirme için optimal aralık klinik duruma bağlıdır. Tolerans indüksiyonunu daha iyi anlamak için daha ileri araştırmalar gereklidir. Bu bilgiler, CMPA'sı olan bir alt grupta mama seçimini ve potansiyel müdahaleyi etkileyebilir.

Tablo 1. CMPA ile ilişkili bazı belirti ve bulgular

	Süt çocukları ve yeni yürümeye başlayan çocuklar	Daha büyük çocuklar	Hızlı reaksiyon (CMP aldıktan sonra dakikalar-2 saat içinde)
Sindirim sistemi	Disfaji Sık regürjitasyon Kolik, karın ağrısı Kusma Anoreksi, beslenmeyi reddetmek Diyare±intestinal protein veya kan kaybı Konstipasyon±perianal döküntü Gelişme geriliği Gizli kan kaybı Demir eksikliği anemisi	Disfaji Gıda sıkışması Regürjitasyon Dispepsi Bulantı, kusma Anoreksi, erken doyma Diyare±intestinal protein veya kan kaybı Konstipasyon Karın ağrısı Gizli kan kaybı Demir eksikliği anemisi	Kusma
Solunum sistemi	Burun akıntısı Wheesing Kronik öksürük (enfeksiyonlarla)	Burun akıntısı Wheezing	Wheezing veya stridor Solunum zorlukları

<p>Cilt</p>	<p>ilişkısız)</p> <p>Ürtiker (enfeksiyonlar, ilaç alımı veya diğır nedenlerle ilişkısız)</p> <p>Atopik egzema</p> <p>Anjiyoödem (dudaklar ve göz kapaklarında şişme)</p>	<p>Kronik öksürük (enfeksiyonlarla ilişkısız)</p> <p>Ürtiker (enfeksiyonlar, ilaç alımı veya diğır nedenlerle ilişkısız)</p> <p>Atopik egzema</p>	<p>Ürtiker</p> <p>Anjiyoödem</p>
<p>Genel</p>	<p>Anafilaksi</p> <p>Ciddi metabolik asidoz, kusma ve diyare ile birlikte şok benzeri semptomlar (FPIES)</p>	<p>Anjiyoödem (dudaklar ve göz kapaklarında şişme)</p> <p>Anafilaksi</p>	<p>Anafilaksi</p> <p>FPIES</p>

CMPA= inek sütü proteini alerjisi; FPIES= gıda proteini ile indüklenen enterokolit sendromu.



ŞEKİL 1. İnek sütü proteini alerjisini (CMPA) düşündüren semptomları olan bebekler ve çocuklar için algoritma. eHF: inek sütü proteini bazlı ileri derecede hidrolize mama, AAF: amino asid bazlı mama. Bariz hızlı tip reaksiyonlarının tanımı için metine bakınız.

Kaynaklar

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:S1–58.
2. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:594–602.
3. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:638–46.
4. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, et al. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:363–8.
5. Nielsen RG, Bindslev-Jensen C, Kruse-Andersen S, et al. Severe gastroesophageal reflux disease and cow milk hypersensitivity in infants and children: disease association and evaluation of a new challenge procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:383–91.
6. Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, et al. The prevalence of CMA/ CMPI in young children: the validity of parentally perceived reactions in a population-based study. *Allergy* 2001;56:393–402.
7. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Am Diet Assoc* 2011; 111:17–27.
8. Fiocchi A, Schunemann HJ, Brozek J, et al. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1119–28.
9. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(suppl 21): 1–125.
10. Koletzko S, Niggemann B, Friedrichs F, et al. Vorgehen bei Säuglingen mit Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie [Approach for suspected cow's milk protein allergy in infants]. *Monatsschr Kinderheilkd* 2009;157:687–91.

11. Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, et al. Guidelines for the use of infant formulae to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. *Med J Aust* 2008;188:109–12.
12. Kneepkens CM, Meijer Y. Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. *Eur J Pediatr* 2009;168:891–6.
13. Allen KJ, Davidson GP, Day AS, et al. Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: an expert panel perspective. *J Paediatr Child Health* 2009;45:481–6.
14. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, et al. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr* 2002;140:219–24.
15. Reche M, Pascual C, Fiandor A, et al. The effect of a partially hydrolysed formula based on rice protein in the treatment of infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;4:577–85.
16. Keil T, McBride D, Grimshaw K, et al. The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods. *Allergy* 2010;65:482–90.
17. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990;45:587–96.
18. Host A, Halken S, Jacobsen HP, et al. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(suppl 15):23–8.
19. Host A, Husby S, Osterballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. Incidence, pathogenetic role of early inadvertent exposure to cow's milk formula, and characterization of bovine milk protein in human milk. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:663–70.
20. Shek LP, Bardina L, Castro R, et al. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non- IgE-mediated disorders. *Allergy* 2005;60:912–9.

