



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

BESİN PROTEİNİ İLİŞKİLİ PROKTOKOLİT TANILI HASTALARIN
UZUN SÜRELİ İZLEMİNDE KEMİK SAĞLIĞI

Dr. Barış POLATDEMİR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

BESİN PROTEİNİ İLİŞKİLİ PROKTOKOLİT TANILI HASTALARIN
UZUN SÜRELİ İZLEMİNDE KEMİK SAĞLIĞI

Dr. Barış POLATDEMİR

Tez DanıŐmanı: Prof. Dr. AyŐ Merve USTA

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Eğitimim ve tez sürecim boyunca bilgi, destek ve yol göstericiliğiyle bana eşlik eden, katkısı ve emeği tartışmasız büyük olan danışmanım Prof. Dr. Ayşe Merve Usta'ya özel bir teşekkürü borç bilirim. Her aşamada yanımda olduğu ve bana inandığı için müteşekkirim.

Yardımcı tez danışmanlarım Prof. Dr. Ahmet Uçar'a ve Doç. Dr. Sevgi Sipahi Çimen'e; bilgi ve deneyimleriyle yolumu aydınlattıkları, her aşamada yanımda olup sürecime değerli katkılar sundukları için,

İdari ve eğitim süreçlerindeki katkılarından dolayı başta Prof. Dr. Nazan Dalgıç olmak üzere, yol göstericilikleriyle bana rehberlik eden; attığım her adımın, bir başka çocuğun geleceğine ışık tutacağı inancıyla eğitimime katkı sağlayan saygıdeğer tüm klinik hocalarıma, yan dal uzmanlarına ve asistan hekimlerine,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca eş kıdemlerim başta olmak üzere, nöbetlerde omuz omuza çalıştığımız, emek emek çocukların hayatlarına birlikte dokunduğumuz tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve sağlık personeline içtenlikle teşekkür ederim. Bu ekip çalışması, mesleki dayanışmanın en güzel örneği idi; içinde bulunduğum bu birlikteliği 'Etfal ruhu' ile harmanlamak, çocukların hayatlarına birlikte dokunmanın en kıymetli haliydi.

İstanbul'da yollarımızın kesiştiği, derdimizi birlikte taşıyıp sevincimizi birlikte büyüttüğümüz canım arkadaşım Dr. Beliz Özkalkan'a, bu yolculukta kurduğumuz kardeşlik ve yoldaşlık için içtenlikle teşekkür ederim.

İlk okumayı öğreten, eğitim hayatımda attığım ilk adımların mimarı olan, sevgisiyle, sıcaklığıyla ve öğretmenliğiyle bana ilham veren annem Muhsine Polatdemir'e; erdemli olmayı, insan ilişkilerinde sağduyulu ve onurlu bir duruş sergilemeyi öğreten, yaşam tecrübeleriyle hep akıl danıştığım babam, Nail Polatdemir'e sonsuz teşekkür ederim. İyi ki varsınız!

Destekleriyle her zaman yanımda olan sevgili Mehmet Semih Köksal'a gönülden teşekkür ederim.

Hayatım boyunca yanımda olan, yalnızca bu süreçte değil, her zaman her ihtiyacımda koşulsuz desteğini sunan, varlığıyla bana güç veren canım ablam Aslı Polatdemir'e en derin teşekkürlerimi sunuyorum. Senin emeğin, desteğin ve sevgini her an hissettim.

*Dr. Barış Polatdemir
İstanbul, 2025*

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İSTENMEYEN GIDA REAKSİYONLARI.....	3
2.2. BESİN ALERJİLERİ.....	4
2.2.1. Besin Alerjilerinin Patofizyolojisi.....	4
2.2.1.1. İmmüoglobulin E (IgE) aracılı besin alerjilerinin patofizyolojisi..	4
2.2.1.2. Non-İmmüoglobulin E (IgE) aracılı besin alerjisi besin	
alerjilerinin patofizyolojisi.....	4
2.2.1.3. Mikst tip besin alerjilerinin patofizyolojisi.....	5
2.2.2. Besin Alerjilerinin Epidemiyolojisi.....	6
2.2.3. Besin Alerjilerinin Tanısı.....	7
2.2.4. Besin Alerjisinde Klinik Bulgular	7
2.2.5. Besin Alerjisi Gelişiminde Etkili Faktörler	7
2.3. NON- İMMÜNOGLOBÜLİN E (IGE) BESİN ALERJİLERİ.....	8

2.3.1. Eozinofilik Özofajit (EoÖ).....	8
2.3.1.1. Epidemiyoloji.....	8
2.3.1.2. Tanı	8
2.3.1.3. Tedavi yaklaşımları	9
2.3.1.4. Seyir	10
2.3.2. Besin Proteini İlişkili Alerjik Proktokolit (BPIAP).....	10
2.3.2.1. Epidemiyoloji.....	11
2.3.2.2. Tanı	12
2.3.2.3. Tedavi yaklaşımları	13
2.3.2.4. Seyir	15
2.3.3. Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu (BPIES).....	15
2.3.3.1. Epidemiyoloji.....	16
2.3.3.2. Tanı	16
2.3.3.3. Tedavi yaklaşımları	19
2.3.3.4. Seyir	19
2.3.4. Besin Proteini İlişkili Enteropati (BPIE).....	20
2.3.4.1. Epidemiyoloji.....	20
2.3.4.2. Tanı	21
2.3.4.3. Tedavi Yaklaşımları.....	21
2.3.4.4. Seyir	21
2.3.5. İmmünoglobulin E (IgE) Aracılı Olmayan Besin Alerjilerinin Karşılaştırılması.....	22

2.4. KEMİK SAĞLIĞI	22
2.4.1. Kemik Metabolizması	23
2.4.2. Görüntüleme Yöntemleri ile Kemik Mineral Yoğunluğu Değerlendirmesi	24
2.4.3. Kemik Sağlığının Biyokimyasal Değerlendirmesi.....	24
2.4.4. Osteoporoz ve Osteopeni.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	27
3.1. ÇALIŞMANIN AMACI VE ŞEKLİ.....	27
3.2. ETİK ONAM	27
3.3. ÖRNEKLEM SEÇİMİ VE ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ	27
3.3.1. Çalışmaya Dahil Edilme ve Çalışmadan Dışlama Kriterleri.....	27
3.4. KLİNİK VE LABORATUVAR BİLGİLERİNİN TOPLANMASI.....	28
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	30
3.6. ÇIKAR ÇATIŞMASI.....	30
4. BULGULAR	31
4.1. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ TANIMLAYICI ÖZELLİKLERİ.....	31
4.2. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ KLİNİK ÖZGEÇMİŞ ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	32
4.3. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ AİLEVİ VE ÇEVRESEL ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	33
4.4. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ KEMİK SAĞLIĞINA İLİŞKİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİ	34

4.5. BESİN PROTEİNİ İLİŞKİLİ ALERJİK PROKTOKOLİTLİ ÇOCUKLARDA ALERJEN BESİN DAĞILIMI VE BESLENME ÖZELLİKLERİ.....	35
4.6. HASTA GRUBUNUN KEMİK DENSİTOMETRİ BULGULARI.....	38
4.7. BESLENME ŞEKİLLERİNE GÖRE KEMİK SAĞLIĞI VE ANTROPOMETRİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ ...	38
4.8. BESİN PROTEİNİ İLİŞKİLİ ALERJİK PROKTOKOLİT TANILI ÇOCUKLARDA KEMİK DENSİTOMETRİ BULGULARININ KLİNİK ÖZELLİKLERLE İLİŞKİSİ	39
4.9. BESİN PROTEİNİ İLİŞKİLİ ALERJİK PROKTOKOLİT TANILI ÇOCUKLARIN BESLENME GRUPLARININ DİYET SÜRESİNE GÖRE ANTROPOMETRİK VE KEMİK SAĞLIĞI PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	44
4.10. ÇOKLU BESİN ALERJİSİNE GÖRE BÜYÜME VE KEMİK SAĞLIĞI PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	45
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ	61
7. KAYNAKLAR	64

SİMGELER VE KISALTMALAR

25-(OH)D₃	: 25-hidroksi vitamin D ₃
AAF	: Amino Asit Bazlı Formül
AGED	: Altı Gıda Eliminasyon Diyeti
ALP	: Alkalen Fosfataz
BALP	: Kemik Alkalen Fosfataz
BPIAP	: Besin Proteini İlişkili Alerjik Proktokolit
BPIE	: Besin Proteini İlişkili Enteropati
BPIES	: Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu
BPIMB	: Besin Proteini ile İlişkili Motilite Bozukluğu
CoMiSS™	: Cow's Milk-related Symptom Score
DXA	: Dual-Energy X-ray Absorptiometry
EAACI	: European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EGID WG	: ESPGHAN Eosinophilic Gastrointestinal Diseases Working Group
eHF	: Yoğun Hidrolize Formüller
EoÖ	: Eozinofilik Özofajit
ESPGHAN	: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
FDA	: U.S. Food and Drug Administration
HRF	: Pirinç Bazlı Hidrolize Formüller
IgE	: İmmünoglobulin E
IL	: İnterlökin

ISCD	: International Society for Clinical Densitometry
İSPA	: İnek Sütü Proteini Alerjisi
KMİ	: Kemik Mineral İçeriği
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
PTH	: Paratiroid Hormonu
TH	: T Helper
UNICEF	: United Nations International Children's Emergency Fund
VKİ	: Vücut Kitlesi İndeksi
WHO	: World Health Organization

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Formül Mama Türleri ve Özellikleri	14
Tablo 2. Akut Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu Tanı Kriterleri.....	18
Tablo 3. İmmüoglobulin E (IgE) Aracılı Olmayan Besin Alerjilerinin Karşılaştırılması	22
Tablo 4. Hasta ve Kontrol Gruplarının Antropometrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması	32
Tablo 5. Hasta ve Kontrol Gruplarının PTH, Kalsiyum, Fosfor, ALP, 25-(OH)D ₃ Düzeyleri	34
Tablo 6. Farklı Beslenme Şekillerine Göre Hastaların Diyet Süresinin Dağılımı.....	38
Tablo 7. Beslenme Gruplarına Göre Kemik Sağlığı ve Antropometrik Parametreler Arasındaki İlişki	39
Tablo 8. Hasta Grubunun Kemik Dansitometri Değerleri ile Diyet Süresi (ay), Kalsiyum, Fosfor, ALP, PTH, 25-(OH)D ₃ , Bebeklik Döneminde Vitamin D ₃ Desteği Süresi ile İlişkisi.....	40
Tablo 9. Hasta Grubunda Genel Özelliklerle Kemik Dansitometri Değerlerinin İlişkisi.....	43
Tablo 10. Beslenme Şekli ve Diyet Süresi ile Kemik Sağlığı Parametrelerin ve Antropometrik Parametreler ile İlişkisinin Değerlendirilmesi	44
Tablo 11. Çoklu Besin Alerjisine göre Kemik Sağlığı Parametreleri ve Antropometrik Parametrelerin Değerlendirilmesi.....	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Ailesel Alerji Durumlarının Karşılaştırılması	33
Şekil 2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Serum 25-(OH)D ₃ Düzeylerinin Karşılaştırılması	35
Şekil 3. BPIAP'lı Çocuklarda Alerjen Besinlerin Dağılımı	35
Şekil 4. Alerjen Besinlerin Dağılımı.....	36
Şekil 5. Besin Proteini İlişkili Alerjik Proktokolit Tanılı Çocuklarda Beslenme Şekli ve Annenin Diyet ile İlişkisi.....	37
Şekil 6. Diyet Süresi ile Boy Uzunluğuna Göre Düzeltilmiş Yaşa Göre KMY Z-Skoru Arasındaki İlişkiyi Gösteren Dağılım Grafiği	41
Şekil 7. PTH Düzeyi ile Boy Uzunluğuna Göre Düzeltilmiş Yaşa Göre Lomber Omurga KMY Z-Skoru Arasındaki İlişkiyi Gösteren Dağılım Grafiği	42

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, süt çocukluğu döneminde besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP) tanısı alarak eliminasyon diyeti uygulanan çocuklarda, kemik sağlığının değerlendirilmesini amaçlamaktadır. Eliminasyon diyetinin kemik sağlığı ve büyüme üzerindeki etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif, tek merkezli çalışmada, daha önce BPIAP tanısı almış 35 çocuk ile benzer özelliklere sahip 35 sağlıklı çocuk karşılaştırıldı. Tüm katılımcıların serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, paratiroid hormonu ve 25-hidroksi vitamin D₃ düzeyleri, sadece hasta grubunun kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçüldü. Hasta grubu beslenme şekillerine göre alt gruplara ayrıldı. Veriler, SPSS 15.0 istatistik programı ile analiz edilip, gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu arasında antropometrik ölçümler, KMY ve ilgili biyokimyasal parametrelerde anlamlı fark saptanmadı. En sık saptanan alerjen besin süt saptandı. KMY eliminasyon diyeti yapan annelerin çocuklarında daha yüksek saptandı ($p = 0,040$). Beslenme şekline göre antropometrik ölçümler, biyokimyasal parametreler ve KMY açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Anne sütü ile beslenen çocuklarda, hastaların diyet süresi uzadıkça ağırlık persentil ve SDS değerlerinde anlamlı azalma saptandı ($r = -0,516$; $p = 0,041$). Anne sütü ve hipoalerjenik formüller ile beslenen çocuklarda diyet süresi ile boy arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edildi ($r = 0,596$; $p = 0,041$). Boy uzunluğuna göre düzeltilmiş yaşa göre lomber omurga KMY Z-Skoru ile hem diyet süresi hem de PTH düzeyleri arasında orta düzeyde, negatif yönlü ilişki tespit edildi ($r = -0,446$, $p = 0,009$; $r = -0,458$, $p = 0,007$).

Sonuç: Diyet yapan annelerin çocuklarında daha yüksek L1–L4 KMY değerlerinin izlenmiş olması, annelere yapılan Ca ve D vitamini desteğinin önemini göstermektedir. Ayrıca, boy uzunluğuna göre düzeltilmiş yaşa göre lomber omurga KMY Z-skoru ile diyet süresi ve PTH düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyonlar bulunmuştur. Bu bulgular, uzun süreli eliminasyon diyetlerinin kemik mineral yoğunluğunu olumsuz etkileyebileceğini düşündürmekte; dolayısıyla bireyselleştirilmiş beslenme takibi ve mikrobeyin desteğinin klinik önemi vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Besin proteini ilişkili proktokolit, eliminasyon diyeti, kemik mineral yoğunluğu, kemik sağlığı



ABSTRACT

Objective: This study aims to evaluate bone health in children diagnosed with food protein-induced allergic proctocolitis (FPIAP) during infancy who were placed on an elimination diet. It specifically investigates the effects of elimination diets on bone health and growth.

Materials and Methods: In this prospective, single-center study, 35 children previously diagnosed with FPIAP were compared with 35 healthy children with similar characteristics. Serum levels of calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, parathyroid hormone, and 25-hydroxy vitamin D3 were measured in all participants. Bone mineral density (BMD) was assessed only in the patient group. The patient group was further subdivided based on dietary patterns. Data were analyzed using SPSS 15.0 statistical software, and intergroup comparisons were performed.

Results: No significant differences were observed between the patient and control groups in terms of anthropometric measurements, BMD, or related biochemical parameters. Cow's milk was identified as the most common food allergen. BMD values were significantly higher in children whose mothers followed an elimination diet ($p = 0.040$). No significant differences were found in anthropometric measurements, biochemical parameters, or BMD according to feeding types. Among breastfed children, a significant decrease in weight percentile and SDS values was noted with longer diet duration ($r = -0.516$; $p = 0.041$). A significant positive correlation was found between diet duration and height in children fed with both breast milk and hypoallergenic formulas ($r = 0.596$; $p = 0.041$). A moderate, negative correlation was observed between lumbar spine BMD Z-scores (adjusted for height age) and both diet duration and PTH levels ($r = -0.446$, $p = 0.009$; $r = -0.458$, $p = 0.007$).

Conclusion: The observation of higher L1–L4 BMD values in children of mothers following an elimination diet underscores the importance of calcium and vitamin D supplementation in these mothers. Furthermore, the significant negative correlations between lumbar spine BMD Z-scores (adjusted for height age) and both diet duration and PTH levels suggest that prolonged elimination diets may adversely

affect bone mineral density. These findings highlight the clinical importance of individualized nutritional monitoring and micronutrient supplementation.

Keywords: Food protein-induced proctocolitis, elimination diet, bone mineral density, bone health



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beslenme, yaşamın her döneminde kritik bir unsur olmakla birlikte, özellikle ilk aylarda bebeğin büyüme ve gelişimi için hayati öneme sahiptir. Anne sütü, bebek beslenmesinde altın standart olarak kabul edilmekte olup, yalnızca besin değil, aynı zamanda yaşamın erken döneminde sağlanan özel bir kişiselleştirilmiş tıbbi destektir [1]. Yapılan çalışmalar, ilk altı ay boyunca yalnızca anne sütüyle beslenmenin bebek sağlığı üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermektedir. Nitekim World Health Organization (WHO) ve United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF), bebeklerin dünyaya geldikten sonraki ilk bir saat içinde anne sütüyle emzirmeye başlanmasının ve ilk altı ay boyunca sadece anne sütüyle beslenmesinin önemine vurgu yapmaktadır [2]. Bu süreçte, su da dahil olmak üzere başka hiçbir gıda veya sıvının verilmemesi gerekmektedir. Altı aydan itibaren bebekler, güvenli ve yeterli tamamlayıcı besinlerle tanıştırılmalı ancak emzirme iki yaşına kadar veya daha uzun süre devam ettirilmelidir [1]. Ortalama altıncı aydan itibaren tamamlayıcı besinlere geçişle birlikte bebekler, anne sütünden sonra farklı tat, kıvam ve kokularla tanışmanın yanı sıra, çeşitli besin proteinleriyle de ilk kez karşılaşır. Ancak bazı bebeklerde, özellikle yaşamın ilk yılında, besin proteinlerinden bir veya daha fazlasına karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebilir. Bu durum, bağışıklık sisteminin belirli bir besin antijenine karşı oluşturduğu anormal bir yanıt olarak değerlendirilir ve 'besin alerjisi' olarak tanımlanır [3]. Olumsuz besin reaksiyonlarının bir alt kategorisi olan besin alerjileri, bağışıklık sistemi aracılı mekanizmalarla ortaya çıkar ve immünoglobulin-E (IgE) aracılı, non-IgE aracılı veya her iki mekanizmanın birlikte görüldüğü mikst tip olmak üzere üç gruba ayrılır [4]. Genellikle yaşamın ilk altı ayında, kanlı dışkılama ile karakterize olarak ortaya çıkan besin alerjilerinden biri de besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP) olarak tanımlanmaktadır [5]. Non-IgE aracılı gastrointestinal besin alerjileri arasında en yaygın görülen BPIAP tedavisinde ilgili besinlerin diyetten eliminasyonu temel yaklaşımdır. Eliminasyon diyeti, yalnızca tedavi edici bir yöntem olmakla kalmaz, aynı zamanda tanı sürecinde de önemli bir rol oynar [6]. Ancak diyeti uygulayan emziren anneler için bu süreç, beslenme düzeninde ciddi değişiklikler gerektirmesi nedeniyle hem fiziksel hem de psikolojik olarak zorlayıcı olabilmektedir. Bazı hasta gruplarında kısmi/ileri hidrolize

formüller (eHF) veya aminoasit bazlı formüllerle (AAF) beslenme desteklenmektedir. BPIAP'lı hastalarda, emziren ve diyet yapan annelerine kalsiyum ve D vitamini takviyesi verilmesine rağmen veya hipoalerjenik formül mamalarla beslenmeye geçilen çocuklarda, bu beslenme şekline kaynaklı çeşitli makro ve mikro besin öğelerinin (örneğin D vitamini ve kalsiyum) yetersiz alımı söz konusu olabilmektedir. Bu durum, büyüme ve kemik sağlığı üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir. Çünkü besin alerjisi, çocuklarda büyüme geriliğine yol açabilecek potansiyel bir risk faktörü olarak görülmektedir [7].

Bu çalışma, süt çocukluğu döneminde BPIAP tanısı almış ve belirli bir dönem boyunca besin eliminasyonu yapmış çocukların, uzun vadede kemik sağlığı açısından değerlendirilmesini amaçlamaktadır. Bu kapsamda, eliminasyon diyetinin kemik gelişimi üzerindeki etkilerini araştırmak ve bu hastaların büyüme ve gelişim süreçlerinde olası riskleri belirlemek hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İSTENMEYEN GIDA REAKSİYONLARI

İstenmeyen gıda reaksiyonları, bireylerin belirli gıdaları tüketmesi sonucunda ortaya çıkan anormal yanıtlar olarak tanımlanır [8]. İstenmeyen gıda reaksiyonları; basit karın ağrısı, bulantı, ishal gibi gastrointestinal semptomlardan başlayarak ürtiker, anjiyoödem, solunum zorluğu ve en ciddi durumda yaşamı tehdit eden anafilaksiye kadar uzanan geniş bir belirti yelpazesıyla kendini gösterebilir [9]. Genel olarak, bağışıklık sistemi aracılı ve bağışıklık sistemi dışı olmak üzere iki ana gruba ayrılır [10]. Besin kaynaklı istenmeyen reaksiyonlarının tanı ve yönetiminde önemli olan bu sınıflandırma aşağıdaki gibidir:

Bağışıklık Sistemi Aracılı İstenmeyen Gıda Reaksiyonları

Bağışıklık sistemi aracılı istenmeyen gıda reaksiyonları, genellikle gıda alerjisi olarak değerlendirilir ve bağışıklık sisteminin anormal bir şekilde tetiklenmesi sonucu ortaya çıkar. Bu reaksiyonlar iki temel şekilde sınıflandırılır:

- IgE aracılı reaksiyonlar: Ani başlayan reaksiyonlar bu grupta yer alır (örneğin, anafilaksi).
- Non-IgE aracılı reaksiyonlar: Vücutta IgE aracılı reaksiyonlara göre daha geç yanıt veren reaksiyonlardır. Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu (BPIES), BPIAP, besin proteini ilişkili enteropati (BPIE) bu kategoriye girer [11].

Bağışıklık Sistemi Dışı İstenmeyen Gıda Reaksiyonları

Bağışıklık sistemi dışı istenmeyen gıda reaksiyonları, genellikle gıda intoleransı olarak tanımlanır [6]. Bu reaksiyonların nedenleri şunlardır:

- Enzim eksiklikleri: Örneğin, laktaz eksikliği nedeniyle laktoz intoleransı.
- Farmakolojik etkiler: Örneğin, kafein hassasiyeti.
- Katkı maddelerine duyarlılık: Örneğin, sülfütlere karşı gelişen reaksiyonlar.

2.2. BESİN ALERJİLERİ

Besin alerjisi, belirli bir gıdaya maruz kalındığında, özgül bir bağışıklık yanıtı sonucu ortaya çıkan ve her maruziyette tekrar edebilen istenmeyen klinik belirtilere yol açan bir tablodur. Bu durum, bağışıklık sistemi aracılı bir reaksiyonun gıdaya özgü ve yinelenebilir nitelikte olduğunu göstermektedir [9].

2.2.1. Besin Alerjilerinin Patofizyolojisi

Besin alerjileri, bağışıklık sisteminin gıda proteinlerine karşı verdiği aşırı duyarlılık tepkisidir. Bu durum hem IgE aracılı hem de IgE dışı mekanizmalar yoluyla gelişebilir. Patofizyolojik mekanizmaların anlaşılması, bu hastalıkların tanısı ve tedavisinde kritik bir rol oynar.

2.2.1.1. İmmünoglobulin E (IgE) aracılı besin alerjilerinin patofizyolojisi

Bu grup, en iyi tanımlanmış ve en sık görülen besin alerjisi türüdür. Ani tip ve tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Reaksiyonun mekanizmaları şu şekildedir:

- Duyarlanma: Vücuda ilk defa rastlanan besin protein antijeni, alerjen dendritik hücreler tarafından tanınır ve T helper (TH) tip 2 hücreleri, T hücrelerini aktive eder. TH₂ hücreleri, interlökin-4 (IL-4), IL-5 ve IL-13 salgılayarak B hücrelerinin alerjene özgün IgE üretmesini sağlar ve duyarlanma gerçekleşir [12].
- Etkili Faz: Vücut tekrar alerjenle karşılaştığında, IgE'ye bağlı mast hücreleri ve bazofillerden granül salgınır. Histamin, triptaz, prostaglandinler ve lökotrienler gibi mediatörler salgınır. Bunun sonucunda ürtiker, anjiyoödem, bronkospazm ve anafilaksi gibi hızlı gelişen belirtiler görülür [13].

Bu mekanizma, erken faz reaksiyonları ve bazen de geç faz enflamasyonunu içerir. Ani gelişen belirtilerle non-IgE tipten ayrılır.

2.2.1.2. Non-İmmünoglobulin E (IgE) aracılı besin alerjisi besin alerjilerinin patofizyolojisi

Bu tür, IgE antikorlarının rol almadığı ve daha çok hücrel immün yanıtlarla (T hücre aracılı) ilişkili, tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Altta yatan fizyolojik

süreç halen net açıklamamakla beraber alerjen tarafından aktive edilmiş T hücrelerden salgılanan sitokin ve kemokinlerle ilişkilendirilmiştir [13]. IgE aracılı besin alerjilerinden farklı olarak, özgün tanı testlerinin eksikliği nedeniyle tanı süreci daha karmaşıktır ve genellikle klinik öykü ile eliminasyon diyeti temel alınarak tanı konulmaktadır [14,15]. Bu hastalık grubu, özellikle gastrointestinal sistemi etkileyen, kronik enflamatuvar süreçlerle karakterizedir [4,8].

Bu hastalıkların prognozu değişkendir. Çoğu hastalık erken çocukluk döneminde düzelve eğilimindeyken, bazı formlar daha kalıcı olabilir. Ancak, non-IgE aracılı besin alerjilerinin immünolojik mekanizmaları hala tam olarak bilinmediğinden, tanı ve tedavi süreçleri zorluklar barındırmaktadır [14].

Non-İmmünoglobulin E aracılı besin alerjileri geniş bir klinik spektruma sahiptir ve farklı formlarda ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalıkların en yaygın olanları ilerleyen bölümlerde ayrıntılı şekilde ele alınacaktır (Bkz. Bölüm 2.3). Non-IgE aracılı besin alerjilerinin mekanizması aşağıdaki gibidir:

- Duyarlanma: Alerjenin tekrar tekrar alınması, T hücresi aracılı bir yanıt oluşturur. TH₁ ve TH₁₇ tipi sitokinler (ör. IFN- γ , IL-17) enflamasyonun sürdürülmesinde kritik rol oynar.
- Etkili Faz: T hücreleri aktive olduğunda hedef dokularda (genellikle bağırsak, deri veya özofagus) eozinofiller ve diğer enflamatuvar hücrelerin birikimine neden olur.

2.2.1.3. Mikst tip besin alerjilerinin patofizyolojisi

Mikst tipte hem IgE aracılı hem de non-IgE mekanizmaları bir arada görülebilir ve mekanizması aşağıdaki gibidir:

- Duyarlanma: İlk aşama, IgE üretimi ve/veya T hücre aktivasyonunu içerebilir.
- Etkili Faz: IgE aracılı erken faz reaksiyonlarının yanı sıra, T hücreleri ve eozinofillerin neden olduğu geç faz enflamasyonu gözlemlenir.

Mikst tip besin alerjilerine atopik dermatit ve eozinofilik gastroenterit örnek olarak gösterilebilir [11]. Atopik dermatitte, ciltte hem IgE aracılı hem de T hücre aracılı enflamatuvar yanıt mevcuttur. Eozinofilik gastroenteritte ise, bağırsak mukozasında IL-5 aracılığıyla gelişen enflamasyon sonucunda eozinofil infiltrasyonu gözlenmektedir.

2.2.2. Besin Alerjilerinin Epidemiyolojisi

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, alerjik hastalıkların küresel çapta artış gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu artışın, çevresel faktörler, yaşam tarzındaki değişiklikler ve beslenme alışkanlıklarının farklılaşması ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir [16]. Non-IgE aracılı besin alerjilerinin alt kategorileri için spesifik prevalans oranları net olarak belirlenmemiş olmakla birlikte, en sık görülen alt tipin BPIAP olduğu bildirilmiştir [6].

Batı ülkelerinde besin alerjileri, çocuklarda yaklaşık %8, yetişkinlerde ise %2 oranında görülmekte olup, giderek artan bir eğilim göstermektedir [4]. Dünya genelinde hem çocuklarda hem de yetişkinlerde besin alerjilerinin görülme sıklığında kayda değer bir artış rapor edilmektedir [17,18]. EuroPrevall çalışmasında [19], Avrupa genelinde iki yaş altı çocuklarda inek sütü proteini alerjisinin (İSPA) prevalansı %0,74 olarak hesaplanmıştır. Bir başka çalışmada, 823 çocuk iki yaşına kadar izlenmiş ve IgE aracılı besin alerjisinin görülme oranı %2,6, non-IgE aracılı besin alerjisi oranı ise %2,4 olarak belirlenmiştir [20]. Besin alerjilerindeki artışın genetik, epigenetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin kompleks etkileşimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [4].

Bebeklerde izole rektal kanamanın sıklığını ve bu durumun inek sütü proteini tüketimiyle ilişkisini değerlendiren prospektif bir çalışmada, 13.019 çocuktan 21'inde izole rektal kanama geliştiği bildirilmiştir [21]. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, inek sütü proteini ile ilişkili bu durumun prevalansı %0,16 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, semptomların eliminasyon diyeti ile hızla düzeldiği ve tanının doğrulanması için süt proteininin yeniden diyete eklenmesinin, gereksiz diyet kısıtlamalarını önlemek açısından önemli bir yöntem olduğu belirtilmiştir.

2.2.3. Besin Alerjilerinin Tanısı

Besin alerjilerinin tanısı, genellikle klinik öykü, fizik muayene, laboratuvar testleri ve gerektiğinde eliminasyon diyeti ya da provokasyon testlerini içerir. Ancak, farklı türdeki besin alerjileri (Örn: IgE aracılı ve non-IgE aracılı) için tanı yöntemleri ve süreçleri değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle, spesifik hastalıkların tanısına ilişkin detaylı açıklamalar, ilgili alt başlıklarda incelenecektir.

2.2.4. Besin Alerjisinde Klinik Bulgular

Besin alerjisinin patofizyolojik mekanizmaları, farklı sistemlerde farklı belirtilere yol açar ve bu belirtiler şu şekildedir:

- Cilt: Ürtiker, anjiyoödem
- Solunum Sistemi: Bronkospazm, laringeal ödem
- Gastrointestinal Sistem: Kusma, ishal
- Sistemik: Anafilaksi

2.2.5. Besin Alerjisi Gelişiminde Etkili Faktörler

Besin alerjisi gelişiminde etkili faktörler çeşitlidir. Genetik bunlardan bir tanesidir. Ailede atopik hastalıkların varlığı, besin alerjisi gelişim riskini artıran önemli bir genetik faktördür. Bununla birlikte, genetik faktörlerin yanı sıra, çevresel faktörlerin de besin alerjilerinin gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir [22]. Bağırsak bariyeri ve mikrobiyota başka bir faktör olup artmış bağırsak geçirgenliği duyarlanmayı kolaylaştırabilir. Besin alerjisi gelişimi mikrobiyomun bozulduğu disbiyozis kavramıyla da ilişkilendirildiği düşünülmektedir [23]. Son olarak çevresel faktörler de besin alerjilerinin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Hijyen hipotezi, erken dönemde yetersiz mikrobiyal maruziyetin ve dışkı mikrobiyal çeşitliliğinin azalmasının bağışıklık sistemini TH₂ hücre tepkilerine yönlendirdiğini ve bu durumun besin alerjisi riskini artırabileceğini öne sürer [24].

2.3. NON- İMMÜNOGLOBÜLİN E (IGE) BESİN ALERJİLERİ

Bu bölümde non-IgE besin alerjilerinden bahsedilecektir.

2.3.1. Eozinofilik Özofajit (EoÖ)

Eozinofilik özofajit (EoÖ), ilk kez 1978 yılında Landres ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, yemek borusunun histolojik incelemesinde skuamöz epitelde eozinofil birikimi ile karakterize edilen kronik bir hastalıktır [25]. Eozinofilik özofajit, antijen bağlantılı bir enflamatuvar hastalıktır ve şiddetli eozinofilik enflamasyon ile seyreder. Bu tanı, özofageal eozinofilinin ikincil nedenleri dışlandıktan sonra konulmaktadır.

2.3.1.1. Epidemiyoloji

Samanta'nın (2025) çalışmasında [26] belirtildiği üzere son 30 yılda EoÖ, nadir bir hastalık olmaktan çıkıp üst gastrointestinal sistem disfonksiyonunun önemli nedenlerinden biri haline gelmiştir ve çocuklarda reflünün ikinci, özofageal gıda tıkanıklığının en yaygın nedenidir. EoÖ'nün yaş gruplarına göre farklı oranda görülebildiği, erişkinlerde daha fazla sıklığını ortaya koyan bir meta-analizde, yıllık genel birleştirilmiş insidansın 100.000'de 3,7 olduğu, yetişkinlerde (7/100.000) bu insidansın çocuklardan (5,1/100.000) daha yüksek olduğundan bahsedilmektedir [27]. Gelişmekte olan ülkelerde de EoÖ'nün çocukluk çağında görülme sıklığında bir artış gözlenmektedir. Hindistan'da yapılan bir kesitsel çalışma, önceden planlanmış üst gastrointestinal endoskopi ile değerlendirilen çocuklarda EoÖ prevalansını %3,5 olarak bildirmiştir [25]. Bu çalışmalar, EoÖ'nün küresel ölçekte artış gösterdiğini ortaya koymakta olup, European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2024 kılavuzları da bu artışa ve tanı için gerekli klinik durumlara dikkat edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır [28].

2.3.1.2. Tanı

Eozinofilik özofajit, yaşa göre değişen çeşitli belirtilerle kendini gösterebilir. Küçük çocuklarda reflü benzeri belirtiler, beslenme reddi ve kusma görülebilirken, daha büyük çocuklarda gıda bolusu tıkanması ve uzun süreli özofajitin neden olduğu yutma güçlüğü (disfaji) yaygındır. Bu belirtilerle gelen hastalarda klinik şüphe ile endoskopik girişimler düşünülmelidir. ESPGHAN'ın önerisi doğrultusunda; üst

gastrointestinal sistemin endoskopik görüntülemesinde özofagusun proksimal ve distal bölümlerinden (her iki seviyeden en az iki örneklem alınmak şartıyla en az altı adet biyopsi materyali) örneklem alınmasıyla histopatolojik değerlendirme, tanı ve takip için altın standart olarak kabul edilmektedir [29].

2.3.1.3. Tedavi yaklaşımları

Eozinofilik özofajit (EoÖ) tedavisinde temel hedefler semptomları kontrol altına almak, özofageal enflamasyonu azaltmak ve komplikasyonları önlemektir. ESPGHAN 2024 kılavuzlarına göre EoÖ tedavisinde üç ana yaklaşım vardır [29]:

- **Diyet:** Eliminasyon veya elemental diyetler, EoÖ tedavisinde uygulanabilir. Ancak, standart alerji testlerine (spesifik IgE, deri prick testi) dayalı hedefe yönelik eliminasyon diyetleri önerilmemektedir. Bunun yerine, iki, dört veya altı gıda grubunun aşamalı olarak diyetten çıkarılması tercih edilmektedir. Altı gıda eliminasyon diyeti (AGED) kapsamında sıklıkla tetikleyici olan inek sütü proteini, buğday/gluten, yumurta, soya, yer fıstığı/ağaç yemişleri ve balık/deniz ürünleri diyetten çıkarılmaktadır. 2015 yılında yayınlanan bir meta-analizde, AGED'in altı haftalık uygulanması sonucunda, hastaların %74'ünde histolojik tam remisyona ulaşıldığı bildirilmiştir [30]. Yakın dönemde yapılan çalışmalar, sadece inek sütü eliminasyonu gibi tek gıda eliminasyonunun da umut verici sonuçlar verdiğini göstermiştir. Bu gerekçeler doğrultusunda, EoÖ tedavisinde spesifik alerji testlerine dayalı hedefe yönelik eliminasyon diyetleri yerine, ampirik veya kademeli diyet yaklaşımlarının tercih edilmesi önerilmektedir. Dikkat edilmesi gereken bir diğer husus diyetin hastanın ihtiyaçlarına yönelik bireyselleştirilmesi ve diyetisyen ile yönetilmesidir [29].
- **İlaç Tedavisi:** Proton pompa inhibitörleri (PPI) ve/veya topikal steroidler (budesonid ve flutikazon) uygulanabilir. Tedavi yanıt alınmasıyla beraber bu tedavi idame olarak en az bir yıl olmalıdır. 2024 yılında, U.S. Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanan IL-4 ve IL-13'ü hedef alan monoklonal antikör olan dupilumab, bir yaşından büyük ve 15 kg üzerindeki çocuklarda, geleneksel tedaviye (PPI ve steroidler) dirençli EoÖ

vakalarında ve biyolojik ajanlar için onaylanmış endikasyonları olan eşlik eden atopik hastalığı bulunan hastalarda bir diğer tedavi seçeneği olarak önerilmektedir [31]. ESPGHAN Eosinophilic Gastrointestinal Diseases Working Group (EGID WG), dupilumabın bu hasta grubunda kullanımını tavsiye etmiş ve bu öneri üzerinde %100 uzlaşma sağlanmıştır [29].

- Dilatasyon: Fibröz darlıkların yönetiminde, mekanik dilatasyon yöntemi etkili bir tedavi seçeneğidir. Bu yöntem, disfaji ve gıda tıkanması gibi tıkayıcı belirtilerin iyileştirilmesinde fayda sağlar [32].

2.3.1.4. Seyir

Eozinofilik özofajit (EoÖ) ile etkilenen çocukların ve ailelerinin yaşam kalitesi ile ruh sağlığı üzerinde derin etkiler yaratabilir. Bu etkiler; yeme davranışları, sosyal zorluklar, anksiyete, uyku problemleri, depresyon ve okul sorunlarını içermektedir. Çocuk ve yetişkin uzmanlarından (doktor, diyetisyen, hemşire ve psikolog) oluşan disiplinler arası bir ekibin, hasta ve ailesiyle birlikte, uygun şekilde hazırlanmış hastaların bakımının ergenliğin sonuna kadar devredilmesi sürecinde bireyselleştirilmiş bir yaklaşım çerçevesinde yakından çalışmasını önermektedir [29]. EoÖ prevalansı hızla artan, kronik ve relapslarla seyreden bir hastalıktır. Tedavi ve izlemedeki zorluklara rağmen, biyolojik tedaviler ve minimal invaziv yöntemler gibi yenilikçi yaklaşımlar umut vaat etmektedir. Uzun vadeli tedavi stratejilerinin ve en az invaziv izlem yöntemlerinin geliştirilmesi, EoÖ yönetiminde önemli bir ihtiyaçtır.

2.3.2. Besin Proteini İlişkili Alerjik Proktokolit (BPIAP)

Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP), bağışıklık sistemi tarafından gecikmeli olarak tetiklenen, ancak IgE'nin rol almadığı bir alerji türüdür [14]. Bu durum, bağırsağı etkileyen enflamatuvar reaksiyonlarla karakterizedir. Prevalans çalışmalarının eksikliğine rağmen, bazı araştırmalar BPIAP'ın en yaygın non-IgE aracılı besin alerjisi olduğunu belirtmektedir [33]. Genellikle yaşamın ilk aylarında dışkıda kan, mukus ve bazen ishal ile kendini gösteren bu tablo, çoğu olguda 15 ay ile 2,5 yaş arasında kendiliğinden geriler [5]. Non-IgE aracılı besin alerjilerinde en yaygın tetikleyici inek sütü olarak bildirilmektedir [34]. Bunun ardından soya, pirinç, susam ve yulaf gibi besinler gelmektedir [34].

2.3.2.1. Epidemiyoloji

İnek sütü kaynaklı kolit vakasının literatürde ilk kez 1940 yılında tanımlandığı, 1960'lı yıllarda Gryboski'nin katkılarıyla klinik açıdan daha ayrıntılı bir şekilde açıklandığı ifade edilmektedir [35]. 1982 yılında Lake ve arkadaşları [28], anne sütüyle beslenen altı bebekten oluşan bir vaka serisini tanımlamış; bu bebeklerde kanlı ishal, dışkıda lökosit varlığı, sigmoidoskopide erozyonlar, ödem ve artmış mukozal kırılganlık gibi bağırsak enflamasyon belirtileri gözlemlenmiştir. Rektal biyopsilerde bazı hastalarda eozinofilik infiltrasyon tespit edilmiş ve enfeksiyöz nedenler dışlandıktan sonra hastaların tamamının inek sütü proteini içermeyen diyet (kazein bazlı hidrolize veya soya bazlı formüller, kısmen de annenin diyetinden inek sütü ürünlerinin çıkarılması) ile iyileştiği rapor edilmiştir [28], [36]. Bu çalışmalar, inek sütü proteini alerjisinin klinik belirtilerini ve yaygınlığını anlamada önemli bir temel oluşturmuştur.

Prevalans coğrafik dağılıma göre değişip; gelişmiş ülkelerde bir yaş için öngörülen prevalansın %0,5-%3 olduğundan bahsedilmektedir [13]. 2015 yılında EuroPrevall doğum-kohort çalışmasında inek sütü alerjisi değerlendirilmiştir. İki yaşa kadar çocukları kapsayan bu çalışmada inek sütü protein alerjisi (İSPA) <%1 olarak saptanmıştır [19]. Yeni yapılan çalışmalar, BPIAP'ın sıklığının düşünüldüğünden daha yaygın olabileceğini göstermektedir. Örneğin, ABD'nin banliyö bölgelerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, BPIAP'ın görülme sıklığının %17 kadar yüksek olduğu rapor edilmiştir [37].

Bazı çalışmalarda, İSPA'ya dair mevcut verilerin çoğunlukla uzmanlaşmış merkezlerden elde edildiği, bu nedenle birinci basamak sağlık hizmetlerinde İSPA'nın gerçek epidemiyolojisinin net olarak ortaya konulamadığı belirtilmiştir [38]. Bu durum, İSPA'nın toplum düzeyindeki gerçek prevalansını anlamayı zorlaştırmaktadır. Özellikle non-IgE aracılı alerjiler gibi daha az belirgin klinik tabloların tespiti güçleşmekte ve bu da tanı oranlarında tutarsızlığa yol açmaktadır. Genetik altyapı farklılıkları ve hasta seçiminde görülen değişkenliklerin İSPA insidansına etkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte, sezaryen doğum, erken antibiyotik kullanımı ve çevresel kirlilik gibi faktörlerin gastrointestinal mikrobiyota üzerindeki

etkisi, İSPA gelişiminde rol oynayabilecek ancak daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyan konular arasındadır [39].

2.3.2.2. Tanı

Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPİAP) tanısı genellikle klinik olarak konulur. Deri prik testi, yama testi ve spesifik serum IgE ölçüm ve dışkı enflamatuvar belirteçlerinin non-IgE aracılı besin alerjilerinin tanısına yönelik yapılan çalışmalar sınırlıdır [40]. Tanı koymada alerji odaklı klinik öykü ve fizik muayene esas nokta olmalıdır. Beslenme öyküsü ve ailesel alerji geçmişi bilgileri toplanmalıdır [39]. Tipik belirtilere sahip hastalarda, şüpheli tetikleyici besinin diyetten çıkarılmasıyla belirtilerin düzelmesi temel kriter olarak kabul edilir [35]. Literatürde kesin tanı kriteri olmamakla birlikte European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)'nin önerdiği kriterler aşağıdaki gibi sıralanmıştır [14]:

- Rektal kanama
- Tetikleyici besinin beslenmeden çıkarılmasından sonra klinik semptomların gerilemesi
- Tetikleyici besinin tekrar denenmesiyle semptomların alevlenmesi
- Rektal kanamanın diğer olası nedenlerinin dışlanması

Gıda alerjisinden şüphelenilen çocuklarda tanıyı kesinleştirmek için kontrollü oral gıda yükleme testleri altın standart olarak değerlendirilmektedir. Gereksiz diyetlerin önüne geçmek ve en doğru tanısal yaklaşımı sağlamak adına, oral gıda yükleme testlerinin güvenilirliğini ve tutarlılığını artırmak için belirli standart prosedürler oluşturulmalı ve bu testler her klinikte aynı yöntemlerle uygulanmalıdır [41]. İnek sütü protein alerjisinden şüphelenildiğinde, en güvenilir tanı yaklaşımı, inek sütü proteini içeren tüm gıdaların diyetten çıkarılması ve belirtiler düzeldikten sonra tanıyı doğrulamak için oral gıda yükleme testinin uygulanmasıdır [42]. Ayrıca, döküntü, kabızlık ve regürjitasyon gibi geniş bir ayırıcı tanı listesine giren semptomlar nedeniyle, Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS™) adı verilen bir değerlendirme sistemi geliştirilmiştir (Bkz. EK 1). CoMiSS™, İSPA ile ilişkili yaygın belirtilerin farkındalığını artırarak erken tanı ve hastalığın yönetimde sağlık

profesyonellerine destek sağlar; ancak tek başına tanı koyma süreci için yeterli olmadığı bilinmelidir [43].

2.3.2.3. Tedavi yaklaşımları

Tedavi hastanın mevcut beslenmesine göre değişmektedir:

- Anne Sütü ile Beslenen Bebekler: Bu bebeklerde, anne sütünün devamı desteklenirken, en sık alerjen olarak karşılaşılan inek sütü ve inek sütü içeren her türlü ürünle (tereyağı, sütlü tatlı, fırınlanmış ürünler vb.) annenin diyetinden çıkartılmalıdır. Çapraz reaktivite nedeniyle keçi ve koyun sütü gibi diğer memeli hayvanların da sütleri diyetten çıkartılmalıdır [35,44]. Eliminasyon diyetinin süresi IgE aracılı alerjilerde 1-2 hafta, IgE aracılı olmayan alerjilerde 2-4 hafta kadar sürdürülmelidir [13,39]. Diyet uygulanmaya başladıktan 72-96 saat sonra belirtilerin çoğunun azalması beklenir [45]. Belirtiler iki hafta içinde düzelmezse, eliminasyon diyetinin doğru uygulanıp uygulanmadığı kontrol edilmeli ve gerekirse soya, yumurta veya diğer potansiyel tetikleyici besinler diyetten çıkarılmalıdır [46]. Bu gruptaki bebeklerin annelerine yönelik önemli önerilerden biri, günde 1000 mg kalsiyum ve 25 mcg (1000 IU) D vitamini desteği almaları gerektiğidir [13].
- Anne Sütü Almayan veya Eliminasyon Diyetine Yeterli Yanıt Alınamayan Hastalar: Bu hastalarda, uygun formül seçimi yapılırken, klinik belirtilerin türü ve şiddeti, formülün erişilebilirliği, maliyet etkinliği ve tat açısından kabul edilebilirliği dikkate alınmalıdır [42]. Anne sütü yetersiz olan ya da çeşitli nedenlerle hipoalerjenik formül mamalarla beslenen çocuklarda kullanılacak formüllerden Tablo 1’de bahsedilmektedir.

Tablo 1. Formül Mama Türleri ve Özellikleri

Formül Türü	Özellikleri ve Kullanım Alanları
Yoğun Hidrolize Formüller (eHF)	İlk tercih edilen alternatif olup, alerjik yanıtı neden olmayacak şekilde parçalı inek sütü proteini içerir [39]. İnek sütü proteini alerjisi olan çocukların %95'i tarafından tolere edilmektedir. İleri derecede hidrolize edilmiş whey veya kazein peptitleri içeren bu formül, yalnızca alerjik reaksiyon riskini en aza indirmekle kalmaz, aynı zamanda tat açısından da hastalar tarafından iyi kabul edilmektedir [13].
Amino Asit Bazlı Formüller (AAF)	Anne sütü alamayan, ciddi semptomları (kronik ishal, büyüme geriliği, anaflaksi) olan hasta grubunda ilk tercih edilen formül mama grubu, inek sütü protein peptidi içermeyip, serbest aminoasit içerir [13]. eHF'ye yanıt alınmayan çocuklarda önerilir. Tamamen non-alerjik özellikte olup alerjik reaksiyon riski taşımaz [42].
Soya Bazlı Formüller	Soya bazlı formüller genellikle ilk planda tercih edilmez. Çünkü inek sütü proteini intoleransı olan hastaların yaklaşık %15'i soya proteini de tolere edememektedir [47]. Soya bazlı formüllerin transgenik ve fitoöstrojenik içeriği nedeniyle olası hormonal yan etkilere dair endişeler vardır. DRACMA kılavuzu, ESPGHAN'ın besinsel açıdan potansiyel riskler taşıdığı gerekçesiyle soya bazlı formüllerin ilk altı ay içinde kullanılmaması yönündeki önerisini aktarmaktadır [48], [49]. Dünya Alerji Örgütü'nün WAO-DRACMA kılavuzları, IgE aracılı inek sütü proteini alerjisi olan bebeklerde, soya bazlı formüller yerine inek sütü bazlı eHF'nin tercih edilmesini tavsiye etmektedir [48].
Pirinç Bazlı Hidrolize Formüller (HRF)	Bir diğer alternatif olarak, laktoz içermemesi nedeniyle, sekonder laktaz enzim eksikliği olanlarda kullanılabilir. Ülkemizde bulunan HRF'nin, altı aydan küçük bebekler için olan formu prebiyotik içerirken, altı aydan büyük çocuklar için olan formu hem prebiyotik hem de probiyotik içermektedir. Bu içeriği nedeniyle bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek tolerans gelişimini destekleyebilir [13].

Bu tablo, formül mamaların içerikleri ve kullanım özelliklerine ilişkin bilgiler, yazar tarafından güncel literatürden [13, 42, 47-49] numaralı kaynaklar temel alınarak derlenmiş ve oluşturulmuştur.

DRACMA: Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy

WAO: World Allergy Organization

2.3.2.4. Seyir

Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP), genellikle sağlıklı, anne sütüyle veya formül mamayla beslenen bebeklerde rektal kanama ile ortaya çıkar ve eliminasyon diyetinin ardından rektal kanamanın hızla kaybolması ile bilinir. Ancak, bazı hastalarda kanamanın kendiliğinden düzeldiği görüldüğü için inek sütü proteini eliminasyonu her zaman önerilmemektedir. Özellikle hafif rektal kanaması olan anne sütüyle beslenen bebeklerde, 2-4 haftalık 'izle ve bekle' yaklaşımı düşünülebilir [36]. Nowak-Węgrzyn (2015) çalışmasında [50], literatüre dayanarak ülkelere ve çalışmalara göre değişmekle birlikte toleransın bir ile üç yaş arasında gelişebileceği belirtilmiştir. Ancak, daha güncel bir araştırma olan Salvatore ve arkadaşlarının (2024) çalışmasında [36], çoğu hastada toleransın bir yaş civarında kazanıldığını ortaya koymuştur. Dışkıda kan görülmesi, ebeveynler için kaygı verici bir durum olup, özellikle bu durumu endişe verici bulan veya kendini sorumlu hisseden annelerde emzirme süresinin kısalmasına ya da tamamen bırakılmasına yol açabilir [36]. Bu bağlamda, anne sütünün önemi göz önünde bulundurularak, annenin endişelerinin giderilmesi ve emzirmeye devam etmesi konusunda desteklenmesi gerekmektedir.

2.3.3. Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu (BPIES)

Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu (BPIES), genellikle yaşamın ilk yılında ortaya çıkan, IgE aracılı olmayan bir besin alerjisi türüdür. Bu durum, sorumlu gıdanın tüketiminden birkaç saat sonra gelişen gecikmiş ve şiddetli gastrointestinal belirtilerle karakterizedir. Belirtiler genellikle özgün değildir ve tekrarlayan uzun süreli kusmalar, solgunluk, letarji, ardından ishal gibi semptomların yanı sıra ciddi vakalarda hipotermi, hipotoni, hipotansiyon ve metabolik dengesizlikler görülebilir [51,52]. Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu akut ve kronik olarak ikiye ayrılır:

- Akut BPIES: Sorumlu gıdanın tüketilmesinden bir ila dört saat sonra başlayan kusma, genellikle gıdanın aralıklı olarak tüketilmesi ya da uzun bir aradan sonra tekrar alınmasıyla ortaya çıkar. Akut BPIES'in belirtileri çoğunlukla 24 saat içinde düzelir ve bu çocukların çoğunda ataklar arasında normal büyüme ve genel sağlık durumu korunur [52].