21. Spergel JM. Eosinophilic esophagitis in adults and children: evidence for a food allergy component in many patients. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:274–8.
22. Arvola T, Ruuska T, Keranen J, et al. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination. *Pediatrics* 2006;117:e760–8.
23. Lucassen PL, Assendelft WJ. Systematic review of treatments for infant colic. *Pediatrics* 2001;108:1047–8.
24. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 1998;339:1100–4.
25. Ferrara M, Coppola L, Coppola A, et al. Iron deficiency in childhood and adolescence: retrospective review. *Hematology* 2006;11:183–6.
26. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992;327:380–4.
27. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:149–56.
28. de Boissieu D, Matarazzo P, Rocchiccioli F, et al. Multiple food allergy: a possible diagnosis in breastfed infants. *Acta Paediatr* 1997;86:1042–6.
29. Rance F, Juchet A, Bremont F, et al. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy* 1997;52:1031–5.
30. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, et al. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1172–7.
31. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891–6.
32. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35:268–73.
33. Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, et al. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges.

Clin Exp Allergy 2005;35:1220–6.

34. Halken S. Early sensitisation and development of allergic airway disease—risk factors and predictors. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:128–34.

35. Niggemann B, Reibel S, Roehr CC, et al. Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1053–8.

36. Kalach N, Soulaïnes P, de Boissieu D, et al. A pilot study of the usefulness and safety of a ready-to-use atopy patch test (Diallertest) versus a comparator (Finn Chamber) during cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1321–6.

37. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:923–9.

38. Dupont C, Soulaïnes P, Lapillonne A, et al. Atopy patch test for early diagnosis of cow's milk allergy in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:463–4.

39. Mehl A, Verstege A, Staden U, et al. Utility of the ratio of food-specific IgE/total IgE in predicting symptomatic food allergy in children. *Allergy* 2005;60:1034–9.

40. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI task force report. *Allergy* 2008;63:793–6.

41. Nielsen RG, Fenger C, Bindslev-Jensen C, et al. Eosinophilia in the upper gastrointestinal tract is not a characteristic feature in cow's milk sensitive gastro-oesophageal reflux disease. Measurement by two methodologies. *J Clin Pathol* 2006;59:89–94.

42. de Boissieu D, Dupont C. Allergy to extensively hydrolysed cows' milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula. *J Pediatr* 2002;141:271–3.

43. 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;131:744–7.

44. Institute of Medicine. *Nutrition During Pregnancy and Lactation: An Implementation Guide*. 2nd ed. Washington, DC: Institute of Medicine;1992.

45. Isolauri E, Tahvanainen A, Peltola T, et al. Breast-feeding of allergic infants. *J Pediatr* 1999;134:27–32.
46. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD000133.
47. Bath-Hextall F, Delamere FM, Williams HC. Dietary exclusions for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD005203.
48. Host A, Koletzko B, Dreborg S, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulae and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child* 1999;81:80–4.
49. Jarvinen KM, Chatchatee P. Mammalian milk allergy: clinical suspicion, cross-reactivities and diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:251–8.
50. Niggemann B, von Berg A, Bollrath C, et al. Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:348–54.
51. Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:399–404.
52. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods—position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690–7.
53. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis. *Dermatology* 1993;186:23–31.
54. Bekkali N, Hamers SL, Reitsma JB, et al. Infant stool form scale: development and results. *J Pediatr* 2009;154:521–6.
55. Heine RG. Gastroesophageal reflux disease, colic and constipation in infants with food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:220–5.

56. Heine RG. Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:383–91.
57. Staden U, Blumchen K, Blankenstein N, et al. Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:418–9.
58. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, et al. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007;62:1261–9.
59. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies 1. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:558–73.
60. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:342–7.
61. Dupont C, Chouraqui JP, de Boissieu D, et al. Dietary treatment of cows' milk protein allergy in childhood: a commentary by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Br J Nutr* 2012;107:325–38.
62. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulae. *Pediatrics* 2008;121:183–91.
63. American Academy of Pediatrics. American Academy of Pediatrics: Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulae. *Pediatrics* 2000;106:346–9.
64. Isolauri E, Sutas Y, Makinen-Kiljunen S, et al. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulae in infants with cow milk allergy. *J Pediatr* 1995;127:550–7.
65. Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, et al. Growth of infants with IgE-mediated cow's milk allergy fed different formulae in the complementary feeding period 38. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:599–606.
66. Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA, et al. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr* 1999;134:614–22.

67. Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, et al. Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:352–61.
68. Bhatia J, Greer F. Use of soy protein-based formulae in infant feeding. *Pediatrics* 2008;121:1062–8.
69. Scientific Committee on Food. Report on the Revision of Essential Requirements of Infant Formulae and Follow-on Formulae. SCF/CS/NUT/IF/65; 2003.
70. Setchell KD, Zimmer-Nechemias L, Cai J, et al. Isoflavone content of infant formulae and the metabolic fate of these phytoestrogens in early life. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1453S–61S.
71. Koletzko B. Nutritional considerations on elimination diets and on substitutes for human milk and cows' milk based infant formulae. In: Koletzko S, ed. *Food Allergy in Childhood. Causes and Consequences*. Hyderabad, India: SPS Publications; 2007:158–68.
72. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:238–50.
73. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:99–110.
74. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, et al. Breast-feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:112–25.
75. Laitinen K, Kalliomaki M, Poussa T, et al. Evaluation of diet and growth in children with and without atopic eczema: follow-up study from birth to 4 years. *Br J Nutr* 2005;94:565–74.