- Kronik BPİES: Akut BPİES'e oranla daha az görülür. İnek sütü ve soya bazlı formüller, özellikle bebeklerde kronik BPİES'in en sık karşılaşılan tetikleyicileri arasında yer alır. Bu formüllerin kullanımından sonra genellikle bir ile dört hafta içinde aralıklı kusma, kan ve/veya mukus içeren sulu ishal gibi belirtiler görülür. Buna rağmen tetikleyici gıdanın alınmaya devam edilirse, süreç letarji, büyüme geriliği, kilo kaybı ve dehidrasyon gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir [53]. Kronik BPİES, tetikleyici gıdanın düzenli ya da tekrarlayan şekilde tüketilmesiyle ortaya çıkar ve süregelen veya aralıklı kusma, sulu ishal ve büyüme geriliği gibi belirtilerle karakterizedir [52].

2.3.3.1. Epidemiyoloji

Bu sendrom ilk olarak 1970'lerde tanımlanmıştır [54]. Powell (1978), üç aydan küçük bebeklerle yaptığı bir çalışmada, inek sütü veya soya proteini tüketimi sonrası kötü büyüme, ishal ve fekal lökositöz gibi belirtileri tespit etmiş ve bu bulguları oral gıda testleriyle doğrulamıştır [54,55]. Bu durum, günümüzde kronik BPİES olarak kabul edilmektedir [54,55].

Literatürde BPİES'in prevalansına ilişkin tahminler netleşmemiştir [56]. İsrail'de yapılmış tek merkezli, prospektif doğum kohortu çalışması, iki yıl boyunca hastanede doğan yenidoğanlar arasında inek sütü kaynaklı BPİES vakalarının kümülatif insidansını %0,34 (13.019 hastanın 44'ünde) olarak raporlamıştır [57]. PREVALE çalışmasında, BPİES'in toplam kümülatif insidansı %0,7 olarak bildirilmiştir [58]. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, BPİES prevalansı, çocuklar için %0,51, yetişkinler için ise %0,22 olarak tahmin edilmektedir [59]. Bu sonuçlar, Alonso ve arkadaşlarının (2019) çalışmasında [58] vurgulanan BPİES tanısı ve veri toplama yöntemlerinin çalışmaların yapıldığı yerlerdeki farklılıklar sebebi ile değişkenlik gösterebileceği savını desteklemektedir.

2.3.3.2. Tanı

Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu (BPİES) tanısı için en önemli araç, dikkatli bir şekilde alınan klinik öyküdür. Klinisyen, hastanın tüm olası reaksiyonlarını, belirli belirtilerin gıda alımıyla ilişkili zamanlamasını, şüpheli

tetikleyici gıdaları ve bu gıdalara tekrar maruz kalındığında semptomların yeniden ortaya çıkıp çıkmadığını değerlendirmelidir. Akut BPIES vakalarının büyük çoğunluğunda yalnızca öykü, tanı koymak ve tetikleyici gıdaları belirlemek için yeterlidir [52].

Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu için özel bir laboratuvar testi veya başka bir tanı yöntemi bulunmamaktadır. Ancak tanıyı desteklemek ve ayırıcı tanıları dışlamak için çeşitli laboratuvar testlerinden faydalanılabilir. Kronik BPIES'li hastalarda tanı yalnızca öyküye dayanarak netleştirilemeyebilir. Belirtilerin daha az özgün olması nedeniyle, olası tetikleyici gıdaların eliminasyonu ve ardından denetimli oral gıda provokasyon testleri kesin bir tanı için gerekli olabilir [52].

Oral gıda provokasyon testi, BPIES tanısında altın standart olarak kabul edilir ve tanının belirsiz olduğu durumlarda kullanılır. Bu test, şüpheli tetikleyici gıdanın tanıyı doğrulaması ve hastalığın aşılmış aşılmadığını değerlendirmek için uygulanır. Test, tetikleyici gıdanın küçük miktarlarla ve kontrollü bir ortamda (genellikle bir hastane veya klinikte) yavaş yavaş verilmesiyle gerçekleştirilir. Belirtiler genellikle gıda tüketiminden bir ile dört saat sonra ortaya çıkar ve kusma, letarji ve solgunluk gibi belirtilerle kendini gösterebilir [45]. Oral gıda provokasyon testi sırasında ciddi semptomlar (Örn: Hipotansiyon veya şok) gelişebileceğinden, testin sağlık kuruluşunda yapılması zorunludur. Bu nedenle, intravenöz sıvı tedavisi ve gerekli tıbbi müdahalelerin hazır bulundurulması önemlidir. Gıda provokasyon testi, özellikle klinik öykünün belirsiz olduğu durumlarda tanıyı kesinleştirmek için önemli bir araçtır. Ancak, akut BPIES vakalarında öykü açık ve tekrarlayan reaksiyonlarla uyumluysa, provokasyon testinin gerekliliği, kar-zarar durumuna göre değerlendirildiğinde gerekli olmayabilir [51].

Nowak-Węgrzyn ve arkadaşlarının (2017) [52] düzenlediği uzlaşuya göre akut BPIES tanısı için Tablo 2'deki kriterlerden hastada ana kriter ve > 3 küçük kriterin karşılanması gerekir.

Tablo 2. Akut Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu Tanı Kriterleri

Kriter Türü	Açıklama
Ana Kriter	1. Şüpheli gıda tetikleyicisinin alımından bir ile dört saat sonra kusma ve tipik IgE aracılı alerjik cilt veya solunum semptomlarının olmaması.
Minör Kriterler	1. Aynı şüpheli gıdanın yenmesinden sonra ikinci (veya daha fazla) tekrarlayan kusma epizodu 2. Farklı bir gıda yendikten bir ile dört saat sonra tekrarlayan kusma epizodu 3. Herhangi bir şüpheli reaksiyonla birlikte aşırı letarji 4. Herhangi bir şüpheli reaksiyonla birlikte belirgin solukluk 5. Herhangi bir şüpheli reaksiyonla birlikte acil servise başvuru gerekliliği 6. Herhangi bir şüpheli reaksiyonla birlikte intravenöz sıvı desteği gerekliliği 7. 24 saat içinde ishal (genellikle 5-10 saat) 8. Hipotansiyon 9. Hipotermi

Bu tablo, Nowak-Węgrzyn ve arkadaşlarının (2017) düzenlediği konsensüste [52] yer alan tablonun yazar tarafından Türkçeleştirilmiş halidir.

Tablo 2 akut BPIES tanı kriterlerini gösterirken, kronik BPIES tanısının en önemli kriteri suçlu gıdanın diyetten çıkarılmasının ardından belirtilerin birkaç gün içinde düzelmesi ve bu gıdanın tekrar verilmesiyle belirtilerin aniden nüks etmesidir [52]. Yine aynı kaynağa göre, kusma, bir ile dört saat içinde başlar ve ishal, 24 saat içinde (genellikle 5-10 saat içinde) görülür. Çalışmaya göre kronik BPIES tanısı, yalnızca geçmiş öyküsüne dayanarak netleşmeyebilir; bu nedenle, kesin bir tanı koyabilmek için gıda eliminasyonu yapılmalı ve ardından potansiyel tetikleyicilere karşı denetimli oral gıda provokasyon testi uygulanmalıdır. Ayrıca, diğer olası nedenleri dışlamak amacıyla bazı vakalarda endoskopi ve biyopsi yapılması gerekebilir [52]. Kronik BPIES, genellikle kötü kilo alımı, kilo kaybı, anemi, hipoproteinemi ve hipoalbuminemi ile ilişkilidir. Bu durumlar, hastaların laboratuvar sonuçlarından elde edilebilir ve genellikle dışkıdaki kan kaybı ve düşük albumin seviyeleri gibi bulgulara dayanır. Bu belirtiler, hastalığın uzun vadeli etkilerini gösterir ve tanının koyulmasında önemli ipuçları sağlar [54].

2.3.3.3. Tedavi yaklaşımları

Hafif ve orta şiddetli akut vakalarda, oral rehidratasyon solüsyonları ile sıvı desteği önerilir. Ciddi vakalarda ise intravenöz olarak 10-20 ml/kg serum fizyolojik uygulanır ve belirtileri kontrol altına almak için antiemetik tedavi (Örn: Ondansetron) kullanılır [51].

Uluslararası BPİES kılavuzları, emziren annelerin rutin şekilde alerjen besinlerden kaçınmasını önermemektedir. Ancak, emzirme sırasında bebekte belirtiler görülüyorsa ya da sadece anne sütüyle beslenen bebeğin büyümesinde gerilik varsa, annenin diyetinde alerjen eliminasyonu gerekebilir [14,52]. İnek sütü veya soya kaynaklı BPİES durumunda, eHF ilk tercih olarak önerilir; eHF'nin yetersiz kaldığı vakalarda ise AAF kullanılabilir [60]. Bazı durumlarda hidrolize mamalar, akut BPİES'i şiddetlendirebilir veya kronik BPİES'li bebeklerde sürekli büyüme geriliğine neden olabilir. Bu bebeklerin %10-20'si, AAF kullanmak zorunda kalmaktadır. Şiddetli BPİES'li hastalar için AAF, başlangıçta daha uygun bir mama tercihi olabilir [54].

2.3.3.4. Seyir

Besin proteini ilişkili enterokolit sendromunun (BPİES) prevalansı küçümsenmeyecek düzeydedir ve çocuk doktorlarının bu durumu tanınmaları, gereksiz hastaneye yatışları ve aşırı tedaviyi önlemek açısından kritik önem taşır. Emzirme sırasında rutin alerjen gıda kısıtlanmasının önerilmediği de bilinmelidir [6]. Ayrıca, BPİES'li anne sütüyle beslenen bebeklerin, annenin herhangi bir diyet kısıtlaması yapmamasına rağmen anne sütünü tolere edebildiği belirtilmektedir [61]. Gıda alerjisi bulunan çocukların beslenme yönetiminde, yeterli besin öğelerinin (karbonhidrat, yağ, protein ve mikro besinler) sağlanması, büyüme ve gelişimlerinin desteklenmesi ve diyetlerinin sosyal yaşamlarını olabildiğince normal bir şekilde sürdürebilmelerine imkân tanınması büyük önem taşımaktadır [62]. BPİES'in patofizyolojisi, epidemiyolojisi ve uzun vadeli sonuçları konusundaki bilgi eksikliği, daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir. Özellikle biyobelirteçlerin geliştirilmesi ve farklı coğrafyalardaki prevalans çalışmalarının artırılması, BPİES'in daha iyi anlaşılması ve yönetimi için kritik öneme sahiptir [63].

Besin proteini ilişkili enterokolit sendromlu çocukların beslenme yönetimi, diyet kısıtlamalarının ve yeni gıdaların geç tanıtımının yol açabileceği beslenme eksikliklerini önlemeye yönelik olmalıdır [52]. Enerji, protein, A vitamini, D vitamini, kalsiyum, demir ve çinko eksiklikleri, gıda alerjisi olan çocuklarda sıkça görülmektedir [52]. Hastalara yeni gıdayı tek bir bileşen olarak tanıtılması ve yüksek riskli gıdaların tanıtılmadan önce reaksiyon gelişimini gözlemlemek amacıyla en az dört gün beklemleri önerilir [52]. İnek sütü kaynaklı BPİES, genellikle iki yaşına kadar tüm çocuklarda çözülürken, soya kaynaklı BPİES 14 ay civarında çözülmemektedir [57]. İzlemede hastaların kilo ve boy gibi büyüme parametrelerinin düzenli takibi büyük önem taşımakta olup, bu sürecin sağlıklı yönetilmesinde diyetisyen desteği alınabilir. Bu süreç, tedaviye yanıtın ve hastalığın çözülme sürecinin izlenmesinde kritik rol oynamaktadır.

2.3.4. Besin Proteini İlişkili Enteropati (BPİE)

Besin proteini ilişkili enteropati (BPİE), ince bağırsakta hasara neden olarak malabsorpsiyona yol açan nadir bir sendromdur [64]. Çölyak hastalığına benzer bir tablo oluşturmakla birlikte, BPİE daha hafif bir seyir izler [65]. Besin proteini ilişkili enteropati, yaşamın ilk yılında ortaya çıkan ve genellikle altı aydan küçük bebekleri etkileyen bir klinik tablodur. Çoğu zaman bir alerjenin (özellikle inek sütü) tanıtılmasından birkaç hafta sonra başlar ve hastaların büyük çoğunluğunda bir ile iki yaşına kadar düzelir [66].

Besin proteini ilişkili enteropatinin en sık görülen belirtileri arasında uzamış ishal, kusma, karın şişkinliği ve büyüme ve gelişme geriliği yer alır. Vakaların %50'den fazlasında kronik ishal görülür ve bu tabloya karın ağrısı, karın şişkinliği, erken doyumluk hissi, steatore ve malabsorpsiyon gibi belirtiler eşlik edebilir [13], [60].

2.3.4.1. Epidemiyoloji

Besin proteini ilişkili enteropatinin (BPİE) görülme sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte, günümüzde oldukça nadir rastlandığı düşünülmektedir [33]. Son yıllarda BPİE ile ilgili literatürde neredeyse yeni bir bildiri bulunmamaktadır [67].

2.3.4.2. Tanı

Besin proteini ilişkili enteropati, en yaygın olarak inek sütü proteini ve soya proteini tarafından tetiklenir [67]. Belirtiler yavaş yavaş gelişebileceği gibi ani bir başlangıçla da ortaya çıkabilir. Klinik tablo, bağırsak malabsorpsiyonu, steatore, protein kaybına bağlı enteropati, anemi (demir kaybına bağlı) ve hipoalbuminemi gibi sorunlarla kendini gösterebilir [13,33]. Diğer non-IgE besin alerjilerinde tanıda hasta öyküsü daha belirleyici bir rol oynarken, BPİE gibi durumlarda histopatolojik bulgular, diğer tanıları dışlamak için daha büyük bir öneme sahiptir [6].

Besin proteini ilişkili enteropatinin tanısal incelemelerinde, ince bağırsaktan alınan biyopsi örneklerinde çölyak hastalığını andıran villöz atrofi, kript hiperplazisi, intraepitelyal lenfositoz ve eozinofil infiltrasyonu saptanabilir [64]. Bu durum, histolojik olarak duodenal bulbusta lenf nodüler hiperplazi ve villöz yapıda değişikliklerle karakterizedir.

2.3.4.3. Tedavi Yaklaşımları

Besin proteini ilişkili enteropatinin beslenme yönetimiyle ilgili veri eksikliği vardır [67]. Tetikleyici gıdaların diyetten çıkarılması, belirtilerin bir ile üç hafta içinde düzelmesini sağlar ve bu süreçte yoğun hidrolize formüllerin kullanılması önerilmektedir [33]. Malabsorpsiyon ve büyüme geriliği durumlarında parenteral beslenme gerekebilir.

Formül ile beslenen hastaların, bağırsak tutulumuna nedeniyle, ishal veya malabsorpsiyon bulguları var ise, bu grupta hidrolize pirinç proteini içeren veya ileri derece hidrolize inek sütü proteini içeren formül kullanılmalıdır [13]. Tedaviye yanıt yoksa ya da hipoalbuminemi, büyüme geriliği veya şiddetli anemi gibi bulguları olan ileri vakalarda, birinci basamakta AAF kullanılmalıdır [13].

2.3.4.4. Seyir

Besin proteini ilişkili enteropatinin belirtilerinin düzelmesi, diğer non-IgE besin alerjilerinden, yani BPİES ve BPİAP'tan farklı olarak, daha uzun bir süre alır. Villüs hasarı ve bunun sonucunda gelişen malabsorpsiyon, diğer non-IgE alerjilerine göre daha belirgin ve uzun süreli belirtilere yol açabilir; bu da tablonun daha ciddi

olabileceği yönünde bir çıkarım yapmamıza neden olmaktadır. Ancak uzun vadeli prognozu iyidir [68].

2.3.5. İmmünoglobulin E (IgE) Aracılı Olmayan Besin Alerjilerinin Karşılaştırılması

Non-İmmünoglobulin E (IgE) besin alerjilerinin ayrıntılı tartışılmasından sonra, Tablo 3 bu üç non-IgE aracılı gıda alerjisi arasındaki farkları açık, sistematik ve karşılaştırmalı bir biçimde sunması adına hazırlanmıştır.

Tablo 3. İmmünoglobulin E (IgE) Aracılı Olmayan Besin Alerjilerinin Karşılaştırılması

	BPIES	BPIAP	BPIE
Başlangıç Yaşı	Genellikle ilk bir yaş içinde; çoğunlukla tamamlayıcı besinlerle.	İlk iki hafta- altı ay arası	Genellikle bir yaş altında; alerjen alımından birkaç hafta sonra
Temel Özellikler	Akut: bir ile dört saat içinde şiddetli kusma Kronik: Tekrarlayan kusma ve ishal	Dışkıda kan; çoğunlukla mukusla birlikte	Uzamış ishal, malabsorpsiyon, kilo alamama
Klinik Şiddet	Orta-şiddetli (Ağır vakalarda hipotansiyon, şok)	Hafif-orta (Genellikle benign ve kendini sınırlayan)	Değişken (Malabsorpsiyon varsa ciddi olabilir)
Histopatoloji	Tanı klinik olup histopatolojik araştırma gerekmez.	Eozinofilik kolit	Duodenal lenfoid hiperplazi ve villus yapısında bozulma
Prognoz	İyi; genellikle üç ile beş yaş arasında tolere edilir.	Mükemmel; çoğu olgu 12 ay içinde düzelir.	Genellikle iki yaşına kadar iyileşme görülür.
Tedavi	Tetikleyici gıdadan kesin kaçınma. (Bazen AAF gerekir.) OFC ile tolerans değerlendirmesi.	Gereksiz diyet önlenmeli. Hafif olgularda spontane düzelme olabilir. Gerekirse kısa süreli eliminasyon, ardından provokasyon testi yapılmalıdır.	Tetikleyici gıdadan kaçınma. Gerekirse eHF kullanımı. Malabsorpsiyon varsa parenteral beslenme.

Tablo 3 oluşturulurken Corica ve arkadaşlarının (2020) çalışmasından [60] faydalanılmıştır.

AAF: Aminoasit Bazlı Formül

BPIAP: Besin Proteini İlişkili Alerjik Proktokolit

BPIE: Besin Proteini İlişkili Enteropati

BPIES: Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu

eHF: Hidrolize Formül

OFC: Oral Food Challenge

2.4. KEMİK SAĞLIĞI

Bu çalışmanın amacı BPIAP'lı hastaların kemik sağlığını değerlendirmek olduğu için, non-IgE besin alerjilerinin detayları incelendikten sonra, bu bölümde, kemik sağlığı ile ilgili önemli bilgiler çerçevelenecektir. Kemik sağlığı, kemiklerin kırılmalara karşı dayanıklılığını ifade eder ve genellikle kemik mineral deposunu değerlendirilmesiyle, yani kemik mineral içeriği (KMI) veya kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleriyle analiz edilir. Kemik sağlığı iskeletin mekanik işlevlerini ve vücut için sağladığı destekleyici özellikleri de kapsar [69]. İnsan iskeleti, yaşam boyunca şekil ve boyut açısından çeşitli değişimler geçirir. Kemik kütlesi, bebeklikten itibaren kademeli olarak artar ve zirve kemik kitlesinin yaklaşık %90'ı ergenlik dönemi sonunda kazanılır. Bu süreçte ulaşılan kemik kütlesi, yetişkinlikteki KMY'yi büyük ölçüde şekillendirir [70].

Kemik sağlığı, genetik ve çevresel faktörlerin bir birleşimi ile şekillenir ve bu süreçte beslenme, temel bir rol oynar. Kemiklere yük binmesi, yeterli vitamin ve mineral alımı, bu besinlerin etkili bir şekilde emilimi ve metabolize edilmesi ile kemik mineralizasyonu için gerekli serum seviyelerinin korunması bunlara örnektir. D vitamini, kalsiyumun bağırsaklardan daha etkili bir şekilde emilmesini sağlayarak kemik gelişiminde kritik bir rol oynar. D vitamini eksikliğinde, kalsiyumun yalnızca %10-15'i emilebilir ve bu kemiklerin güçsüzleşmesine, kırılma eğilimine ve şekil bozukluklarına neden olabilir. Çocukların kalsiyum gereksinimi yaşla birlikte artar ve ergenlik döneminde günlük ihtiyaç 1300 mg'a kadar yükselir. Ancak, bu miktarın karşılanması, özellikle süt tüketimi yetersiz olan bireyler için oldukça zor olabilir. Bunun yanı sıra, hareketsiz yaşam tarzı, sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi ve bazı ilaçlar, bu süreçleri olumsuz etkileyerek kemik sağlığını bozabilir. Bu nedenle, sağlıklı bir beslenme düzeninin sürdürülmesi, güçlü ve dayanıklı kemikler için hayati önem taşır [71-73].

2.4.1. Kemik Metabolizması

Kemik metabolizması, egzersiz, beslenme ve hormonal denge gibi çeşitli faktörlerin etkisiyle bebeklik döneminden başlayarak yaşam boyunca muntazam mekanizması ile sağlıklı yapısını oluşturmaya ve korumaya çalışır. Hayat boyu sürekli olarak yenilenen kemik dokusu dinamiktir [74]. Osteoblastlar, osteoklastlar ve

osteositler, kemik mikroçevresinde yer alan temel hücrelerdir ve kemik yeniden şekillenmesi (remodelling) sürecinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynarlar. Bu hücreler, hücre dışı sinyaller aracılığıyla birbirleriyle iletişim kurarak kemik dokusunun sürekli yenilenmesini sağlar. Osteoblastlar, kemik oluşumundan sorumlu hücrelerdir ve egzersiz, osteoblast aktivitesini artırarak yeni kemik matrisi sentezini desteklerken osteoklastlar, kemik yıkımından sorumlu hücrelerdir; osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki dinamik denge, kemik dokusunun sürekli yenilenmesini sağlar [75]. Laküna içinde bulunan osteositler, kemik dokusunun homeostazını sürdürmekte önemli rol oynar; mineral dengesini düzenler ve mekanik stres ya da mikrohasar durumlarında kemik yeniden şekillenme sürecini başlatacak sinyaller iletir [76]. Düzenli ve uygun fiziksel aktivite; kemik oluşumunu destekleyen osteoblastların fonksiyonunu güçlendirir, osteoklastların aşırı kemik yıkımını engeller ve kemik şekillenmesini optimize eder. Bu mekanizmalar, özellikle kemik hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde önemli rol oynar [77].

2.4.2. Görüntüleme Yöntemleri ile Kemik Mineral Yoğunluğu Değerlendirmesi

Bugüne kadar Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA), çocuklarda ve yetişkinlerde KMY'yi değerlendirmek için International Society for Clinical Densitometry (ISCD) tarafından önerilen ve kabul edilen referans standarttır [78]. DXA taramalarında radyasyon maruziyeti oldukça düşük düzeydedir (0,1-6 mikroSv) ve tipik bir göğüs röntgeninden daha azdır ki bu da bu yöntemi güvenli bir seçenek haline getirir ve dünya genelinde çocuklarda kemik yoğunluğunu değerlendirmek için en yaygın kullanılan yöntemdir [79].

2.4.3. Kemik Sağlığının Biyokimyasal Değerlendirmesi

Kemik sağlığı, serumda kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (ALP), paratiroid hormonu (PTH), 25-hidroksi vitamin D₃ (25-(OH)D₃) ve osteokalsin düzeylerinin ölçülmesiyle de ayrıntılı olarak değerlendirilebilir [80]. İskeletin mekanik olarak işlev görmesi için gerekli sertliği sağlayan kalsiyumun %99'u kemikte bulunmaktadır. Vücutta kritik öneme sahip olan kalsiyum; protein aktivasyonu, hücre içi sinyal iletimi, kas kasılması, sinir iletimi ve kan pıhtılaşması gibi süreçlerde önemli roller üstlenir [81]. Kalsiyum ve fosfat iyonları, kemik dokusunda birleşerek hidroksiapatit kristalleri oluşturur. Bu kristaller, kemik matrisinin mineralizasyonundan sorumludur ve

kemiklere sertlik ve mekanik dayanıklılık kazandırır. Kollajen fibrilleri, bu kristaller için bir iskelet görevi görerek kristallerin düzenli bir şekilde yerleşmesine yardımcı olur [82]. Fosfor, kemik ve diğer dokuların temel bir bileşenidir ve neredeyse tüm metabolik süreçlerde bir şekilde rol oynar ve toplam fosfatın yaklaşık %88'i kemiklerde depolanır. Bunun yanında nükleik asitler, nükleotitler ve fosfolipitler gibi çeşitli metabolitlerin yapısında inorganik ve organik fosfatlar şeklinde yer alır. Fosfor metabolizması, hipofosfatemi veya hiperfosfatemi gibi durumlara karşı vücutta fosfat homeostazını sağlamak amacıyla çeşitli hormonal ve renal mekanizmalarla düzenlenir. Hipofosfatemi, 1,25-dihidroksi D vitamini sentezini artırarak bağırsaklardan fosfat ve kalsiyum emilimini yükseltir ve kemikten salınımlarını sağlar. Artan iyonize kalsiyum düzeyi, PTH salgısını baskılar ve D vitamini sentezini azaltır. Hiperfosfatemi ise, serum iyonize kalsiyum düzeyini düşürür ve 1 α -hidroksilaz aktivitesini azaltır, bu da PTH salgısını artırır. Artan PTH seviyesi, serum fosfat düzeyini normalleştirmek için böbreklerden fosfat atılımını artırır [74].

Paratiroid hormonu, kalsiyum ve fosfat dengesinin korunmasında önemli bir rol oynar. PTH, 25-(OH)D₃'nin aktif metaboliti olan 1,25-dihidroksi vitamin D'ye dönüşümünü kolaylaştırır. Bu aktif form, diyetten kalsiyum ve fosfat emilimini artırır. Vitamin D eksikliği ve/veya yetersiz diyetle alınan kalsiyum (kalsipenik durum) durumunda, PTH kemiklerden kalsiyum ve fosfatın mobilizasyonunu sağlar ve aynı zamanda idrarla fosfat atılımını artırır. Bu nedenle, hafif ile orta düzeyde kalsiyum eksikliği durumlarında, paradoksal olarak serum kalsiyum düzeyleri korunurken, serum fosfat düzeyleri azalır. PTH'nin kemikler üzerindeki 'rezorptif' etkisi nedeniyle artan kemik döngüsü, serumda ALP seviyelerinin yükselmesine yol açar [83]. ALP, osteoblastların farklılaşmasını ve kemik oluşumunu gösteren bir belirteçdir [84].

2.4.4. Osteoporoz ve Osteopeni

Osteoporoz, 1991 yılında düzenlenen uluslararası uzlaşya göre "düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro yapısında bozulma ile karakterize edilen; bunun sonucunda kemik kırılabilirliğinin arttığı ve buna bağlı olarak kırık riskinin yükseldiği bir hastalık" olarak tanımlanmıştır [85]. Osteopeni, kemik dokusundaki yetersizlikle karakterize edilen bir durum olup, tedavi edilmediğinde ilerleyerek osteoporoz gelişimine zemin hazırlayabilir.

ISCD'nin 2019 kılavuzuna [86] göre, çocuk ve ergenlerde osteoporoz tanısı yalnızca KMY sonuçlarına dayanarak konulmamalıdır. Tanının konulabilmesi için Z-skorunun $\leq -2,0$ olmasına ek olarak, klinik olarak anlamlı bir kırık öyküsü veya vertebra kırığının varlığı da gereklidir [86]. Kılavuza göre vertebra kompresyon (çökme) kırıklarının, yüksek enerjili travmaya bağlı olmadığı durumlarda görülmesi osteoporozu akla getirmelidir ve bu durumda kemik mineral dansitesinin ölçülmesi, kemik sağlığının değerlendirilmesini destekler; vertebra kırığı bulunmayan olgularda ise osteoporoz tanısının konulabilmesi için hem klinik olarak anlamlı bir kırık öyküsü hem de KMY Z-Skorunun $\leq -2,0$ olması gerekmektedir. On yaşına kadar iki veya daha fazla uzun kemik kırığı bulunması veya 19 yaşına kadar herhangi bir yaşta üç veya daha fazla uzun kemik kırığı geçirilmiş olması klinik olarak anlamlı kırık öyküsü olarak kabul edilir. Ayrıca KMI/KMY Z-Skorunun $> -2,0$ olması, iskelet kırılabilirliği veya artmış kırık riski olasılığını tamamen dışlamamaktadır ve bu nedenle, çocuk ve ergenlerde osteoporoz tanısında hem klinik bulguların hem de DXA ölçümlerin birlikte değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMANIN AMACI VE ŞEKLİ

Bu çalışma, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji ve Alerji ve İmmünoloji Polikliniklerine başvurmuş ve BPIAP tanısı olarak takip edilen çocukların kemik sağlığını değerlendirmek amacıyla tek merkezli, prospektif bir çalışma olarak planlanmıştır. Kontrol grubu olarak Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran sağlıklı 5 yaşındaki çocuklar belirlenmiştir.

3.2. ETİK ONAM

Çalışma, Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüş olup, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19/12/2023 tarihinde 4209 sayılı etik kurul onayı alındı (Bkz. EK 2).

3.3. ÖRNEKLEM SEÇİMİ VE ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ

Çalışmaya dahil edilen hasta grubu, 5 yaşında olan ve süt çocuğu döneminde BPIAP tanısı almış olan çocuklardan oluşmaktadır. Kontrol grubu olarak aynı yaş grubundaki sağlıklı çocuklar belirlenmiştir. Örneklem büyüklüğü G*Power Version 3.1.6 programı kullanılarak hesaplanmıştır. Çalışmada kalsiyum, fosfor, ALP, 25-(OH)D₃ ve PTH kan tetkikleri arasındaki farkın geniş etki büyüklüğü (effect size = 0,8) olarak kabul edilmesi ve %95 güç (power) ile α anlamlılık seviyesi 0,05 olarak belirlenmesi sonucunda, toplam 70 vaka gerektiği hesaplanmıştır. Hasta ve kontrol grupları 35'er kişiden oluşmaktadır.

3.3.1. Çalışmaya Dahil Edilme ve Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Çalışmaya, süt çocukluğu döneminde BPIAP tanısı almış, beş yaşında olan ve ebeveynlerinden yazılı onam alınmış çocuklar dahil edilmiştir. Bu hastalar, çocuk gastroenteroloji ve çocuk alerji polikliniklerinden BPIAP tanısı alan düzenli takip edilen ve 5 yaşında olan hastalardı.

Dışlama kriterleri aşağıdaki şekilde belirlenmiştir:

- Konjenital kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı, metabolik veya genetik hastalık gibi kronik hastalık öyküsü bulunan olgular
- Metabolik kemik hastalığı tanısı olan olgular
- Sürekli ilaç kullanan veya kortikosteroid tedavisi öyküsü bulunan olgular
- Beş yaş altı veya üstü bireyler
- Ebeveyn onamı alınamayan olgular

Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit tanısı çocuk gastroenteroloji ve çocuk alerji hekimlerince ESPGHAN tarafından 2024 yılında yayımlanan kılavuzda belirtilen kriterlere göre konulmuştur [87]. Tanı; sağlıklı görünen bebeklerde kanlı mukuslu dışkılama gibi semptomların varlığı, eliminasyon diyeti ile semptomların gerilemesi ve yeniden yükleme sonrası semptomların tekrar ortaya çıkması esas alınarak konulmuştur.

Çalışma grubundaki hastalar, beslenme şekline göre kendi aralarında aşağıdaki alt gruplara ayrılmıştır:

- Sadece anne sütü ile beslenenler
- Anne sütü ve hipoalerjenik formül (eHF, AAF veya HRF) ile beslenenler
- Yalnızca hipoalerjenik formül ile beslenenler
- Hipoalerjenik formül ve tamamlayıcı besin ile beslenenler

Sağlıklı kontrol grubu, aynı yaş grubunda olup çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine başvuran ve çalışma dışlama kriterlerini karşılamayan bireylerden oluşturulmuştur.

3.4. KLİNİK VE LABORATUVAR BİLGİLERİNİN TOPLANMASI

Bebeklik döneminde tanı alan, düzenli takipleri olan hastalardan, tanı sonrası 1. ay, 6.ay, 9. Ay ve 1 yaşında takipleri yapılan ve en az bir yaşına kadar izlenen hastalar, hastane kayıtlarından tespit edilip telefonla arandılar ve kemik sağlığını değerlendirmek ve beş yaş kontrollerini yapmak için polikliniğe çağrıldılar. Hastalara

çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilir onamları alındıktan sonra hastaların demografik özelliklerini, antropometrik ölçümlerini içeren ekte sunulan çalışma formunu dolduruldu (Bkz. EK 3).

Çalışma grubundaki hastalar ve sağlıklı kontroller poliklinikte muayene edilerek antropometrik ölçümleri kaydedilmiştir. Antropometrik ölçümler, Türkiye'ye özgü Olcay Neyzi referans verileri [88] temel alınarak, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği'ne (ÇEDD) ait çevrim içi uygulama [89] aracılığıyla değerlendirilmiştir. Ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümleri ile bu parametrelere ait persentil ve Z-skorları kaydedilmiştir.

Çalışma formunda demografik bilgiler, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri; doğum şekli, akraba evliliği durumu, ailede atopi öyküsü, çocuğun vitamin takviyeleri (multivitamin/D vitamini) alıp almadığı; çocuğun bebeklikte başlanan D vitamini desteği alma süresi, kemik fraktürü öyküsü, elimine edilen besin, beslenme şekli, ek alerjik hastalık gibi bilgiler kaydedildi. Fizik bakı bulguları not edildi. Çalışma kapsamında kemik sağlığının değerlendirilmesi amacıyla hasta ve kontrol grubunda serum kalsiyum, fosfor, ALP, PTH ve 25-(OH)D₃ değerleri alınmıştır. Lomber KMY sadece hasta grubunda değerlendirilmiştir. Değerlendirme KMY ve boy uzunluğuna göre düzeltilmiş yaşa göre lomber omurga KMY Z-Skoru hesaplanarak grup içi karşılaştırmalar gerçekleştirilmiştir.

Serum tetkiklerinden kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH analizleri Sarıyer Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan cihazlarda, 25-(OH)D₃ değerlendirmesi ise Okmeydanı İSLAB-3 Laboratuvarında bulunan cihazlarda gerçekleştirilmiştir. DXA görüntülemesi, Sarıyer Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalında OsteoSys Primus® isimli cihazla yapılmıştır.

Serum 25-(OH)D₃ düzeyleri, laboratuvar analiz sisteminde µg/L birimi ile raporlanmıştır. Literatürde yaygın kullanılan birimlerden ng/mL, 1 µg/L = 1 ng/mL eşitliği ile aynı olduğundan, çalışmada doğrudan ng/mL birimi tercih edilmiştir. Ayrıca, vitamin D düzeylerinin değerlendirilmesinde yeterli düzey ≥ 20 ng/mL, yetersiz düzey 12–20 ng/mL ve eksiklik < 12 ng/mL olarak sınıflandırılmıştır [90].

Serum 25-(OH)D₃ düzeyi 20 ng/mL'nin altında olan hastalara vitamin D destek tedavisi uygulanmıştır.

Lomber omurga (L1-L4) KMY ölçümleri, OsteoSys Primus® cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiş ve elde edilen değerler, pediatrik referans eğrileriyle uyumlu hale getirilmesi amacıyla dönüşüm sürecine tabi tutulmuştur. Ölçüm sonuçları öncelikle GE Lunar Prodigy sistemine, ardından Hologic sistemine dönüştürülmüştür [91], [92]. Dönüşüm süreci şu formüllerle gerçekleştirilmiştir:

$$\text{Hologic KMY} = 0,918 * ((0,88 * \text{OsteoSys Primus KMY}) + 0,17) - 0,038$$

Dönüştürülmüş değerler, Zemel ve arkadaşlarının (2011) çalışması [93] baz alınarak The Children's Hospital of Philadelphia (CHOP) tarafından geliştirilen Pediatric Bone Density Calculator¹ aracı kullanılarak değerlendirilmiştir. Hesaplamalar sonucunda, boy uzunluğuna göre düzeltilmiş yaşa göre lomber omurga KMY Z-Skoru elde edilmiştir.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için *SPSS 15.0 for Windows* programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, medyan olarak verildi. Sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları bağımsız ikiden çok grupta, gruplarda normal dağılım koşulu sağlandığında Oneway ANOVA Testi ile, koşul sağlanmadığında Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Bağımsız iki grupta normal dağılım koşulu sağlanmadığından karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile yapıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlandığında Pearson Korelasyon Analizi ile, koşul sağlanmadığında Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3.6. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

¹ Kullanılan çevrimiçi hesaplayıcı için bakınız: <https://zscore.research.chop.edu/calcpedbonedens.php> (Erişim tarihi: 24.02.2025).

4. BULGULAR

4.1. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ TANIMLAYICI ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya BPIAP tanı geçmişi olan 35 çocuk dahil edildi. Bu grubun 18'i (%51,4) kız ve 17'si (%48,6) erkekti. Katılımcıların desimal yaş ortalamaları $5,47\pm 0,28$ (min: 5, maks: 5,92, medyan: 5,5) olarak tespit edildi.

Çalışma grubunun 14'ü (%40) normal spontan vajinal yolla, 21'i (%60) sezaryen doğum ile dünyaya geldiği kayıt altına alındı. Tüm olguların doğumları term dönemde gerçekleşmiş olup, doğum ağırlıkları gebelik haftalarına göre normal sınırlarda kaydedilmiştir. Hastaların 33'üne hayatın ilk altı ayında, 2'sine ise altıncı aydan sonra BPIAP tanısı konulmuştur.

Çalışmaya sağlam sağlıklı kontrol grubu olarak 35 çocuk dahil edildi. Bu grubun ise 14'ü (%40) kız, 21'i (%60) erkekti. Desimal yaş ortalamaları $5,34\pm 0,31$ (min: 5, maks: 5,90, medyan:5) olarak saptandı. Olguların tümü term doğum öyküsüne sahipti. Bu gruptaki hastaların 19'u (%54,3) normal spontan vajinal yolla, 16'sı (%45,7) sezaryen doğum ile dünyaya geldiği kayıt altına alındı. Doğum tartılarına göre değerlendirildiğinde hepsi gestasyon haftalarına göre normal sınırlardaydı.

İki grup arasında yaş, cinsiyet dağılımları ve doğum şekli açısından anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p= 0,062$; $p=0,337$ ve $p=0,231$).

Her iki grubunun antropometrik ölçümleri, persentil ve SDS değerleri Tablo 4'te verilmiştir. Her iki grubun antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında; vücut ağırlığı, boy uzunluğu, ağırlık ve boy persentil değerleri ile ağırlık ve boy SDS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Benzer şekilde, VKİ, VKİ persentil ve VKİ SDS değerleri açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). VKİ SDS dağılımı incelendiğinde, akut malnütrisyon oranı BPIAP grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte (%8,6'ya karşı %5,7), bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4. Hasta ve Kontrol Gruplarının Antropometrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
Ağırlık (kg)			
Ort.±SD	20,0±4,7	20,3±4,3	0,605**
Min-Maks (Medyan)	14,4-38,1 (19)	14,7-32 (19,8)	
Boy(cm)			
Ort.±SD	114,9±5,2	112,9±6,0	0,149*
Min-Maks (Medyan)	106-128 (115)	103-128 (111)	
Ağırlık Persentil			
Ort.±SD	46,9±30,0	51,9±33,9	0,513*
Min-Maks (Medyan)	0,45-99,98 (46,8)	1,3-99,7 (50)	
Boy Persentil			
Ort.±SD	63,7±28,3	53,0±32,9	0,238**
Min-Maks (Medyan)	6,06-99,76 (73,6)	2,1-100 (46,8)	
Ağırlık SDS			
Ort.±SD	-0,04±1,29	0,16±1,30	0,522*
Min-Maks (Medyan)	-2,61-3,99 (-0,08)	-2,22-2,80 (0)	
Boy SDS			
Ort.±SD	0,49±1,04	0,21±1,25	0,295*
Min-Maks (Medyan)	-1,55-2,82 (0,62)	-2,03-3,63 (-0,08)	
VKİ			
Ort.±SD	15,0±2,4	15,8±2,2	0,063**
Min-Maks (Medyan)	11,48-24,38 (14,4)	12,7-21,6 (15,4)	
VKİ Persentil			
Ort.±SD	34,4±29,1	48,2±32,6	0,088**
Min-Maks (Medyan)	0,80-99,91 (23)	0,9-99,8 (48)	
VKİ SDS n (%)	Malnütrisyon (SDS≤-2)	3 (8,6)	2 (5,7)
	Obezite (SDS≥+2)	2 (5,7)	2 (5,7)
	Normal (-2<SDS<+2)	30 (85,7)	31 (88,6)
VKİ SDS			
Ort.±SD Min-Maks (Medyan)	-0,57±1,32 -3,97-3,12 (-0,74)	-0,01±1,28 -2,37-2,81 (-0,05)	0,076*

VKİ: Vücut kitle indeksi *Student t testi **Mann Whitney U Testi #Ki Kare testi

4.2. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ KLİNİK ÖZGEÇMİŞ ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

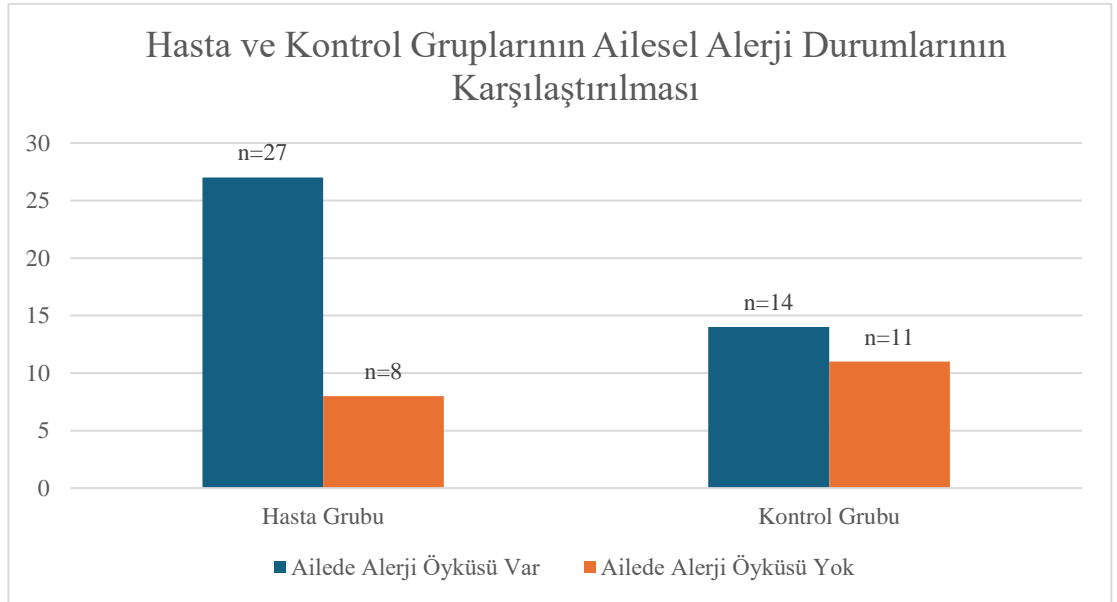
Takviye vitamin alma yönündelen hasta ve kontrol grubu değerlendirildiğinde, hasta grubunun 20'si (%57,1), kontrol grubunun 15'i (%42,9) kullanmaktaydı (p=0,232).

Hasta ve kontrol gruplarının özgeçmişleri değerlendirildiğinde; atopik dermatit, tekrarlayan bronşiyolit veya astım tanısı nedeniyle nebulizatör tedavisi öyküsü, hasta grubundaki çocuklarda (%65,7; n=23) kontrol grubuna (%8,6; n=3) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$).

Hasta grubunda 2 (%5,7), kontrol grubunda 4 (%11,4) kişi kemik fraktürü geçmişti. Bu fraktürler yüksek enerjili fraktürler olup vertebra kırığı değildi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,673$).

4.3. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ AİLEVİ VE ÇEVRESEL ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta grubunun 5'inde (%14,3), kontrol grubunun ise 4'ünde (%11,4) akraba evliliği vardı. ($p=1$). BPIAP grubunda 10 (%28,6) anne, kontrol grubunda 13 (%37,1) anne sigara kullanıyordu ($p=0,445$). Hasta ve kontrol gruplarının aile öyküsünde astım ve mevsimsel alerjik rinit gibi hastalıkların varlığı değerlendirildiğinde, çalışma grubundaki 27 (%77,1) olgunun ve kontrol grubundaki 14 (%40) bireyin ailesinde alerji öyküsü saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$) (Şekil 1).



Şekil 1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Ailesel Alerji Durumlarının Karşılaştırılması

4.4. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ KEMİK SAĞLIĞINA İLİŞKİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİ

Hasta ve kontrol gruplarının PTH, kalsiyum, fosfor, ALP, 25-(OH)D₃ düzeyleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5). Hasta ve kontrol gruplarının PTH, kalsiyum, fosfor, ALP ve 25-(OH)D₃ düzeyleri karşılaştırıldığında, tüm biyokimyasal parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 5. Hasta ve Kontrol Gruplarının PTH, Kalsiyum, Fosfor, ALP, 25-(OH)D₃ Düzeyleri

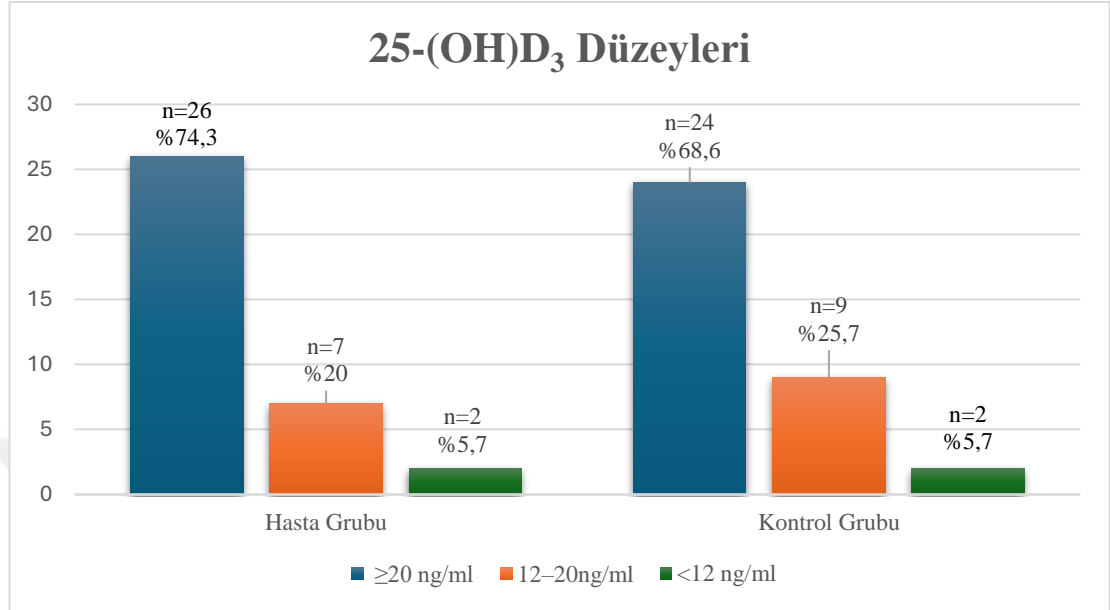
	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
PTH (ng/L)			
Ort.±SD	39,8±19,8	35,6±15,9	0,428**
Min-Maks (Medyan)	13,2-98,1 (37,9)	11,8-86,2 (34,9)	
Ca (mg/dL)			
Ort.±SD	9,94±0,32	10,03±0,29	0,107**
Min-Maks (Medyan)	9,2--11,1 (10)	10-10,5 (10)	
P(mg/dL)			
Ort.±SD	5,06±0,59	4,90±0,48	0,159**
Min-Maks (Medyan)	3,7-6,3 (5)	4-6 (4,90)	
ALP (U/L)			
Ort.±SD	191,0±42,5	197,7±50,5	0,549*
Min-Maks (Medyan)	112,3-310,2 (192)	127,6-339,8 (186)	
25-(OH)D₃ (ng/mL)			
Ort.±SD	26,2±9,6	24,8±8,7	0,526*
Min-Maks (Medyan)	6,7-46,9 (27,5)	10,4-54 (25,2)	

*Student t testi **Mann Whitney U Testi

25-(OH)D₃ düzeyleri yeterli düzey ≥ 20 ng/mL, yetersiz düzey 12–20 ng/mL ve eksiklik <12 ng/mL şeklinde kategorize edildiğinde gruplar arası anlamlı fark çıkmamıştır (p=0,914) (Şekil 2). Vitamin D takviyesi önerisi, vitamin D düzeyi yetersiz ve eksik olan hasta grubunun 9’una (%25,7), kontrol grubunun ise 11’ine (%31,4) yapıldı.

Bebeklik döneminde vitamin D₃ desteği süreleri incelendiğinde; hasta grubunun kullanım süreleri ay cinsinden ortalama 21,5±18,1 ay (Min:1, maks:68,

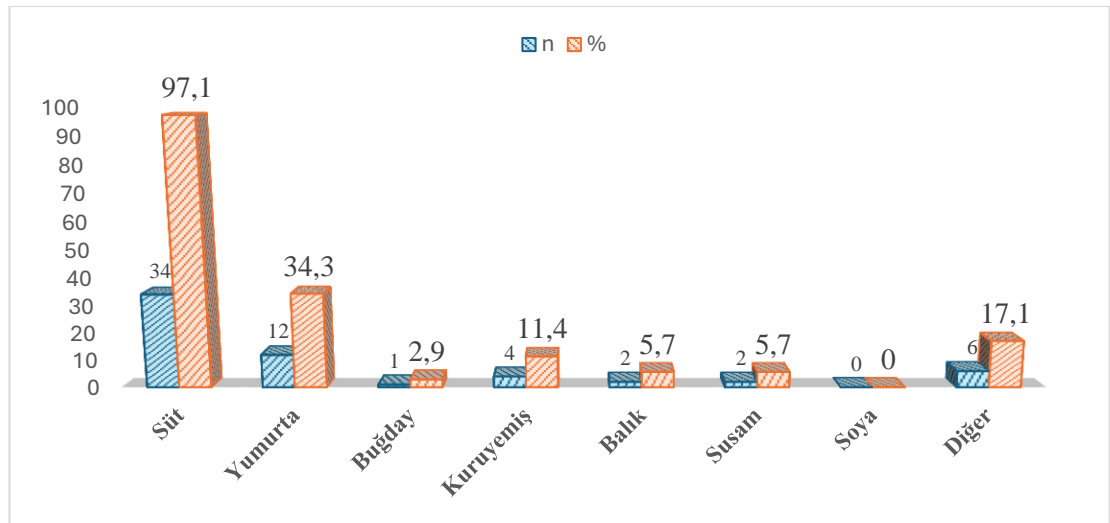
medyan:12), kontrol grubunun 15,0±11,2 ay (Min:3, maks:70, medyan:12) olarak kaydedildi. Bu fark, istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,074$).



Şekil 2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Serum 25-(OH)D₃ Düzeylerinin Karşılaştırılması

4.5. BESİN PROTEİNİ İLİŞKİLİ ALERJİK PROKTOKOLİTLİ ÇOCUKLARDA ALERJEN BESİN DAĞILIMI VE BESLENME ÖZELLİKLERİ

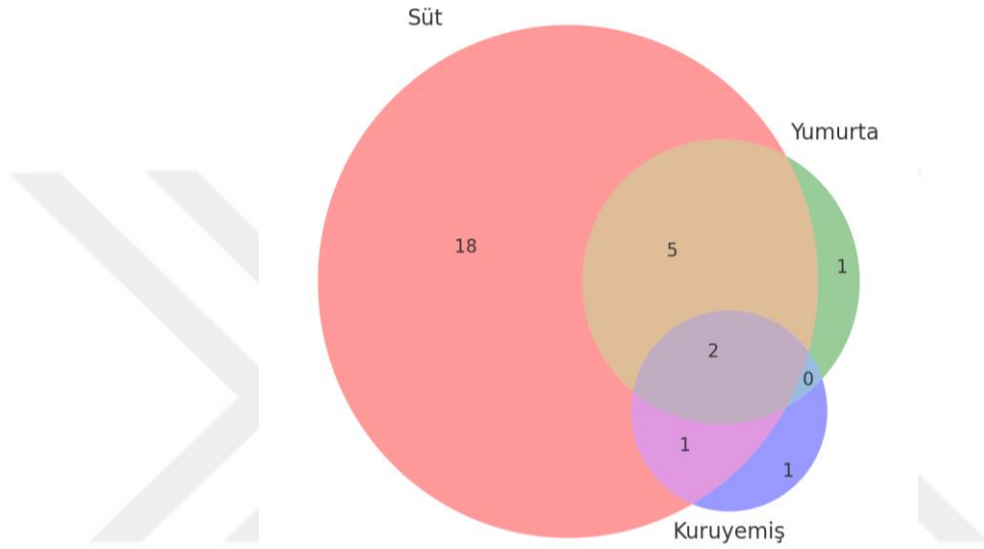
Bu olgularda en sık saptanan alerjen besin süt iken, ikinci sırada yumurta yer almaktadır (Şekil 3).



Şekil 3. BPIAP'lı Çocuklarda Alerjen Besinlerin Dağılımı

Alerjen besinlerin Şekil 3'te yüzde toplamlarının %100'ü aşmasının nedeni, bazı hastaların birden fazla besine karşı alerjisi olmasıdır. Bu yüzden her besin grubu için hesaplanan yüzdeler, bireylerin çoklu alerjileri göz önüne alınarak değerlendirilmiştir.

Çoklu besin alerjisi olan olgular 16 (%45,7) olarak saptandı. Alerjen besinlerin birbiriyle olan kesişim ve dağılımı, Şekil 4'te Venn diyagramı ile gösterilmiştir.



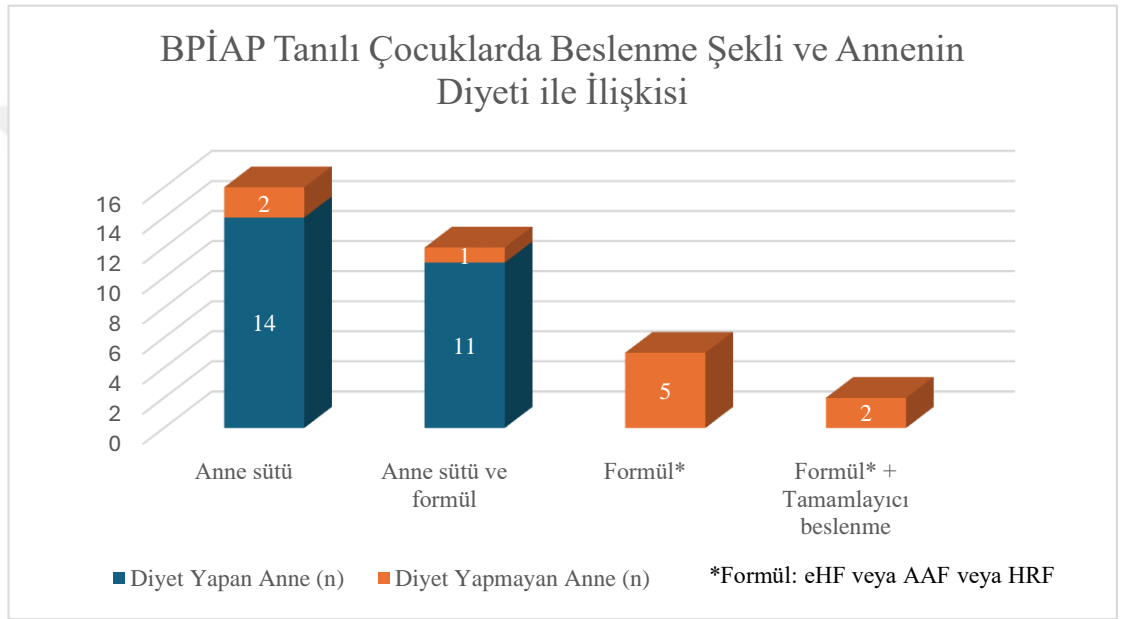
Şekil 4. Alerjen Besinlerin Dağılımı

Hasta grubunda hastalar beslenme şekillerine göre 4 alt grupta değerlendirildi.

Tanı sonrası hastaların beslenmeleri sorgulandığında;

- Sadece Anne sütü ile beslenenler 16 (%45,7)
- Anne sütü ve hipoalerjenik formül (eHF veya AAF veya HRF) ile beslenenler 12 (%34,3)
- Sadece hipoalerjenik formül ile beslenenler 5 (%14,3)
- Tamamlayıcı beslenme ve hipoalerjenik formül ile beslenenler 2 (%5,7) kişiydi.

Çalışma grubundaki 35 hastanın 25'sinin (%71,4) annesi, sorumlu alerjen besini diyetinden çıkarttığını belirtti. Süt ve süt ürünlerini diyetlerinden çıkararak annelerin hepsi kalsiyum ve D vitamini destek önerisi aldığı belirtildi. Yalnızca anne sütü ile beslenen 16 çocuğun 14'ünün annesi (%87,5), anne sütü ve formül ile beslenen 12 çocuğun ise 11'inin annesi (%91,7) eliminasyon diyeti yapmaktaydı. Toplamda anne sütüyle beslenen² 28 çocuğun 25'inin annesi (%89,3) diyet uygularken, buna karşılık sadece formül ile beslenen 5 ve formül ile tamamlayıcı beslenme ile beslenen 2 çocuğun annelerinin hiçbiri diyet yapmamıştır (%0) (Bkz. Şekil 5)



Şekil 5. Besin Proteini İlişkili Alerjik Proktokolit Tanılı Çocuklarda Beslenme Şekli ve Annenin Diyet ile İlişkisi

Çalışma grubundaki BPIAP'lı çocukların diyet süresi ortalaması $12,4 \pm 12,0$ ay olarak saptandı (minimum: 2, maksimum: 61, medyan: 8).

Farklı beslenme şekillerine göre hastaların diyet süresi karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,464$) (Tablo 6). Ancak, yetersiz sayıda olan yalnızca ek gıda ve hipoalerjenik formül ile beslenen grupta diyet süresi ortalaması belirgin şekilde daha uzun bulunmuştur (Ort. \pm SD: $33,0 \pm 39,6$ ay; medyan: 33 ay).

² Anne sütüyle beslenen gruba, yalnızca anne sütü alanlar ile anne sütü + formül mama alanlar dâhil edilmiştir.

Tablo 6. Farklı Beslenme Şekillerine Göre Hastaların Diyet Süresinin Dağılımı

Beslenme	Diyet Süresi (ay)		p ^{††}
	Ort.±SD	Median	
Anne sütü	10,5±8,9	2-37 (7,5)	0,464
Anne sütü ve Formül*	13,1±9,2	4-35 (9,5)	
Formül*	8,4±7,7	3-22 (6)	
Tamamlayıcı Beslenme ve Formül ^{*x}	33,0±39,6	5-61 (33) ^x	

^xYetersiz örneklem ^{††}Kruskal Wallis testi

Formül*: eHF veya AAF veya HRF

4.6. HASTA GRUBUNUN KEMİK DENSİTOMETRİ BULGULARI

Sadece çalışma grubunda görüntülenen 35 olgunun DXA değerleri incelendiğinde L1-L4 KMY ortalaması $0,59\pm0,06$ g/cm² (min:0,47, maks:0,71, medyan:0,59) olarak saptandı. Boy uzunluğuna göre düzeltilmiş yaşa göre lomber omurga KMY Z-Skoru ortalaması ise $1,26\pm0,70$ (min:-0,7, maks:2,3, medyan:1,44) olarak değerlendirildi. Bu grupta yer alan iki hastada boy uzunluğuna göre düzeltilmiş yaşa göre lomber omurga KMY Z-Skoru >2 olarak saptanmıştır. Ancak bu olguların hiçbirinde klinik bulgular açısından dens kemik hastalığı (osteopetrozis) ile uyumlu bir tabloya rastlanmamıştır.

4.7. BESLENME ŞEKİLLERİNE GÖRE KEMİK SAĞLIĞI VE ANTROPOMETRİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma grubundaki çocuklar dört farklı beslenme şekline göre gruplandırılarak büyüme, biyokimyasal ve KMY parametreleri karşılaştırılmıştır (Tablo 7). Lomber KMY ve boy uzunluğuna göre düzeltilmiş yaşa göre lomber omurga KMY Z-skoru açısından, farklı beslenme grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,702 ve p=0,657). Serum Ca, P, ALP, 25-(OH)D₃ ve PTH düzeyleri de beslenme şekline göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Ağırlık, boy, ağırlık ve boy persentili, ağırlık ve boy SDS değerleri, VKİ, VKİ persentil ve SDS gibi büyüme parametreleri de beslenme şekillerine göre karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05). Ek gıda ve formül ile beslenen çocuklara ilişkin yalnızca bir olgu kaydedilmiştir (n=1).

Tablo 7. Beslenme Gruplarına Göre Kemik Sağlığı ve Antropometrik Parametreler Arasındaki İlişki

Parametreler	BESLENME GRUPLARI				
	Anne sütü	Anne sütü ve Formül**	Formül**	Ek gıda ve Formül*	p
	Ort.±SD Min-Maks (Medyan)	Ort.±SD Min-Maks (Medyan)	Ort.±SD Min-Maks (Medyan)	Ort.±SD Min-Maks (Medyan)	
L1-L4 KMY (g/cm²)	0,601±0,065 0,504-0,711 (0,606)	0,589±0,040 0,541-0,666 (0,586)	0,581±0,033 0,544-0,612 (0,596)	0,471	0,702£
Lomber KMY Z-Skoru*	1,251±0,655 0,200-2,340 (1,440)	1,448±0,613 -0,120-2,270 (1,570)	1,248±0,579 0,570-1,980 (1,120)	-0,670	0,657££
Ca (mg/dL)	10,0±0,4 9,2-11,1 (9,9)	9,9±0,2 9,7-10,2 (9,8)	10,1±0,3 9,8-10,6 (10)	9,9±0,3 9,7-10,1 (9,9)	0,211££
P(mg/dL)	5,1±0,6 3,9-6,3 (5,2)	4,8±0,6 3,7-5,7 (5)	5,3±0,5 4,4-5,7 (5,4)	5,5±0,4 5,2-5,8 (5,5)	0,178££
ALP (U/L)	188,1±53,2 112,3-310,2 (182,2)	183,4±36,0 120,1-248,7 (187,3)	215,9±10,4 201,7-228,2 (217,6)	197,7±17,5 185,3-210 (197,7)	0,369£
Vitamin D (ng/mL)	23,9±9,6 6,7-44,1 (24,2)	30,4±9,8 14,5-46,9 (29)	25,3±8,4 12,3-34,6 (28,1)	22,2±7,9 16,6-27,8 (22,2)	0,206£
PTH (ng/L)	43,5±23,9 18,5-98,1 (35,9)	32,2±14,2 13,2-64,2 (31,1)	43,6±19,0 16,5-64,4 (40,2)	46,2±6,4 41,7-50,7 (46,2)	0,407££
Ağırlık (kg)	20,5±5,4 14,4-38,1 (19,1)	20,0±4,8 15,5-33 (19,1)	18,2±2,9 15,7-22,4 (17,1)	19,8±2,5 18-21,5 (19,8)	0,331££
Boy (cm)	116,5±5,7 107,8-128 (116)	113,1±5,1 106-121 (113,5)	113,6±4,1 108-118 (114)	115,5±0,7 115-116 (115,5)	0,217£
Ağırlık Persentil	52,6±27,5 0,5-100 (51)	44,1±32,6 4,5-99,9 (39,7)	31,3±33,9 4,4-84,4 (14)	56,6±29,7 35,6-77,6 (56,6)	0,387£
Boy Persentil	74,7±23,4 30,2-99,8 (80,8)	50,6±30,9 6,1-96,6 (47,8)	54,0±29,8 7,8-88,1 (54)	78,5±0,4 78,2-78,8 (78,5)	0,073££
Ağırlık SDS	0,17±1,36 -2,61-3,99 (0,03)	-0,10±1,36 -1,70-3,19 (-0,28)	-0,66±1,11 -1,71-1,01 (-1,08)	0,20±0,80 -0,37-0,76 (0,20)	0,331££
Boy SDS	0,94±0,99 -0,52-2,82 (0,87)	0,03±1,02 -1,55-1,83 (-0,06)	0,08±0,96 -1,42-1,18 (0,10)	0,79±0,01 0,78-0,80 (0,79)	0,051£
VKİ	15,0±2,8 11,5-24,4 (14,3)	15,5±2,4 13,3-22,5 (14,7)	14,1±1,4 12,7-16,1 (13,7)	14,8±1,7 13,6-16 (14,8)	0,292££
VKİ Persentil	34,2±30,8 1,9-99,9 (23)	39,6±28,3 4,1-99,7 (30,4)	22,0±27,5 0,8-67 (9,7)	35,2±40,8 6,4-64,1 (35,2)	0,540£
VKİ SDS	-0,66±1,52 -3,97-3,12 (-0,87)	-0,23±1,14 -1,74-2,73 (-0,53)	-1,13±1,12 -2,41-0,44 (-1,30)	-0,58±1,33 -1,52-0,36 (-0,58)	0,323££

xYetersiz örneklem £One-way ANOVA ££Kruskal Wallis testi

*: Boy Uzunluğuna Göre Düzeltilmiş Yaşa Göre Lomber Omurga KMY Z-Skoru
Formül**: eHF veya AAF veya HRF

4.8. BESİN PROTEİNİ İLİŞKİLİ ALERJİK PROKTOKOLİT TANILI ÇOCUKLARDA KEMİK DANSİTOMETRİ BULGULARININ KLİNİK ÖZELLİKLERLE İLİŞKİSİ

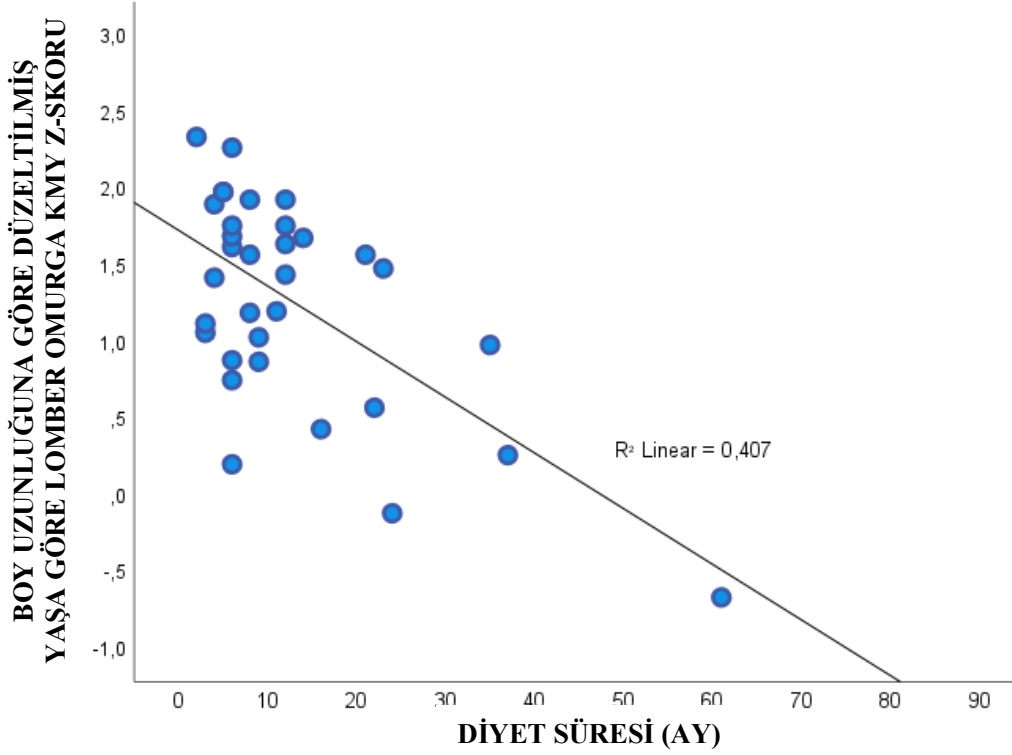
Boy uzunluğuna göre düzeltilmiş yaşa göre lomber omurga KMY Z-Skoru ile diyet süresi ($r = -0,446$; $p = 0,009$) ve serum PTH düzeyi ($r = -0,458$; $p = 0,007$) arasında orta düzeyde, negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır (Tablo 8). Buna karşılık, boy uzunluğuna göre düzeltilmiş yaşa göre lomber omurga KMY Z-Skoru ile diğer biyokimyasal parametreler (Ca, P, ALP, 25-(OH)D₃ düzeyi) ve bebeklik döneminde vitamin D₃ desteği süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Benzer şekilde, lomber KMY değeri ile karşılaştırılan tüm değişkenler arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

Tablo 8. Hasta Grubunun Kemik Dansitometri Değerleri ile Diyet Süresi (ay), Kalsiyum, Fosfor, ALP, PTH, 25-(OH)D₃, Bebeklik Döneminde Vitamin D₃ Desteği Süresi ile İlişkisi

	L1-L4 KMY (g/cm ²)		Boy Uzunluğuna Göre Düzeltilmiş Yaşa Göre Lomber Omurga KMY Z-Skoru	
	r	p [‡]	r	p [‡]
Diyet Süresi (Ay)	-0,320	0,070	-0,446	0,009
Ca (mg/dL)	-0,213	0,234	-0,244	0,170
P (mg/dL)	-0,192	0,286	-0,190	0,289
ALP (U/L)	0,092	0,610 [‡]	-0,140	0,438
PTH (ng/L)	-0,246	0,167	-0,458	0,007
25-(OH)D₃ (ng/mL)	-0,043	0,811 [‡]	-0,004	0,983
Bebeklik Döneminde Vitamin D Desteği Süresi	0,127	0,482	0,026	0,887

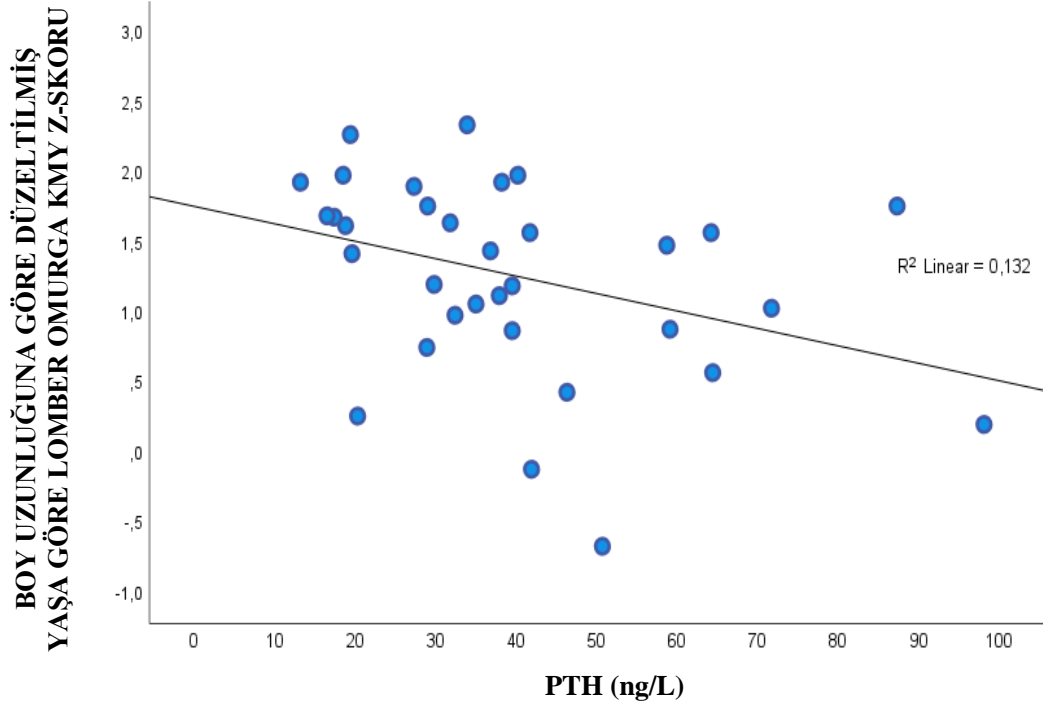
[‡]Pearson Korelasyon Analizi [‡]Spearman Korelasyon Analizi

Diyet süresi ile boy uzunluğuna göre düzeltilmiş yaşa göre lomber omurga KMY Z-Skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon saptanmıştır ($r = -0,446$; $p = 0,009$). Bu ilişkiyi görselleştiren dağılım grafiği Şekil 6'da sunulmuştur. Grafik üzerinde gözlemlenen regresyon eğilimi doğrultusunda, diyet süresi uzadıkça Z-skorunda azalma eğilimi izlenmiştir. Doğrusal regresyon analizine göre bu ilişkinin determinasyon katsayısı $R^2 = 0,407$ olarak hesaplanmıştır.



Şekil 6. Diyet Süresi ile Boy Uzunluğuna Göre Düzeltilmiş Yaşa Göre KMY Z-Skoru Arasındaki İlişkiyi Gösteren Dağılım Grafiği

PTH düzeyi ile boy uzunluğuna göre düzeltilmiş yaşa göre lomber omurga KMY Z-Skoru arasındaki ilişkiyi gösteren dağılım grafiği Şekil 7’de sunulmuştur. Grafikte, anlamlı negatif korelasyon doğrultusunda bir regresyon eğilimi izlenmekte olup, PTH düzeyindeki artışa paralel olarak Z-skorunda azalma eğilimi gözlenmektedir ($r = -0,458$; $p = 0,007$; $R^2 = 0,132$).



Şekil 7. PTH Düzeyi ile Boy Uzunluğuna Göre Düzeltilmiş Yaşa Göre Lomber Omurga KMY Z-Skoru Arasındaki İlişkiyi Gösteren Dağılım Grafiği

Çalışma grubundaki çocukların L1–L4 KMY değerleri, anneleri eliminasyon diyeti yapan olgularda, diyet yapmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,040$) (Tablo 9). Buna karşılık, çocukların L1–L4 KMY veya boy uzunluğuna göre düzeltilmiş KMY Z-skorları ile; serum vitamin D düzeyi, vitamin D desteği kullanımı, anne sigara öyküsü, akraba evliliği durumu, ailede alerji öyküsü, takviye vitamin kullanımı (multivitamin/D vitamini), atopik dermatit öyküsü veya nebulizatör tedavi öyküsü, geçirilmiş kemik fraktürü, çoklu besin alerjisi ve beslenme şekilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 9. Hasta Grubunda Genel Özelliklerle Kemik Dansitometri Değerlerinin İlişkisi

Özellikler		L1-L4 KMY (g/cm ²)		Boy Uzunluğuna Göre Düzeltilmiş Yaşa Göre Lomber Omurga KMY Z-Skoru	
		Ort.	SD	Ort.	SD
Vitamin D Eksiklik	yeterli düzey ≥ 20 ng/mL	0,589	0,057	1,287	0,589
	yetersiz düzey 12-20 ng/mL	0,589	0,058	1,123	0,589
	eksiklik < 12 ng/mL	0,599	0,028	1,395	0,599
	p	0,971 [‡]		0,981 ^{‡‡}	
Vitamin D Takviyesi	Önerildi	0,592	0,050	1,191	0,592
	Önerilmedi	0,589	0,057	1,287	0,589
	p	0,906*		0,705**	
Anne sigara	Kullanıyor	0,609	0,053	1,346	0,609
	Kullanmıyor	0,584	0,055	1,238	0,584
	p	0,263*		0,966**	
Akraba evliliği	Var	0,576	0,042	1,194	0,576
	Yok	0,592	0,057	1,276	0,592
	p	0,561*		0,821**	
Ailede alerji	Var	0,594	0,056	1,289	0,594
	Yok	0,577	0,053	1,186	0,577
	p	0,455*		0,785**	
Takviye vitamin	Evet	0,582	0,049	1,301	0,582
	Hayır	0,602	0,064	1,208	0,602
	p	0,311*		0,699**	
Atopik Dermatit, Nebül kullanım öyküsü	Var	0,591	0,061	1,222	0,591
	Yok	0,587	0,043	1,348	0,587
	p	0,823*		0,660**	
Kemik fraktürü	Evet	0,610	0,078	1,560	0,610
	Hayır	0,588	0,055	1,245	0,588
	p	0,591*		0,521**	
Çoklu besin alerjisi	Var	0,602	0,068	1,208	0,602
	Yok	0,580	0,041	1,311	0,580
	p	0,265*		0,928**	
Beslenme	Anne sütü	0,575	0,069	0,818	0,741
	Anne sütü ve Hipoalerjik mama	0,562	0,043	1,023	0,652
	Hipoalerjik mama	0,553	0,035	0,782	0,671
	Ek gıda ve hipoalerjik mama	0,436		-1,390	
	p	0,139*		0,355**	
Anne diyet yaptı mı?	Evet	0,602	0,054	1,351	0,655
	Hayır	0,558	0,046	1,031	0,799
	p	0,040*		0,374**	

[‡]One-way ANOVA ^{‡‡}Kruskal Wallis testi *Student t testi **Mann Whitney U Testi

4.9. BESİN PROTEİNİ İLİŞKİLİ ALERJİK PROKTOKOLİT TANILI ÇOCUKLARIN BESLENME GRUPLARININ DİYET SÜRESİNE GÖRE ANTROPOMETRİK VE KEMİK SAĞLIĞI PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmada, diyet yapan olguların beslenme şekline göre ile büyüme ve kemik sağlığı parametreleri arasındaki ilişkiler incelenmiştir (Tablo 10). Anne sütü ile beslenen çocuklarda diyet süresi uzadıkça ağırlık persentil ve ağırlık SDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($r=-0,516$; $p=0,041$). Buna karşılık, anne sütü ve hipoalerjenik formül ile beslenen çocuklarda diyet süresi ile boy uzunluğu arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=0,596$; $p=0,041$). Sadece hipoalerjenik formül ile beslenen çocuklarda ise diyet süresi ile büyüme ve kemik sağlığı parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Tüm beslenme gruplarında, lomber omurga KMY ve boy uzunluğuna göre düzeltilmiş yaşa göre KMY Z-skoru ile diyet süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 10. Beslenme Şekli ve Diyet Süresi ile Kemik Sağlığı Parametrelerin ve Antropometrik Parametreler ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

	Anne sütü		Anne sütü ve Formül*		Formül*	
	Diyet Süresi (Ay)		Diyet Süresi (Ay)		Diyet Süresi (Ay)	
	r	p ^u	r	p ^u	r	p ^u
Ca (mg/dL)	-0,343	0,194	-0,037	0,909	0,605	0,279
P(mg/dL)	0,219	0,416	0,255	0,424	0,684	0,203
ALP (U/L)	-0,004	0,987	0,198	0,538	0,359	0,553
Vitamin D (ng/mL)	-0,068	0,801	-0,265	0,406	0,103	0,870
PTH (ng/L)	0,306	0,249	0,466	0,127	0,564	0,322
Ağırlık (kg)	-0,281	0,292	0,420	0,174	-0,103	0,870
BOY (cm)	0,018	0,948	0,596	0,041	0,051	0,935
Ağırlık Persentil	-0,516	0,041	0,416	0,178	0,051	0,935
Boy Persentil	-0,284	0,286	0,441	0,151	0,051	0,935
Ağırlık SDS	-0,516	0,041	0,416	0,178	0,051	0,935
Boy SDS	-0,284	0,286	0,441	0,151	0,051	0,935
VKİ	-0,341	0,196	0,275	0,387	-0,410	0,493
VKİ Persentil	-0,187	0,505	0,286	0,368	-0,410	0,493
VKİ SDS	-0,332	0,209	0,286	0,368	-0,410	0,493
Lomber KMY (g/cm ²)	-0,258	0,354	-0,071	0,827	-0,308	0,614
Boy Uzunluğuna Göre Düzeltilmiş Yaşa Göre Lomber Omurga KMY Z-Skoru	-0,419	0,120	-0,464	0,129	-0,616	0,269

^uSpearman Korelasyon Analizi

* Formül (eHF veya AAF veya HRF)

4.10. ÇOKLU BESİN ALERJİSİNE GÖRE BÜYÜME VE KEMİK SAĞLIĞI PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışma grubundaki çocuklar, çoklu besin alerjisi varlığına göre iki gruba ayrılarak büyüme, biyokimyasal ve kemik mineral yoğunluğu parametreleri açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 11). Lomber KMY ve boy uzunluğuna göre düzeltilmiş yaşa göre lomber omurga KMY Z-skoru değerleri açısından, çoklu besin alerjisi olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,265$ ve $p=0,928$).

Serum Ca, P, ALP, 25-(OH)D₃ ve PTH düzeyleri de iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (tüm p değerleri= $>0,05$). Ancak çoklu besin alerjisi olanlarda ağırlık persentil, boy persentil, boy SDS düzeyi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,049$, $p=0,009$, $p=0,014$).

Tablo 11. Çoklu Besin Alerjisine göre Kemik Sağlığı Parametreleri ve Antropometrik Parametrelerin Değerlendirilmesi

PARAMETRELER	Çoklu Besin Alerjisi Var Mı?		P
	Var	Yok	
	Ort.±SD Min-Maks (Medyan)	Ort.±SD Min-Maks (Medyan)	
L1-L4 KMY (g/cm ²)	0,602±0,068 0,471-0,711 (0,606)	0,580±0,041 0,504-0,659 (0,582)	0,265*
Boy Uzunluğuna Göre Düzeltilmiş Yaşa Göre Lomber Omurga KMY Z-Skoru	1,208±0,783 -0,670-1,980 (1,570)	1,311±0,640 0,200-2,340 (1,310)	0,928**
Ca (mg/dL)	9,9±0,2 9,6-10,2 (9,9)	10,0±0,4 9,2-11,1 (9,9)	0,675**
P (mg/dL)	5,1±0,6 3,9-5,8 (5,2)	5,0±0,6 3,7-6,3 (5)	0,598*
ALP (U/L)	191,1±35,4 112,3-228,2 (201,4)	190,9±48,7 120,1-310,2 (184,6)	0,992*
Vitamin D (ng/mL)	23,7±8,1 12,3-40,5 (23,9)	28,3±10,4 6,7-46,9 (28,5)	0,157*
PTH (ng/L)	36,8±16,1 16,5-64,4 (35,2)	42,3±22,6 13,2-98,1 (39,5)	0,456**
Ağırlık (kg)	21,6±5,9 16,7-38,1 (19,5)	18,6±2,8 14,4-25,2 (19)	0,101**
Boy (cm)	116,7±4,2 107,8-125 (116,4)	113,4±5,7 106-128 (112)	0,062*
Ağırlık Percentil	57,7±27,3 14-100 (50,8)	37,8±29,7 0,5-91,8 (37,5)	0,049*
Boy Percentil	77,6±18,1 40,9-99,7 (79,8)	52,0±30,3 6,1-99,8 (53,2)	0,009**
Ağırlık SDS	0,50±1,36 -1,08-3,99 (0,02)	-0,49±1,06 -2,61-1,39 (-0,32)	0,055**
Boy SDS	0,96±0,78 -0,23-2,71 (0,84)	0,11±1,09 -1,55-2,82 (0,08)	0,014*
VKİ	15,8±3,2 13,2-24,4 (14,8)	14,4±1,4 11,5-17,1 (14,2)	0,297**
VKİ Percentil	39,9±32,2 3,2-99,9 (31,6)	29,5±25,9 0,8-80,2 (20)	0,417**
VKİ SDS	-0,19±1,42 -1,85-3,12 (-0,48)	-0,90±1,16 -3,97-0,85 (-0,94)	0,297**

*Student t testi **Mann Whitney U Testi

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, BPIAP tanısı almış çocuklarda büyüme durumu, beslenme özellikleri, KMY ve kemik metabolizmasıyla ilişkili biyokimyasal parametreleri değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda, BPIAP tanısı alan çocuklarda uzun süreli eliminasyon diyetinin kemik mineralizasyonu üzerinde etkili olabileceğine dair bulgular elde edilmiştir.

Hasta grubuna ait DXA verileri, biyokimyasal belirteçler ve diyet süresiyle karşılaştırıldığında, Boy Uzunluğuna Göre Düzeltilmiş Yaşa Göre Lomber Omurga KMY Z-Skoru ile diyet süresi ($r = -0,446$; $p = 0,009$) ve serum PTH düzeyi ($r = -0,458$; $p = 0,007$) arasında orta düzeyde, negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Yani, diyet süresi uzadıkça ve serum PTH düzeyleri arttıkça, boy uzunluğuna göre düzeltilmiş yaşa göre lomber omurga KMY Z-skorunda düşüş gözlemlenmiştir. Bu bulgular, uzun süreli eliminasyon diyetinin ve artmış PTH düzeylerinin kemik mineralizasyonu üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle inek sütü proteini eliminasyonunu içeren diyetlerde, kalsiyum ve D vitamini gibi kemik sağlığı için gerekli besin öğelerinin yetersiz alımı osteopeni ve sekonder hiperparatiroidizm riskini artırabilir. Öte yandan, serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve 25-(OH)D₃ düzeyleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Çalışmamızda BPIAP tanısı almış çocuklardan ve sağlıklı kontrollerden oluşan iki grup arasında yaş, cinsiyet ve doğum şekli açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Her iki grubun yaş ortalamalarının benzer olması, özellikle yaşa bağlı klinik parametrelerin karşılaştırılmasında metodolojik açıdan avantaj sağlamaktadır. Cinsiyet dağılımı sayısal olarak farklılık gösterse de, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,337$); bu da cinsiyetin çalışma bulgularına olan etkisini sınırlandırmaktadır. Ayrıca BPIAP grubundaki çocukların büyük çoğunluğuna yaşamın ilk 6 ayında tanı konulmuş olması, bu hastalığın genellikle süt çocukluğu döneminde ortaya çıktığını bildiren literatürle uyumlu şekilde, hastalığın tipik başlangıç dönemini desteklemektedir [13].

Çalışmamızda, doğum şeklinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı sonucuna varılması ile, hasta grubunda sezaryen doğum oranının daha yüksek olması dikkat çekicidir. Vajinal doğum sırasında gerçekleşen mikrobiyota teması, bağırsak mikrobiyotasının gelişimi ve dolayısıyla besin duyarlılığı açısından önemli olabilir [94]. Her ne kadar çalışmamızın öncelikli odak noktası kemik sağlığı olsa da bu bulgu BPİAP etiyolojisindeki olası çevresel belirleyicilere dair ipuçları sunmaktadır. Nitekim, geniş perspektiften ele alınan bir çalışmada non-IgE gastrointestinal besin alerjisi olan hastaların %60'ının sezaryen doğumlu olması bu açıdan dikkat çekicidir [95].

Çalışmamızda, BPİAP'lı olgularda büyüme ve beslenme değerlendirilmiş olup, besin alerjilerinin büyüme ve gelişme geriliği üzerindeki etkisini araştıran ve gruplar arasında anlamlı fark saptamayan önceki çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu bağlamda, çalışmamız literatüre katkı sağlamakta ve BPİAP hastalarının, besin alerjisi grubunun geniş spektrumundan farklı bir fenotipe sahip olduğu fikrini desteklemektedir. Çalışmamızda BPİAP tanılı çocuklarla sağlıklı kontrol grubu arasında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, persentil değerleri ve bu ölçümlere ait SDS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu durum, BPİAP tanısı almış çocukların okul çağına geldiklerinde genel büyüme parametreleri açısından kontrol grubu ile benzer bir fiziksel duruma ulaşabildiklerini düşündürmektedir. Bununla birlikte, VKİ, VKİ persentil ve VKİ SDS değerleri çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptanmış; bu farklar istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte anlamlılığa yakın bulunmuştur (sırasıyla $p=0,063$; $p=0,088$; $p=0,076$). Bu bulgular, BPİAP'lı bireylerde uzun vadede enerji dengesi ya da beslenme yeterliliğine ilişkin hafif farklılıklar olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bu gözlem, klinik izlemlerde beslenme durumu açısından dikkatli olunması gerektiğini vurgulayan bir sonuç olarak da değerlendirilebilir.

Besin eliminasyon diyeti ve besin alerjilerinin pediatrik büyüme üzerindeki etkisine ilişkin literatürde çelişkili bulgular mevcuttur. Bazı çalışmalar, besin alerjili çocukların etkilenmemiş kontrol gruplarına kıyasla boy uzunluğu, vücut ağırlığı, boy-kilo oranı ve VKİ Z-Skorlarında anlamlı azalma olduğunu bildirmiştir [96]. Buna

karşılık başka çalışmalarda bu parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Rosow ve arkadaşları (2023) tarafından yürütülen prospektif kohort çalışmasında [97], BPIAP'lı çocukların yaşamlarının ilk yılında, hastalığın aktif döneminde büyüme geriliği yaşadığı; ancak bu durumun bir yaş sonrasında düzeldiği gösterilmiştir. Yine bu çalışmada, IgE aracılı besin alerjisi olan çocuklarda, özellikle çoklu besin alerjisi bulunan bireylerde büyüme geriliğinin bir yaşından sonra daha belirgin hale geldiği saptanmıştır. Ayrıca, literatürde besin alerjilerinin büyüme-gelişme üzerine etkisi araştıran çalışmaları incelenirken, metodolojik farklılıkların göz önünde bulundurulması önerilmektedir. Çünkü bu çalışmalarda IgE ve non-IgE aracılı besin alerjilerinin sıklıkla ayırım yapılmadan birlikte incelenmesi sonuçların yorumlanmasında karışıklığa neden olabilmektedir. Çalışmamızın bulgularını, Ambroszkiewicz ve arkadaşlarının (2014) çalışmasının [98] sonuçlarıyla uyumludur. Söz konusu çalışmada, genel olarak tüm çocukların büyüme ve gelişiminin normal olduğu, ayrıca inek sütü alerjisi olan çocuklar ile kontrol grubu arasında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, VKİ ve VKİ Z-Skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda, BPIAP'lı çocukların ağırlık, ağırlık persentil ve ağırlık SDS değerlerinin kontrol grubundaki çocuklara kıyasla daha düşük olduğu gözlemlenmiş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Rosow ve arkadaşları (2023) çalışmalarında [97], geçici kilo baskılanması bulgularının Costa ve Diaferio ve arkadaşları tarafından yapılan iki farklı çalışma ile benzer şekilde olduğunu bildirmiştir. Diaferio ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında [99], özellikle 6 aydan küçük bebeklerde, inek sütü alerjisinin, büyüme geriliği arasında bağlantılı olabileceğini vurgulamıştır. BPIAP'ın büyüme üzerindeki etkisinin süresi konusunda bazı belirsizlikler olsa da hastalığın 1 yaş öncesinde büyümeyi olumsuz etkileyebileceğini, ancak beslenmenin düzenlenmesiyle birlikte çocukların normal büyüme eğrisine dönebildiğini göstermektedir [97]. Bu nedenle, BPIAP'lı çocukların büyüme ve beslenme durumlarının yakından takip edilmesi büyük önem taşımaktadır. Ancak, literatürde de belirtildiği gibi, BPIAP'ın büyüme üzerindeki etkisi geçicidir ve diyetin düzeltilmesiyle birlikte genellikle bir yaşından sonra büyüme üzerindeki olumsuz etkileri ortadan kalktığı bildirilmektedir [97]. Bu bulgunun daha geniş popülasyonlarda yapılacak ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Takviye vitamin (Multivitamin/D vitamini) kullanımını açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olsa da ($p=0,232$), hasta grubundaki ailelerin daha yüksek oranda çocuklarına takviye vitamin desteği sağladığı gözlenmiştir. Bu durum, besin alerjisine sahip çocukların ebeveynlerinde gözlenen artmış koruma eğilimi ve olası beslenme yetersizliklerine karşı duyarlılıkla ilişkili olabilir. Ancak bu konuda ailelerin karar mekanizmalarını, bilgi kaynaklarını ve motivasyonlarını inceleyen daha ayrıntılı niteliksel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda, BPIAP tanısı alan çocuklar ile kontrol grubundaki çocuklar arasında atopik dermatit ve nebül kullanım öyküsü varlığı karşılaştırıldığında BPIAP'lı hastalarda bu sorgulama sonucunda atopik dermatit öyküsü ve nebül kullanımını istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır. Bulgularımız, literatürde daha önce bildirilen sonuçlarla paralellik göstermektedir. Çalışmamızda BPIAP'lı olguların %65,7 oranında atopik dermatit ve nebül kullanım öykülerinin olması, bu anlamda bu hastaların atopik yönden (ilerleyen dönemlerde) bir risk grubunda olabileceğinin göstergesi olabilir. Finlandiya'da Tikkanen ve arkadaşlarının (2000) süt proteini toleransının gelişimini ve atopik hastalıkların seyrini değerlendirmek amacıyla yaptığı bir çalışmada [100], bebeklik döneminde İSPA tanısı alan bireylerde, 10 yaşına kadar astım geliştirme riskinin belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (RR: 6.7, CI95: 3.5–12.6). Aynı çalışmada, refrakter astım gelişme riskinin de yüksek olduğu (RR: 5.5, CI95: 1.6–18.7) bildirilmiştir. Yine bu çalışmada, atopik dermatit başlangıcı olan bireylerde astım oranının %50'ye ulaştığı, süt intoleransı devam edenlerde ise astım insidansının (%48) tam tolerans geliştirenlere göre (%35) daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada, hasta grubundaki bireylerin %64'ünde solunum yolu alerjenlerine karşı pozitif sonuç elde edilirken, kontrol grubunda bu oran %7 olarak bulunmuştur. Ayrıca atopik dermatit tanısı ise hem süt intoleransı devam eden hem de tam tolerans geliştiren bireylerde benzer oranlarda (%32) saptanmıştır. Ancak, çalışmamız ile Tikkanen ve arkadaşlarının çalışması arasında metodolojik farklılıklar bulunmaktadır. Tikkanen ve arkadaşlarının çalışması, atopik hastalıkların farklı klinik görünümünü (astım, atopik dermatit, alerjik rinit, solunum yolu alerjen duyarlılığı) detaylı olarak ele almış ve spesifik risk oranlarını hesaplamıştır. Buna karşılık, bizim çalışmamızda atopik hastalıkların değerlendirilmesi yalnızca atopik dermatit ve nebül kullanım öyküsü sorgulaması ile sınırlıdır. Bu nedenle, iki çalışmanın doğrudan

karşılaştırılması bazı metodolojik sınırlamalar içermektedir. Başka bir çalışmada, besin alerjisinin astım ve egzama ile görülebileceği, ancak besinlerin doğrudan astım semptomlarını tetiklemesinin nadir olduğu belirtilmiştir [101]. Ayrıca bu çalışmada erken bebeklik döneminde gelişen ve şiddetli seyreden egzama vakalarında besin alerjisinin önemli bir etken olabileceği vurgulanmıştır. Yine de tartışılan bu iki çalışmanın sonuçları, süt proteini intoleransı devam eden bireylerin atopik hastalıklara daha yatkın olduğu yönünde ortak bir eğilim göstermektedir. Bizim çalışmamızda astım veya alerjik rinit gibi diğer atopik hastalıklar değerlendirilmemiş olmasına rağmen, yüksek atopik dermatit oranı ve nebül kullanım öyküsünün sık görülmesi, bu çocukların ilerleyen dönemlerde solunum yolu atopisine yatkın olabileceğini düşündürmektedir.

807 Ig-E aracılı İSPA hastalarının dahil edildiği bir çalışmada, hastaların %49'unda astım, %40'ında alerjik rinit ve %71'inde egzama saptandığı bildirilmiştir [102]. Çalışmamızda atopik dermatit ve nebül kullanımı sorgulaması non-IgE aracılı besin alerjisi kategorisinde olan BPIAP'lı hastalarda yapılmıştır. Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit doğuştan gelen bağışıklık sistemi yanıtları, doğal lenfoid hücreler ve T-regülatör hücrelerin rolü, proenflamatuvar sitokinlerin etkisi, eozinofillerin aktivasyonu, bağırsak geçirgenliğindeki anormallikler, deri bariyer fonksiyonundaki bozulmalar, alerjenlere maruziyet, bağırsak mikrobiyotası ve ilişkili metabolitler gibi çeşitli mekanizmalarla ilişkilendirilebilir [36]. Non-IgE aracılı besin alerjileri, Ig-E aracılı besin alerjilerinde olduğu gibi ek alerjik hastalıkların gelişimi açısından da risk oluşturabilmektedir. Bu nedenle non-IgE ve IgE aracılı besin alerjilerinin bu bağlamda karşılaştırılması, aralarındaki klinik farklılıkları anlamak açısından önemlidir. IgE aracılı alerjilerde acil müdahale gerekebilirken, non-IgE aracılı alerjilerde uzun süreli diyet yönetimi ve izlem ön plandadır. Bu nedenle, BPIAP'lı çocukların sadece gastrointestinal semptomlar açısından değil, atopik hastalıklar açısından da uzun dönemli izlemeye alınması gerekmektedir. Tikkanen ve arkadaşlarının (2000) çalışmasında [100] olduğu gibi, gelecekte daha geniş kapsamlı araştırmalar yapılarak, BPIAP ile ilişkili atopik hastalıkların spektrumunun daha detaylı şekilde ortaya konması önemlidir.

Çalışmamızdaki tüm gruplarda kemik fraktürü öyküsü bulunan tüm olgular yüksek enerjili travmalara bağlı gelişmiş olup, bu hastalarda vertebra kırığı saptanmamış ve istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu nedenle söz konusu kırıklar osteoporozla sekonder olarak değerlendirilmemiştir.

Hasta ve kontrol grubu arasında akraba evliliği oranları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. BPIAP ile akraba evliliği arasındaki ilişkiyi spesifik olarak ele alan çalışmalar bulunmamakla birlikte, literatürde besin alerjilerindeki artışın multifaktöriyel olduğu yani kalıtsal özellikler, epigenetik mekanizmalar, dış çevre koşulları ve yaşam biçimiyle ilgili olduğu vurgulanmaktadır [4].

İtalya'da yapılan bir çalışmada, çevresel faktörlerin BPIAP ile ilişkisini değerlendiren bölümde, annenin sigara kullanımı ve tütün maruziyetinin BPIAP ile ilişkisine yönelik çalışmaların sonuçlarının çelişkili olduğu vurgulanmıştır [103]. Bazı araştırmalar bu ilişkiyi desteklerken, bazıları anlamlı bir bağlantı bildirmemektedir. Çalışmamızda ise tütün maruziyeti annenin sigara içimi sorgulanarak sorgulanmış ve bu durumun gruplar arasında anlamlı bir ilişkisi saptanmamış olup, bu bulgu mevcut literatürde ilişki bulunmadığını bildiren çalışmalarla uyumludur. Ayrıca, bu çalışmada gebelik sürecinde veya doğum sonrası evde antibiyotik kullanımı ve tütün dumanına maruz kalmanın yanı sıra, kırsal ya da kentsel bölgede yaşamının İSPA gelişimi üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edildi. Bununla birlikte, evde evcil hayvan beslenen çocuklarda İSPA gelişme riskinin üç kat daha düşük olduğu gözlemlendi (OR 0.296 [95% CI, 0.15–0.56]; p = 0.0002) [103]. Evcil hayvan maruziyeti, bağışıklık sisteminin immün tolerans mekanizmalarını güçlendirmesi ve alerjik TH₂ yanıtlarını baskılaması yoluyla İSPA riskinin azalmasına katkı sağlayabilir. Bu mekanizmalar, erken yaşta çevresel mikrobiyal maruziyetin bağışıklık sistemini nasıl şekillendirdiğini açıklayan hijyen hipotezi ve mikrobiyotaya bağışıklık etkileşimleri çerçevesinde değerlendirilebilir [104].

Ailede alerjik hastalık öyküsü ile inek sütü proteinine bağlı alerjik tablolar arasındaki ilişki, çeşitli çalışmalar tarafından ele alınmıştır. Sardecka ve arkadaşlarının (2018) yaptığı çalışmada [103] ailede alerji öyküsü bulunan bebeklerde İSPA gelişme riski üç kat daha fazla olarak saptanmıştır (p < 0,001). Aynı çalışmada, kardeşinde alerjik hastalık öyküsü bulunan çocuklarda İSPA gelişme riskinin iki kat daha yüksek

olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, aile bireylerinden birinde atopik dermatit veya astım bulunması, bebeklerde İSPA gelişme riskinin sırasıyla dört ve üç kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Caucci ve arkadaşlarının (2025) yılında yaptığı kohort çalışmasında [95] ailesel alerji hikayesi, BPIAP'lı hastaların %55'inde saptanmıştır. Bu nedenle, öyküde soy geçmiş sorgulamasında ailede atopik hastalık varlığı, özellikle atopik dermatit, astım ve besin alerjisi öyküsü açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Bu bilgiler, BPIAP ve diğer non-IgE aracılı besin alerjileri ile genetik yatkınlık arasındaki olası bağlantıyı anlamak ve bireysel risk faktörlerini belirlemek açısından klinik değerlendirmeye önemli bir katkı sağlayabilir.

Beslenme yetersizliği ve inek sütü alerjisine bağlı kemik sağlığı sorunları üzerine yapılan araştırmalar, bu hastalarda ciddi metabolik bozuklukların gelişebileceğini göstermektedir. Bu durum, literatürde farklı olgu sunumları ile de desteklenmiştir. Örneğin, bir vaka bildirisinde, 2 yaşında bir çocuğun inek sütü alerjisi ve yetersiz beslenmeye bağlı D vitamini eksikliği ile seyreden raşitizm vakası incelenmiştir [105]. Hastanın süt proteini içeren formülleri tolere edememesi ve alternatif bir besin kaynağı sağlanamaması sonucunda, gelişimsel gerileme, yürüme kaybı, kemik deformiteleri ve belirgin biyokimyasal değişiklikler ortaya çıkmıştır. Bu vakada, laboratuvar testlerinde hipokalsemi, hipofosfatemide, ALP yüksekliği ve düşük D vitamini düzeyleri tespit edilmiş, radyolojik incelemelerde ise osteopenide, metafiz çanaklaşması ve stres kırığı gözlemlenmiştir. Hastaya D vitamini ve kalsiyum takviyesi başlanmış ve beslenmesi düzenlenmiştir. Bu vaka, inek sütü alerjisi olan çocuklarda uygun alternatif formüllerle yeterli beslenme sağlanmadığında, kemik sağlığı açısından ciddi komplikasyonların ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda da BPIAP'lı olgularda benzer bir risk profili gözlemlenmemiş olup, D vitamini %74,3'ünde yeterli düzeyde saptanmış ve kemik mineralizasyonunun etkilenebileceğini düşündüren bulgular saptanmamıştır. Bu sonuç, Mailhot ve arkadaşlarının (2016) çalışmasında [106] hasta ve kontrol grupları arasında D vitamini düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmaması ile uyumludur. Ancak söz konusu çalışmada, D vitamini eksikliğinin yalnızca İSPA grubunda gözlemlendiği bildirilmişken, bizim bulgularımızda her iki grupta da ikişer hastada D vitamini eksikliği saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda, hasta ve kontrol grupları arasında serum Ca, P, ALP, 25(OH)D₃ ve PTH düzeyleri açısından çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak

anlamli bir fark saptanmamıştır. Bu durum, uygun takviye ve izleme birlikte eliminasyon diyeti uygulanan çocuklarda kemik sağlığının belirli ölçüde korunabildiğini düşündürmektedir.

İnek sütü alerjisinin kemik metabolizması üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada yer alan çocukların çoğunda serum 25-(OH)D₃ vitamini düzeyleri normal aralıkta bulunmuştur [98]. Bu çalışmada ayrıca her iki grupta da çocukların yaklaşık dörtte birinde D vitamini düzeylerinin yetersiz olduğu (20 ng/ml'nin altında) tespit edilmiştir. Bu çalışmada İSPA'lı çocuklarda serum ALP değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı değilken, kemik alkalen fosfataz (BALP) aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Bu kemik döngüsü belirteci, osteoblast aktivitesinin bir göstergesi olup, inek sütü alerjisi olan çocuklarda kemik oluşum sürecinde farklılıklar olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, çalışmamızda BALP ölçümü yapılmamış olup, hasta ve kontrol grupları arasında toplam ALP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Bu bulgu, inek sütü alerjisi olan çocuklarda kemik metabolizmasının etkilenme derecesinin farklı olabileceğini düşündürmekle birlikte, çalışmamızda BALP gibi spesifik belirteçlerin değerlendirilmediği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, kemik sağlığı üzerindeki uzun vadeli etkilerin belirlenebilmesi için daha geniş popülasyonlarda ve daha spesifik kemik döngüsü belirteçlerini içeren ileri çalışmalar gerekmektedir. Bu çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir.

Hasta grubunda, ortalama 25-(OH)D₃ düzeyi ve D vitaminin yeterli düzeyde saptandığı hasta sayısı, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,526$, $p=0,914$). Ayrıca, bebeklik döneminde 400 ünite/gün D vitamini takviyesi alan BPIAP'lı çocukların, takviye süresi açısından kontrol grubuna kıyasla daha uzun süre destek aldığı gözlemlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur ($p = 0,074$). Bu durum, BPIAP tanısı almış çocukların ailelerinin beslenme desteği konusunda daha dikkatli davranmış olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yürütölen D Vitamini Eksikliği Önleme ve Kontrol Programının toplumda oluşturduğu farkındalığın bir yansıması olabilir ve riketsin önlenmesi açısından önemli bir halk sağlığı katkısı sunduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda alerjen besinler değerlendirildiğinde, en sık saptanan besin inek sütü olup, bunu yumurta takip etmiştir. Elde edilen bu bulgu, literatürdeki verilerle uyumlu bulunmuştur [95]. Türkiye’de BPIAP ile ilgili yapılan çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızda belirlenen alerjen besin dağılımının literatür ile paralellik gösterdiği görülmektedir [107,108]. Küresel ölçekte besin alerjilerine yönelik yapılan araştırmalarda, en yaygın alerjen besinin inek sütü olduğu, bunu sırasıyla yumurta ve soyanın takip ettiği bildirilmektedir [95]. Türk Pediatri Kurumu ve Çocuk Gastroenteroloji Akademisi Derneği tarafından 2023’te hazırlanan İnek Sütü Proteini Alerjisi Tanı, Tedavi ve İzlem Rehberi’ne göre [13], farklı ülkelerde besin alerjenlerinin dağılımında farklılıklar olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmada farklı kaynaklardan yararlanılarak şu belirtilmiştir: Türkiye’de en yaygın besin alerjenlerinin inek sütü proteini ve yumurta iken, Amerika’da inek sütü, soya, yulaf ve pirinç öne çıkmaktadır. Asya’da inek sütü, soya ve pirinç daha sık görülürken, Kore’de soya alerjisi yaygındır. İtalya ve İspanya’da ise balığın başlıca alerjen olduğu ifade edilmektedir. Ancak, ülkemizde soya, bebek beslenmesi ve ek gıda yönetiminde yaygın olarak kullanılmadığı gibi, yemek kültüründe de sınırlı bir yere sahiptir. Bu durum, ülkemizdeki çalışmalarda soyanın ilk sıralarda yer almamasına neden olabilir. Bu nedenle, besin alerjilerine ilişkin çalışmalar yürütülürken beslenme alışkanlıkları ve kültürel farklılıkların dikkate alınması önemli bir faktör olarak değerlendirilmelidir.

Gıda alerjisi olan çocuklarda eliminasyon diyetlerine bağlı beslenme yetersizlikleri (makro ve mikro besin eksiklikleri) ve büyüme geriliği riskine dair çeşitli çalışmalar bulunmaktadır [97,109]. Bu nedenle, BPIAP tanısı alan çocuklarda büyüme ve gelişimin etkilenmemesi için beslenme yönetimi büyük önem taşımaktadır. İlk tercih her zaman anne sütü olmakla birlikte, bazı durumlarda çocukların beslenme durumu ve büyüme-gelişimlerinin korunması adına formül mama desteği gerekebilir. Bu noktada, formül mama kullanımının çocukların büyüme ve gelişimine olumsuz bir etkisinin olup olmadığı önemli bir klinik sorudur. Canani ve arkadaşları (2017) tarafından yürütülen bir çalışmada [110] da AAF ve yoğun hidrolize whey formül ile beslenen İSPA’lı çocuklar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. İzlemin başlangıcında İSPA’lı hastaların, sağlıklı kontrol grubuna göre ağırlık Z-skorları anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. On iki aylık takip süresinin sonunda, İSPA’lı çocukların ağırlık Z-skorlarının sağlıklı çocuklarla benzer düzeye ulaştığı

gösterilmiştir. Bu çalışmanın, uzun vadeli AAF kullanımının güvenli olduğunu ve büyüme parametreleri açısından sağlıklı kontrollerle anlamlı bir fark oluşturmadığını gösterebilir. Ayrıca, protein metabolizmasına yönelik parametrelerde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Elde edilen veriler, BPIAP gibi kronik gastrointestinal hastalıkları olan çocuklarda malnütrisyon riskini azaltmak amacıyla, gerekli durumlarda formül mama kullanımının düşünülebileceğini ortaya koymaktadır. Anne sütünün mevcut olmaması veya yetersiz kalması durumunda, uygun zamanda başlanan formül mama desteğinin büyüme ve gelişim açısından destekleyici olabileceği ve beslenme gereksinimlerini karşılamada yararlı bir seçenek olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda hasta grubunun beslenme özellikleri değerlendirildiğinde, antropometrik ölçümler, DXA değerleri ve kemik metabolizmasıyla ilişkilendirilen serum parametreleri açısından farklı beslenme şekilleri (anne sütü, anne sütü ve hipoalerjenik mama, yalnızca hipoalerjenik mama ve ek gıda ile hipoalerjenik mama) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durumun, formül mamaların içerdiği makro ve mikro besin öğelerinin uluslararası düzenlemeler doğrultusunda standardize edilmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Gıda alerjenlerinin yönetimi konusunda uluslararası bir referans niteliğinde olan Codex Alimentarius, tıbbi amaçlı formül mamalar için besin içeriklerine yönelik güvenlik ve yeterlilik standartları belirlemiştir [111]. Bu standartlar, inek sütü proteini eliminasyonu gerektiren BPIAP'lı bebeklerde besin eksikliklerinin önlenmesi açısından önem taşımaktadır. Yine de bu standardizasyon, çalışmamızın temel meselelerinden biri olan BPIAP'lı hastalarda kemik sağlığı veya büyüme-gelişim açısından formül mama kullanımının ve formül mama içeriğinin gerekli besin ve element içeriklerinin kritik rolüne dikkat çekmektedir. Yani beslenme bileşenlerinin belirli standartlar çerçevesinde düzenlenmesi, bu hastaların büyüme ve gelişim süreçlerinde olası besin eksikliklerini en aza indirmeye yardımcı olabilir. Ancak belirtmelidir ki bunun yanı sıra BPIAP'lı hastalarda uygulanan eliminasyon diyetinin gereksiz yere uzatılması tat algısının gelişimini olumsuz etkileyebilir ve ilerleyen dönemlerde beslenme güçlüklerine yol açabilir çünkü eliminasyon diyeti uygulanan bebeklerde tat algısının gelişimi, ilerleyen dönemlerde besin tercihleri ve potansiyel beslenme güçlükleri gibi endişeler de göz önünde bulundurulmalıdır [36]. Bu nedenle,

diyetin yalnızca klinik gereklilikler doğrultusunda uygulanması ve mümkün olan en erken dönemde uygun besinlerin yeniden diyete dahil edilmesi sağlanmalıdır. Dikkat çekici bir diğer bulgu da boy persentil ve SDS ortalamasının yalnızca anne sütü ile beslenen grupta daha yüksek ve istatistiksel anlamlılık sınırında bulunması (sırasıyla $p=0,073$, $p=0,051$), anne sütünün lineer büyümeyi destekleyici potansiyelini düşündürmektedir. Bu bulgu, yalnızca formül mama desteğinin büyüme üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığını düşündürmekle kalmayıp, aynı zamanda BPIAP'lı çocuklarda uygun beslenme yönetimi ile büyüme ve gelişimin sürdürülebilir olabileceğine de işaret etmektedir. Öte yandan, ek gıda ve formül ile beslenen gruba ait örneklem sayısının ($n=1$) son derece düşük olması, bu alt gruba ilişkin sonuçların yorumlanmasını ve genellenmesini güçleştirmektedir. Bu nedenle, ilgili bulgunun daha sağlıklı değerlendirilebilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hasta grubunda boy uzunluğuna göre düzeltilmiş yaşa göre lomber omurga KMY Z-Skorunun diyet süresi ve PTH düzeyi ile orta düzeyde negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermesi, uzun süreli eliminasyon diyetinin kemik sağlığı üzerindeki etkilerine işaret etmektedir. Çalışmamızda yine hasta grubunda diyet süresi uzadıkça boy uzunluğuna göre düzeltilmiş yaşa göre lomber omurga KMY Z-Skorunun azaldığı gözlemlenmiştir. Bu durum, özellikle inek sütü proteini eliminasyonu gerektiren besin alerjilerinde, kalsiyum ve D vitamini gibi kemik sağlığı için kritik besin öğelerinin yetersiz alınmasının kemik mineralizasyonunu olumsuz etkileyebileceğini düşündürmektedir. Uzun süreli eliminasyon diyetleri sonucunda kemik yoğunluğunda azalma görülmesi, osteopeni ve osteoporoz açısından risk oluşturabilir. Ayrıca, PTH seviyelerinin artışı ile boy uzunluğuna göre düzeltilmiş yaşa göre lomber omurga KMY Z-Skorunun düşmesi arasındaki negatif ilişki, sekonder hiperparatiroidizme işaret edebilir. PTH'nin artışı, kalsiyum homeostazını sağlamak amacıyla kemiklerden kalsiyum mobilizasyonunu artırarak kemik mineral yoğunluğunun azalmasına neden olabilir. Bu bulgular, besin eliminasyonu uygulanan çocuklarda kemik sağlığının yakından takip edilmesi ve özellikle kalsiyum ile D vitamini desteğinin sağlanmasının önemini vurgulamaktadır. Sonuç olarak, eliminasyon diyeti uygulanan hastalarda, kemik sağlığı üzerindeki potansiyel etkiler göz önünde bulundurularak beslenme düzenlemelerinin

bireyselleştirilmesi ve uzun süreli eliminasyonun gerekliliğinin dikkatlice değerlendirilmesi gerekmektedir.

Mailhot ve arkadaşlarının (2016) çalışmasında [106], İSPA'lı çocuklarda KMY Z-skorlarının anlamlı düzeyde düşük olduğu bildirilmiş olup, bu bulgu çalışmamızın sonuçlarıyla farklılık arz etmektedir. Çalışmamızda hasta grubunda diyet yapan annelerin çocuklarında L1-L4 KMY değeri, diyet yapmayan annelerin çocuklarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,040$). Ancak, boy uzunluğuna göre düzeltilmiş yaşa göre lomber omurga KMY Z-Skoru arasında, diyet yapan ve yapmayan annelerin çocukları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, eliminasyon diyeti uygulayan annelere önerilen günlük 1000 mg kalsiyum ve 25 mcg (1000 IU) D vitamini takviyesi ile ilişkili olabilir [13]. Bununla birlikte, bu bulgunun daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesi için BPİAP'lı çocukların anneleri ile sağlıklı kontrol grubundaki annelerin beslenme alışkanlıklarını karşılaştıran ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tür çalışmalar, eliminasyon diyetinin kemik sağlığı üzerindeki olası etkilerini daha iyi anlamak açısından önemli katkılar sağlayabilir.

Literatürde beslenme şekline göre kemik sağlığı değerlendirmeleri farklı sonuçlarla karşımıza çıkmaktadır. 2019 yılında sağlıklı çocuklarda yapılan bir çalışmada, ilk 6 ay boyunca yalnızca anne sütüyle beslenip sonrasında formül mama verilen çocukların kemik mineral yoğunluğunun, diğer beslenme gruplarına (yalnızca anne sütü ve yalnızca formül mama ile beslenenler) kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir [112]. Bu bulgu, erken dönemde anne sütüyle başlayan beslenmenin kemik sağlığı üzerindeki olumlu etkisini vurgularken, sonrasında formül mama desteğinin de kemik mineralizasyonuna katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Blanco ve arkadaşlarının (2017) anne sütü ve kemik sağlığı ilişkisini değerlendiren bir çalışmada ise en az altı ay süreyle formül mamaya başvurmadan yalnızca anne sütüyle beslenen bireylerde, ergenlik döneminde daha yüksek KMY Z-Skorları ile anlamlı bir ilişki saptanmıştır [113]. Bizim çalışmamızda beslenme şekline göre DXA değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca çalışmamızda yalnızca hasta grubuna DXA ile lomber omurga (L1–L4) KMY ölçümü yapılmıştır. Kontrol grubuna DXA yapılmamasının temel nedeni, çalışmanın

ana odak noktasının Z-skorumları üzerinden standardize edilmiş değerlendirme olmasdır. Z-skorumları, yaşı, cinsiyet ve boy gibi değişkenler göz önünde bulundurularak referans popülasyonla karşılaştırmalı analiz yapılmasına olanak sağladığından, sağlıklı çocuk grubuna ayrıca DXA yapılması metodolojik açıdan zorunlu görülmemiştir. Bununla birlikte, mutlak KMY değerlerinin (g/cm²) karşılaştırılmasının mümkün olmaması bu çalışmanın sınırlılıklarından biridir. İleride yapılacak çalışmalarda, hem hasta hem kontrol gruplarında DXA değerlendirilmesi, hem mutlak KMY değerlerinin hem de Z-skorumlarının karşılaştırılması açısından daha bütüncül bir değerlendirme sağlayacaktır.

Çalışmamızda, hasta grubunun farklı beslenme şekline göre ayrılan alt gruplarda olguların diyet süresi ile büyüme ve kemik sağlığına ilişkin parametreler arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Anne sütü ile beslenen grupta diyet süresi uzadıkça ağırlık persentil ve ağırlık SDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır (burada ‘diyet süresi’ yalnızca hastanın alerjen besini doğrudan tüketmediği süreyi ifade etmekte olup, annenin eliminasyon diyetine devam edip etmediği dikkate alınmamıştır). Bu bulgu, uzun süreli eliminasyon diyetlerinin özellikle tek başına anne sütü ile beslenildiğinde büyüme üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın, anne sütü ile hipoalerjenik formül ile beslenen çocuklarda diyet süresi ile boy uzunluğu arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Uygun hastada beslenmeye hipoalerjenik formül ile desteklemek boy uzaması gibi büyüme parametreleri üzerinde destekleyici etkiler yaratabileceği düşündürmektedir. Sadece hipoalerjenik formül ile beslenen çocuklarda ise diyet süresi ile büyüme ve kemik sağlığı parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca, tüm beslenme gruplarının lomber omurga KMY, yaşa ve boya göre düzeltilmiş KMY Z-skorumu ve biyokimyasal belirteçlerin diyet süresi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu durum, eliminasyon diyetlerinin KMY üzerinde belirgin etkileri olmayabileceğini, ancak büyüme açısından beslenme türünün önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Non-İmmünoglobülin (IgE) ilişkili gastrointestinal besin alerjilerini ayrıntılı değerlendirilen bir çalışmada çoklu besin alerjisi %42,3 oranında görülürken, BPIAP hastalarında bu oran %15 olarak tespit edilmiştir [95]. Çalışmamızda ise bu oran

%45,7 olup literatürde bildirilen oranlara kıyasla daha yüksektir. Mehta ve arkadaşlarının aktardığına göre, Christie ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, iki veya daha fazla besin alerjisi olan çocukların, yalnızca bir besin alerjisi bulunanlara kıyasla boya göre yaş persentilinin daha düşük olduğu bildirilmiştir [109]. Çoklu besin alerjisinin büyüme parametreleri üzerinde olumsuz etki oluşturabileceğine dair yaygın bir varsayım olsa da, çalışmamızda bu yönde bulgu saptanmayıp, aksine çoklu besin alerjisi olan hastalarda ağırlık persentil ($p=0,049$), boy persentil ($p=0,009$) ve boy SDS ($p=0,014$) değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, çoklu eliminasyon diyeti uygulanan hastalarda daha dikkatli ve destekleyici beslenme stratejilerinin uygulanmasının büyümeyi koruyucu yönde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışmamızda elde edilen sonuçlardan birisi diyet yapan annelerin çocuklarında L1–L4 KMY değeri, diyet yapmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,040$). Bu bulgu BPIAP'lı olgularda klinisyenlerin besin eliminasyonu yapan annelere kalsiyum ve D vitamini desteği önermesinin yerinde bir yaklaşım olduğunu düşündürmektedir. Annelerin bu destekleri düzenli olarak alması, bebeklerin kemik sağlığını korumada önemli bir rol oynayabilir. Ayrıca anne sütü, formül veya kombine beslenme grupları arasında büyüme ve kemik sağlığı parametreleri açısından anlamlı fark bulunmadı.

Formül ile beslenen çocukların kemik sağlığının korunmuş olması, formül mamaların besin içeriğine dair uluslararası regülasyonların önemini göstermektedir. Formül mamaların, optimal kalsiyum, fosfor ve D vitamini içeriğine sahip olması, bu çocukların beslenme eksikliklerinden korunmasını sağlayarak kemik mineralizasyonunu destekleyebilir. Hasta grubunda boya göre düzeltilmiş yaşa göre lomber omurga KMY Z-Skoru, diyet süresi ile orta düzeyde negatif korelasyon gösterdi ($r=-0,446$; $p=0,009$). Bu nedenle, uzun süreli eliminasyon diyetlerinin özellikle büyüme çağındaki çocuklarda kemik sağlığı üzerindeki etkileri daha uzun vadeli olarak takip edilmeli ve bireysel beslenme planları geliştirilmelidir. Uzun süreli eliminasyonun, yalnızca kemik sağlığı üzerindeki etkileri değil, diğer sistemler üzerindeki olası etkileri nedeniyle de dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir. Klinik pratiğe yönelik olarak, BPIAP'lı olgularda diyet yapan annelere kalsiyum ve D vitamini takviyesi önerilerinin kişiselleştirilmesi ve takibinin sağlanması, kemik mineralizasyonunun ve hedef antropometrik değerlerin korunmasında kritik bir strateji olabilir. Sonuç olarak, bu çalışmanın bulguları BPIAP tanısı almış çocuklarda kemik sağlığının etkilenebileceği yönünde dikkat çekici ipuçları sunmaktadır. Özellikle uzun süreli eliminasyon diyetlerinin potansiyel etkileri göz önünde bulundurularak, beslenme düzenlemelerinin bireyselleştirilmesi, mikrobesein desteği sağlanması ve büyüme-gelişmenin yakından izlenmesi gerektiği vurgulanmalıdır.

- **Hasta ve Kontrol Grupları Karşılaştırması:**

Ağırlık, boy ve VKİ gibi temel antropometrik parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

- **Ailede Alerji Öyküsünün Karşılaştırması:**

Atopik hastalık öyküsü, BPIAP'lı hastalarda belirgin düzeyde daha sık gözlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$).

- **Atopik Bulguların Karşılaştırılması:**

Atopik dermatit veya nebülizatör öyküsü gibi atopik bulgular, BPIAP grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

- **Beslenme Şekli ve Diyet Süresine Göre Karşılaştırma:**

Anne sütü ile beslenen grupta diyet süresi uzadıkça ağırlık persentili ve ağırlık SDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir ($r=-0,516$; $p=0,041$) (Bu veri yalnızca hastanın eliminasyon diyet süresine dayalıdır; annenin diyet süresi bu analize dâhil edilmemiştir.).

Anne sütü ve hipoalerjenik formül ile beslenen grupta diyet süresi ile boy uzunluğu arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=0,596$; $p=0,041$).

- **Beslenme Şekillerine Göre Fark Saptanmadı:**

Anne sütü, hipoalerjenik formül veya anne sütü ve hipoalerjenik formül ile beslenen subgrup karşılaştırmalarında büyüme ve kemik sağlığı parametreleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).
(Bu durum, formül mamaların standardize içeriğiyle ilişkilendirilebilir.)

- **Kemik Sağlığı ile Diyet Süresi İlişkisi:**

Hasta grubunda boya göre düzeltilmiş yaşa göre lomber omurga KMY Z-skoru, diyet süresi ile orta düzeyde negatif korelasyon gösterdi ($r = -0,446$;

$p = 0,009$).

(Uzun süreli eliminasyon diyeti, kemik mineral yoğunluğunu azaltabilir.)

- **Kemik Sağlığı ile PTH Düzeyi İlişkisi:**

KMY Z-skoru ile serum PTH düzeyi arasında da anlamlı negatif korelasyon bulundu ($r = -0,458$; $p = 0,007$).

(Yüksek PTH düzeyi, sekonder hiperparatiroidizmi ve kemik rezorpsiyonunu düşündürmektedir.)

- **Diyet Yapan Annelerin Çocuklarında L1–L4 KMY Daha Yüksek:**

Diyet yapan annelerin çocuklarında L1–L4 KMY değeri, diyet yapmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p = 0,040$).

(Bu bulgu, annelere önerilen kalsiyum ve D vitamini desteğinin olumlu etkisini düşündürmektedir.)

- **D vitamini eksikliği belirgin değildi:**

Hasta grubunun %74,3'ünde 25-(OH)D₃ vitamini düzeyi yeterliydi. (Ciddi D vitamini eksikliği saptanmadı.)

- **Çoklu Besin Alerjisi Olanlarda Büyüme Daha İyi:**

Çoklu besin alerjisi olan çocuklarda ağırlık persentil, boy persentil ve boy SDS değerleri daha yüksekti ($p = 0,049$; $p = 0,009$; $p = 0,014$).

(Bu durum, hastaların yakın izlem ve dikkatli beslenme yönetimiyle açıklanabilir.)

7. KAYNAKLAR

- [1] C. G. Victora *vd.*, “Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect”, *The Lancet*, c. 387, sy 10017, ss. 475-490, Oca. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(15)01024-7.
- [2] World Health Organization, “Breastfeeding”, World Health Organization. Erişim: 08 Şubat 2025. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_2
- [3] S. Barni, G. Liccioli, L. Sarti, M. Giovannini, E. Novembre, ve F. Mori, “Immunoglobulin E (IgE)-Mediated Food Allergy in Children: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Management”, *Medicina (B Aires)*, c. 56, sy 3, ss. 1-16, Mar. 2020, doi: 10.3390/MEDICINA56030111.
- [4] J. A. Bellanti, “IgE and non-IgE food allergy: A review of immunological mechanisms”, *Journal of Food Allergy*, c. 6, sy 1, ss. 37-46, Ağu. 2024, doi: 10.2500/JFA.2024.6.240003.
- [5] M. H. Çeliksoy, S. Naiboglu, E. Topal, Ş. İ. Kökçü Karadağ, E. Yılmaz, ve H. Bologur, “The effect of formula type on the prognosis of allergic proctocolitis due to cow’s milk allergy”, *Allergol Immunopathol (Madr)*, c. 53, sy 1, ss. 126-130, Oca. 2025, doi: 10.15586/AEI.V53I1.1240.
- [6] R. Labrosse, F. Graham, ve J. C. Caubet, “Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in Children: An Update”, *Nutrients*, c. 12, sy 7, s. 2086, Tem. 2020, doi: 10.3390/NU12072086.
- [7] M. Alvares, L. Kao, V. Mittal, A. Wu, A. Clark, ve J. A. Bird, “Misdiagnosed Food Allergy Resulting in Severe Malnutrition in an Infant”, *Pediatrics*, c. 132, sy 1, ss. e229-e232, Tem. 2013, doi: 10.1542/peds.2012-2362.
- [8] A. Cianferoni, “Non-IgE Mediated Food Allergy”, *Curr Pediatr Rev*, c. 16, sy 2, ss. 95-105, 2020, doi: 10.2174/1573396315666191031103714.
- [9] J. A. Boyce *vd.*, “Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, c. 126, sy 6 Suppl, ss. S1-S58, Ara. 2010, doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.007.
- [10] D. Gargano *vd.*, “Food Allergy and Intolerance: A Narrative Review on Nutritional Concerns”, *Nutrients*, c. 13, sy 5, May. 2021, doi: 10.3390/NU13051638.
- [11] A. W. Burks *vd.*, “ICON: Food allergy”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, c. 129, sy 4, ss. 906-920, Nis. 2012, doi: 10.1016/J.JACI.2012.02.001.
- [12] H. Renz *vd.*, “Food allergy”, *Nat Rev Dis Primers*, c. 4, Oca. 2018, Art no. 17098, doi: 10.1038/NRDP.2017.98.

- [13] C. Saçkesen, E. Yücel, ve B. Güven, Ed., *İnek Sütü Proteini Alerjisi Tanı, Tedavi ve İzlem Rehberi*. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, 2023.
- [14] R. Meyer *vd.*, “Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants-An EAACI Position Paper”, *Allergy*, c. 75, sy 1, ss. 14-32, 2020, doi: 10.1111/all.13947.
- [15] M. A. Ruffner ve J. M. Spergel, “Non-IgE-mediated food allergy syndromes”, *Ann Allergy Asthma Immunol*, c. 117, sy 5, ss. 452-454, Kas. 2016, doi: 10.1016/J.ANAI.2016.04.014.
- [16] N. Acevedo *vd.*, “Perinatal and Early-Life Nutrition, Epigenetics, and Allergy”, *Nutrients*, c. 13, sy 3, Şub. 2021, Art no. 724, doi: 10.3390/NU13030724.
- [17] C. M. Warren, J. Jiang, ve R. S. Gupta, “Epidemiology and Burden of Food Allergy”, *Curr Allergy Asthma Rep*, c. 20, sy 2, 2020, Art no. 6, doi: 10.1007/s11882-020-0898-7.
- [18] C. Warren, S. R. Nimmagadda, R. Gupta, ve M. Levin, “The epidemiology of food allergy in adults”, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, c. 130, sy 3, ss. 276-287, Mar. 2023, doi: 10.1016/j.anai.2022.11.026.
- [19] A. A. Schoemaker *vd.*, “Incidence and natural history of challenge-proven cow’s milk allergy in European children - EuroPrevall birth cohort”, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, c. 70, ss. 963-972, Ağu. 2015, doi: 10.1111/ALL.12630.
- [20] K. E. C. Grimshaw *vd.*, “Incidence and risk factors for food hypersensitivity in UK infants: results from a birth cohort study”, *Clin Transl Allergy*, c. 6, sy 1, Oca. 2016, doi: 10.1186/S13601-016-0089-8.
- [21] A. Elizur *vd.*, “Cow’s milk associated rectal bleeding: a population based prospective study”, *Pediatric Allergy and Immunology*, c. 23, sy 8, ss. 765-769, Ara. 2012, doi: 10.1111/pai.12009.
- [22] K. Kanchan, S. Clay, H. Irizar, S. Bunyavanich, ve R. A. Mathias, “Current insights into the genetics of food allergy”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, c. 147, sy 1, ss. 15-28, Oca. 2021, doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.039.
- [23] S. Bunyavanich ve M. C. Berin, “Food allergy and the microbiome: Current understandings and future directions”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, c. 144, sy 6, ss. 1468-1477, Ara. 2019, doi: 10.1016/J.JACI.2019.10.019.
- [24] R. G. Heine, “Food Allergy Prevention and Treatment by Targeted Nutrition”, *Ann Nutr Metab*, c. 72, sy Suppl. 3, ss. 33-45, Nis. 2018, doi: 10.1159/000487380.

- [25] A. Samanta, U. Poddar, N. Kumari, M. Sen Sarma, A. Srivastava, ve P. Mishra, “Eosinophilic esophagitis in children: A cross-sectional study from a tertiary care center”, *JGH Open*, c. 8, sy 1, Oca. 2024, Art no. e13024, doi: 10.1002/jgh3.13024.
- [26] A. Samanta, “Synopsis of European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Guidelines (2024) on the Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis”, *Indian Pediatr*, c. 62, sy 1, ss. 71-74, Oca. 2025, doi: 10.1007/s13312-025-3361-y.
- [27] Á. Arias, I. Pérez-Martínez, J. M. Tenías, ve A. J. Lucendo, “Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies”, *Aliment Pharmacol Ther*, c. 43, sy 1, ss. 3-15, Oca. 2016, doi: 10.1111/apt.13441.
- [28] A. M. Lake, P. F. Whittington, ve S. R. Hamilton, “Dietary protein-induced colitis in breast-fed infants”, *J Pediatr*, c. 101, sy 6, ss. 906-910, Ara. 1982, doi: 10.1016/S0022-3476(82)80008-5.
- [29] J. Amil-Dias *vd.*, “Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children: An update from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)”, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, c. 79, sy 2, ss. 394-437, Ağu. 2024, doi: 10.1002/jpn3.12188.
- [30] A. J. Lucendo, “Meta-Analysis-Based Guidance for Dietary Management in Eosinophilic Esophagitis”, *Curr Gastroenterol Rep*, c. 17, s. 10, Eki. 2015, Art no. 464, doi: 10.1007/s11894-015-0464-y.
- [31] Center for Drug Evaluation and Research, “Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approvals 2024”, Maryland, Oca. 2025. Erişim: 08 Şubat 2025. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/media/184967/download?attachment#:~:text=Page%207-,CDER's%20Novel%20Drug%20Approvals%20of%202024,been%20approved%20in%20the%20U.S.>
- [32] F. Tanaka, A. Sawada, S. Tanaka, K. Kohashi, ve Y. Fujiwara, “Endoscopic diagnosis and management of eosinophilic esophagitis”, *DEN Open*, c. 5, sy 1, Oca. 2025, Art no. e70063, doi: 10.1002/deo2.70063.
- [33] M. Calvani *vd.*, “Non-IgE- or Mixed IgE/Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in the First Years of Life: Old and New Tools for Diagnosis”, *Nutrients*, c. 13, sy 1, Oca. 2021, Art no. 226, doi: 10.3390/NU13010226.
- [34] İ. Ülkersoy, Ö. F. Beşer, ve F. Çullu Çokuğraş, “Besin Alerjilerinde Tıbbi Tedavi Yaklaşımı”, içinde *Çocuklarda Besin Alerjileri ve Alerjik Çocuklarda Beslenme*, C. Çelik, Ed., Ankara: Türkiye Klinikleri, 2024, ss. 75-86.
- [35] S. Barni *vd.*, “Allergic Proctocolitis: Literature Review and Proposal of a Diagnostic–Therapeutic Algorithm”, *Life*, c. 13, sy 9, Ağu. 2023, Art no. 1824, doi: 10.3390/LIFE13091824.

- [36] S. Salvatore, A. Folegatti, C. Ferrigno, L. Pensabene, M. Agosti, ve E. D’Auria, “To Diet or Not to Diet This Is the Question in Food-Protein-Induced Allergic Proctocolitis (FPIAP)-A Comprehensive Review of Current Recommendations”, *Nutrients*, c. 16, sy 5, Şub. 2024, Art no. 589, doi: 10.3390/NU16050589.
- [37] V. M. Martin *vd.*, “Prospective Assessment Of Pediatrician-Diagnosed Food-Protein-Induced Allergic Proctocolitis By Gross Or Occult Blood”, *J Allergy Clin Immunol Pract*, c. 8, sy 5, ss. 1692-1699.e1, May. 2020, doi: 10.1016/j.jaip.2019.12.029.
- [38] Y. Vandenplas, E. De Greef, ve T. Devreker, “Treatment of Cow’s Milk Protein Allergy”, *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, c. 17, sy 1, ss. 1-5, Mar. 2014, doi: 10.5223/PGHN.2014.17.1.1.
- [39] Y. Vandenplas *vd.*, “An ESPGHAN Position Paper on the Diagnosis, Management, and Prevention of Cow’s Milk Allergy”, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, c. 78, sy 2, ss. 386-413, Şub. 2024, doi: 10.1097/MPG.0000000000003897.
- [40] A. Mehl *vd.*, “The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children”, *J Allergy Clin Immunol*, c. 118, sy 4, ss. 923-929, Eki. 2006, doi: 10.1016/J.JACI.2006.07.003.
- [41] B. Niggemann ve K. Beyer, “Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge”, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, c. 45, sy 4, ss. 399-404, Eki. 2007, doi: 10.1097/MPG.0B013E318054B0C3.
- [42] N. Guler *vd.*, “Diagnosis and management of cow’s milk protein allergy in Turkey: Region-specific recommendations by an expert-panel”, *Allergol Immunopathol (Madr)*, c. 48, sy 2, ss. 202-210, Mar.-Nis. 2020, doi: 10.1016/J.ALLER.2019.05.004.
- [43] K. Bajerova *vd.*, “The Cow’s Milk-Related Symptom Score (CoMiSS™): A Useful Awareness Tool”, *Nutrients*, c. 14, sy 10, May. 2022, Art no. 2059, doi: 10.3390/NU14102059.
- [44] P. Restani, “Goat milk allergenicity”, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, c. 39, sy 4, ss. 323-324, Eki. 2004, doi: 10.1097/00005176-200410000-00003.
- [45] M. Al-Iede, L. Sarhan, M. A. Alshrouf, ve Y. Said, “Perspectives on Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergy in Pediatrics: A Review of Current Evidence and Guidelines”, *J Asthma Allergy*, c. 16, ss. 279-291, Mar. 2023, doi: 10.2147/JAA.S284825.
- [46] M. Mennini *vd.*, “Food protein-induced allergic proctocolitis in infants: Literature review and proposal of a management protocol”, *World Allergy Organization Journal*, c. 13, sy 10, Eki. 2020, Art no. 100471, doi: 10.1016/j.waojou.2020.100471.

- [47] Y. Vandenplas, “Prevention and Management of Cow’s Milk Allergy in Non-Exclusively Breastfed Infants”, *Nutrients*, c. 9, sy 7, Tem. 2017, Art no. 731, doi: 10.3390/NU9070731.
- [48] A. Fiocchi *vd.*, “World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow’s Milk Allergy (DRACMA) Guidelines”, *Pediatr Allergy Immunol*, c. Suppl 21, sy SUPPL. 21, ss. 1-125, Tem. 2010, doi: 10.1111/J.1399-3038.2010.01068.X.
- [49] A. Fiocchi, L. Dahda, C. Dupont, C. Campoy, V. Fierro, ve A. Nieto, “Cow’s milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines”, *World Allergy Organ J*, c. 9, sy 1, Kas. 2016, Art no. 35, doi: 10.1186/S40413-016-0125-0.
- [50] A. Nowak-Węgrzyn, “Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis”, *Allergy Asthma Proc*, c. 36, sy 3, ss. 172-184, May.-Haz. 2015, doi: 10.2500/AAP.2015.36.3811.
- [51] M. Calvani *vd.*, “Update on Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES)”, *Acta Biomed*, c. 92, sy S7, Kas. 2021, Art no. e2021518 doi: 10.23750/ABM.V92IS7.12394.
- [52] A. Nowak-Węgrzyn *vd.*, “International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein–induced enterocolitis syndrome: Executive summary—Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, c. 139, sy 4, ss. 1111-1126.e4, Nis. 2017, doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.966.
- [53] M. G. Baker, M. Cecilia Berin, ve S. Sicherer, “Update on Food Protein–Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES)”, *Curr Allergy Asthma Rep*, c. 22, sy 10, ss. 113-122, Eki. 2022, doi: 10.1007/s11882-022-01037-y.
- [54] M. Mathew, S. Leeds, ve A. Nowak-Węgrzyn, “Recent Update in Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: Pathophysiology, Diagnosis, and Management”, *Allergy Asthma Immunol Res*, c. 14, sy 6, ss. 587-603, Kas. 2022, doi: 10.4168/aair.2022.14.6.587.
- [55] G. K. Powell, “Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. Clinical features and standardization of challenge”, *J Pediatr*, c. 93, sy 4, ss. 553-560, Eki. 1978, doi: 10.1016/S0022-3476(78)80887-7.
- [56] S. Mehr, K. Frith, ve D. E. Campbell, “Epidemiology of food protein-induced enterocolitis syndrome”, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, c. 14, sy 3, ss. 208-216, Haz. 2014, doi: 10.1097/ACI.0000000000000056.
- [57] Y. Katz, M. R. Goldberg, N. Rajuan, A. Cohen, ve M. Leshno, “The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow’s milk: A large-scale, prospective population-based study”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, c. 127, sy 3, ss. 647-653.e3, Mar. 2011, doi: 10.1016/J.JACI.2010.12.1105.

- [58] S. B. Alonso *vd.*, “Food protein-induced enterocolitis syndrome: Increased prevalence of this great unknown—results of the PREVALE study”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, c. 143, sy 1, ss. 430-433, Oca. 2019, doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.045.
- [59] A. Nowak-Węgrzyn, C. M. Warren, T. Brown-Whitehorn, A. Cianferoni, F. Schultz-Matney, ve R. S. Gupta, “Food protein-induced enterocolitis syndrome in the US population-based study”, *J Allergy Clin Immunol*, c. 144, sy 4, ss. 1128-1130, Eki. 2019, doi: 10.1016/J.JACI.2019.06.032.
- [60] D. Corica, T. Aversa, L. Caminiti, F. Lombardo, M. Wasniewska, ve G. B. Pajno, “Nutrition and Avoidance Diets in Children With Food Allergy”, *Front Pediatr*, c. 8, Eyl. 2020, Art no. 518, doi: 10.3389/FPED.2020.00518.
- [61] A. S. Kemp *vd.*, “Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion”, *Medical Journal of Australia*, c. 188, sy 2, ss. 109-112, Oca. 2008, doi: 10.5694/j.1326-5377.2008.tb01534.x.
- [62] R. B. Canani *vd.*, “Diagnostic therapeutic care pathway for pediatric food allergies and intolerances in Italy: a joint position paper by the Italian Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (SIGENP) and the Italian Society for Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP)”, *Ital J Pediatr*, c. 48, sy 1, Haz. 2022, Art no. 87, doi: 10.1186/s13052-022-01277-8.
- [63] A. Nowak-Węgrzyn, M. C. Berin, ve S. Mehr, “Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome”, *J Allergy Clin Immunol Pract*, c. 8, sy 1, ss. 24-35, Oca. 2020, doi: 10.1016/J.JAIP.2019.08.020.
- [64] L. Connors, A. O’Keefe, L. Rosenfield, ve H. Kim, “Non-IgE-mediated food hypersensitivity”, *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, c. 14, sy Suppl 2, Eyl. 2018, Art no. 56, doi: 10.1186/s13223-018-0285-2.
- [65] H. A. Sampson *vd.*, “Food allergy: A practice parameter update-214”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, c. 134, sy 5, ss. 1016-1025.e43, Kas. 2014, doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.013.
- [66] J. A. Walker-Smith, “Cow milk-sensitive enteropathy: predisposing factors and treatment”, *J Pediatr*, c. 121, sy 5 Pt 2, ss. S111-115, Kas. 1992, doi: 10.1016/S0022-3476(05)81418-0.
- [67] E. Zubeldia-Varela, T. C. Barker-Tejeda, F. Blanco-Pérez, S. Infante, J. M. Zubeldia, ve M. Pérez-Gordo, “Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Protein-Induced Allergic Disorders. Clinical Perspectives and Analytical Approaches”, *Foods*, c. 10, sy 11, Kas. 2021, Art no. 2662, doi: 10.3390/FOODS10112662.
- [68] E. Feuille ve A. Nowak-Węgrzyn, “Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, Allergic Proctocolitis, and Enteropathy”, *Curr Allergy Asthma Rep*, c. 15, sy 8, Ağu. 2015, Art no. 50, doi: 10.1007/S11882-015-0546-9.

- [69] F. Baronio ve F. Baptista, “Editorial: Bone health and development in children and adolescents”, *Front Endocrinol (Lausanne)*, c. 13, Ara. 2022, Art no. 13:1101403, doi: 10.3389/fendo.2022.1101403.
- [70] D. Fintini vd., “The Bones of Children With Obesity”, *Front Endocrinol (Lausanne)*, c. 11, Nis. 2020, Art no. 200, doi: 10.3389/fendo.2020.00200.
- [71] H. H. Kecskemethy ve H. T. Harcke, “Assessment of bone health in children with disabilities”, *J Pediatr Rehabil Med*, c. 7, sy 2, ss. 111-124, 2014, doi: 10.3233/PRM-140280.
- [72] F. Rauch ve E. Schoenau, “The developing bone: slave or master of its cells and molecules?”, *Pediatr Res*, c. 50, sy 3, ss. 309-314, Eyl. 2001, doi: 10.1203/00006450-200109000-00003.
- [73] E. M. Wojtys, “Bone Health”, *Sports Health*, c. 12, sy 5, ss. 423-424, Eyl. 2020, doi: 10.1177/1941738120946738.
- [74] K. W. Ng, E. Romas, L. Donnan, ve D. M. Findlay, “Bone biology”, *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, c. 11, sy 1, ss. 1-22, Nis. 1997, doi: 10.1016/S0950-351X(97)80473-9.
- [75] J. C. Crockett, M. J. Rogers, F. P. Coxon, L. J. Hocking, ve M. H. Helfrich, “Bone remodelling at a glance”, *J Cell Sci*, c. 124, sy Pt 7, ss. 991-998, Nis. 2011, doi: 10.1242/JCS.063032.
- [76] L. F. Bonewald, “The amazing osteocyte”, *Journal of Bone and Mineral Research*, c. 26, sy 2, ss. 229-238, Şub. 2011, doi: 10.1002/JBMR.320.
- [77] X. Chang, S. Xu, ve H. Zhang, “Regulation of bone health through physical exercise: Mechanisms and types”, *Front Endocrinol (Lausanne)*, c. 13, Ara. 2022, Art no. 1029475, doi: 10.3389/FENDO.2022.1029475.
- [78] H. Shalof, P. Dimitri, F. Shuweihdi, ve A. C. Offiah, “Which skeletal imaging modality is best for assessing bone health in children and young adults compared to DXA? A systematic review and meta-analysis”, *Bone*, c. 150, Eyl. 2021, Art no. 116013, doi: 10.1016/J.BONE.2021.116013.
- [79] H. Wasserman, J. M. O’Donnell, ve C. M. Gordon, “Use of dual energy X-ray absorptiometry in pediatric patients”, *Bone*, c. 104, ss. 84-90, Kas. 2017, doi: 10.1016/J.BONE.2016.12.008.
- [80] A. Gençler ve S. T. Karasalihoğlu, “Antiepileptik İlaç Kullanan Çocuklarda Kemik Mineral Metabolizmasının Değerlendirilmesi”, *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, c. 20, sy 3, ss. 667-671, Ara. 2023, doi: 10.35440/hutfd.1373299.
- [81] R. P. Heaney, “Dairy and bone health”, *J Am Coll Nutr*, c. 28 Suppl 1, ss. 82S-90S, Şub. 2009, doi: 10.1080/07315724.2009.10719808.

- [82] F. Korkusuz, E. Tomin, D. N. Yetkinler, M. Timuçin, A. Öztürk, ve P. Korkusuz, “Yapay kemik dokusu”, *TOTBİD Dergisi*, c. 10, sy 2, ss. 134-142, 2011, Erişim: 27 Mart 2025. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: https://dergi.totbid.org.tr/uploads/pdf_224.pdf
- [83] A. Chinoy, M. Z. Mughal, ve R. Padidela, “Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences”, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, c. 104, sy 5, ss. F560-F566, Eyl. 2019, doi: 10.1136/ARCHDISCHILD-2018-316330.
- [84] M. J. Weiss, K. Ray, P. S. Henthorn, B. Lamb, T. Kadesch, ve H. Harris, “Structure of the human liver/bone/kidney alkaline phosphatase gene”, *Journal of Biological Chemistry*, c. 263, sy 24, ss. 12002-12010, Ağu. 1988, doi: 10.1016/S0021-9258(18)37885-2.
- [85] “Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis”, *Am J Med*, c. 90, sy 1, ss. 107-110, Oca. 1991, doi: 10.1016/0002-9343(91)90512-V.
- [86] ISCD, “2019 ISCD Official Positions Pediatric: Skeletal Health Assessment In Children from Infancy to Adolescence”, 2019, *The International Society For Clinical Densitometry, Middletown, CT*. Erişim: 22 Şubat 2025. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://iscd.org/wp-content/uploads/2024/03/2019-ISCD-Pediatric-Postions.pdf>
- [87] Y. Vandenplas *vd.*, “An ESPGHAN Position Paper on the Diagnosis, Management, and Prevention of Cow’s Milk Allergy”, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, c. 78, sy 2, ss. 386-413, Şub. 2024, doi: 10.1097/MPG.0000000000003897.
- [88] O. Neyzi *vd.*, “Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children”, *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, c. 7, sy 4, ss. 280-293, Ara. 2015, doi: 10.4274/JCRPE.2183,.
- [89] Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği, “ÇEDD-Çözüm”. Erişim: 04 Ocak 2025. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.ceddcozum.com/>
- [90] C. F. Munns *vd.*, “Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets”, *J Clin Endocrinol Metab*, c. 101, sy 2, ss. 394-415, Şub. 2016, doi: 10.1210/JC.2015-2175.
- [91] Y. C. Ha ve J. Il Yoo, “Cross-calibration of bone mineral densities and body composition between GE lunar prodigy and osteosys primus”, *J Bone Metab*, c. 28, sy 3, ss. 215-221, Ağu. 2021, doi: 10.11005/JBM.2021.28.3.215.
- [92] K. E. Wilson, “Practical Considerations When Replacing a DXA System”, Bedford, 2011. Erişim: 07 Nisan 2025. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://hologiced.com/library/practical-considerations-when-replacing-a-dxa-system/>

- [93] B. S. Zemel *vd.*, “Revised Reference Curves for Bone Mineral Content and Areal Bone Mineral Density According to Age and Sex for Black and Non-Black Children: Results of the Bone Mineral Density in Childhood Study”, *J Clin Endocrinol Metab*, c. 96, sy 10, ss. 3160-3169, Eki. 2011, doi: 10.1210/jc.2011-1111.
- [94] T. Sakihara *vd.*, “Effects of delivery mode and labor duration on the development of food sensitization in infancy”, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, c. 129, sy 2, ss. 212-219.e2, Ağu. 2022, doi: 10.1016/j.anai.2022.04.008.
- [95] L. Carucci *vd.*, “Factors influencing the natural history of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in paediatric age: a prospective multicentre cohort study”, *BMJ Paediatr Open*, c. 9, sy 1, Şub. 2025, Art no. s. e003203, doi: 10.1136/bmjpo-2024-003203.
- [96] L. C. Costa, E. R. Rezende, ve G. R. S. Segundo, “Growth Parameters Impairment in Patients with Food Allergies”, *J Allergy (Cairo)*, c. 2014, May. 2014, Art no. 980735, doi: 10.1155/2014/980735.
- [97] R. Rosow *vd.*, “Longitudinal assessment of early growth in children with IgE- and non-IgE-mediated food allergy in a healthy infant cohort”, *Ann Allergy Asthma Immunol*, c. 131, sy 3, ss. 362-368.e1, Eyl. 2023, doi: 10.1016/J.ANAI.2023.05.019.
- [98] J. Ambroszkiewicz, G. Rowicka, M. Chelchowska, J. Gajewska, M. Strucińska, ve T. Laskowska-Klita, “Biochemical markers of bone metabolism in children with cow’s milk allergy”, *Arch Med Sci*, c. 10, sy 6, ss. 1135-1141, Ara. 2014, doi: 10.5114/aoms.2013.36906.
- [99] L. Diaferio *vd.*, “May Failure to Thrive in Infants Be a Clinical Marker for the Early Diagnosis of Cow’s Milk Allergy?”, *Nutrients*, c. 12, sy 2, Şub. 2020, Art no. 466, doi: 10.3390/nu12020466.
- [100] Tikkanen S, Kokkonen J, Juntti H, ve Niinimäki A, “Status of children with cow’s milk allergy in infancy by 10 years of age”, *Acta Paediatr*, c. 89, sy 10, ss. 1174-1180, Eki. 2000, doi: 10.1080/080352500750027529.
- [101] A. W. Burks *vd.*, “ICON: Food allergy”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, c. 129, sy 4, ss. 906-920, Nis. 2012, doi: 10.1016/J.JACI.2012.02.001.
- [102] J. M. Skripak, E. C. Matsui, K. Mudd, ve R. A. Wood, “The natural history of IgE-mediated cow’s milk allergy”, *J Allergy Clin Immunol*, c. 120, sy 5, ss. 1172-1177, Kas. 2007, doi: 10.1016/J.JACI.2007.08.023.
- [103] I. Sardecka, E. Łoś-Rycharska, H. Ludwig, J. Gawryjolek, ve A. Krogulska, “Early risk factors for cow’s milk allergy in children in the first year of life”, *Allergy Asthma Proc*, c. 39, sy 6, ss. e44-e54, Kas. 2018, doi: 10.2500/aap.2018.39.4159.

- [104] S. V. Lynch ve H. A. Boushey, “The microbiome and development of allergic disease”, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, c. 16, sy 2, ss. 165-171, Nis. 2016, doi: 10.1097/ACI.0000000000000255.
- [105] J. W. Yu, G. Pekeles, L. Legault, ve C. T. McCusker, “Milk allergy and vitamin D deficiency rickets: a common disorder associated with an uncommon disease”, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, c. 96, sy 4, ss. 615-619, Nis. 2006, doi: 10.1016/S1081-1206(10)63558-2.
- [106] G. Mailhot *vd.*, “Cow’s milk allergy and bone mineral density in prepubertal children”, *Pediatrics*, c. 137, sy 5, May. 2016, Art no. e20151742, doi: 10.1542/peds.2015-1742/51986.
- [107] M. Ocak, “Besin Proteini İlişkili Alerjik Proktokolit’in Klinik Özellikleri ve Seyrinin Değerlendirilmesi”, *Fırat Tıp Dergisi*, c. 29, sy 4, ss. 203-208, 2024, Erişim: 17 Mart 2025. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: https://firattipdergisi.com/pdf/pdf_FTD_1430.pdf
- [108] A. Uncuoğlu, M. Aydoğan, I. E. Şimşek, M. T. Çöğürlü, K. Uçak, ve H. C. Acar, “A Prospective Assessment of Clinical Characteristics and Responses to Dietary Elimination in Food Protein–Induced Allergic Proctocolitis”, *J Allergy Clin Immunol Pract*, c. 10, sy 1, ss. 206-214.e1, Oca. 2022, doi: 10.1016/j.jaip.2021.10.048.
- [109] H. Mehta, M. Groetch, ve J. Wang, “Growth and nutritional concerns in children with food allergy”, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, c. 13, sy 3, ss. 275-279, Haz. 2013, doi: 10.1097/ACI.0B013E328360949d.
- [110] R. B. Canani *vd.*, “Amino Acid–based Formula in Cow’s Milk Allergy: Long-term Effects on Body Growth and Protein Metabolism”, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, c. 64, sy 4, ss. 632-638, Nis. 2017, doi: 10.1097/MPG.0000000000001337.
- [111] Codex Alimentarius Commission, “Standard for Infant Formula and Formulas for Special Medical Purposes Intended for Infants: Codex Stan 72 – 1981”, Rome, 2023. Erişim: 19 Mart 2025. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/es/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCXS%2B72-1981%252FCXS_072e.pdf
- [112] A. E. Al-Agha, Y. O. Kabli, M. G. AlBeiruty, ve A. A. Milyani, “Determinants of bone mineral density through quantitative ultrasound screening of healthy children visiting ambulatory paediatric clinics”, *Saudi Med J*, c. 40, sy 6, ss. 560-567, Haz. 2019, doi: 10.15537/smj.2019.6.24234.
- [113] E. Blanco, R. Burrows, M. Reyes, B. Lozoff, S. Gahagan, ve C. Albala, “Breastfeeding as the sole source of milk for 6 months and adolescent bone mineral density”, *Osteoporosis International*, c. 28, sy 10, ss. 2823-2830, Eki. 2017, doi: 10.1007/s00198-017-4106-0.