



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

**BESİN PROTEİNİ İLİşKİLİ ALERJİK PROKTOKOLİTİ OLAN
HASTALARIN İMMÜNGLOBULİN DÜZEYLERİNİN VE
İMMÜNGLOBULİN DÜZEYLERİNDEKİ DřÜKLÜđÜN
HASTALIğIN KLİNİK SEYRİNE ETKİSİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Pelin ERTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

BESİN PROTEİNİ İLİşKİLİ ALERJİK PROKTOKOLİTİ OLAN
HASTALARIN İMMÜNGLOBULİN DÜZEYLERİNİN VE
İMMÜNGLOBULİN DÜZEYLERİNDEKİ DřÜKLÜđN
HASTALIğIN KLİNİK SEYRİNE ETKİSİNİN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Pelin ERTÜRK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Emine VEZİR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. BESİN PROTEİN İLİŞKİLİ ALERJİK PROKTOKOLİT	2
2.1.1. Giriş.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Patofizyoloji.....	3
2.1.4. Tanı ve Klinik	4
2.1.5. Klinik Araştırmalar ve Biyobelirteçler.....	5
2.1.6. Ayırıcı Tanı	7
2.1.7. Hasta Yönetimi	9
2.1.8. Yanıtın Değerlendirilmesi.....	9
2.2. İMMÜNGLOBULİNLER.....	10
2.2.1. Hipogamaglobulinemi.....	10
2.2.2. Hipogamaglobulinemi ve Proktokolit.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
3.1. OLGULARIN BELİRLENMESİ.....	12
3.2. ARAŞTIRMA SÜRECİ VE VERİLERİN TOPLANMASI	14
3.3. ETİK KURUL.....	16
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ	16
4. BULGULAR.....	17
4.1 BPIAP VE KONTROL GRUP KARŞILAŞTIRMALARI	17
4.1.1 Demografik Bulgular	17
4.1.2 Laboratuvar Bulguları.....	19
4.2 BPIAP’LI HASTALARIN GRUP İÇİ DEĞERLENDİRMELERİ	21
4.2.1 BPIAP Hastalarının Tolerans Gelişimi Açısından Karşılaştırma	24
4.2.2 BPIAP Hastalarını Semptom Başlangıç Yaşı Açısından Karşılaştırma.....	25
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇLAR.....	37
7. KAYNAKLAR	41
8. ÖZGEÇMİŞ	48
9. EKLER	49

TEŞEKKÜR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi'nde tıpta uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli tez danışmanım **Doç. Dr. Emine VEZİR**'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince desteğini ve emeğini her daim hissettiğim değerli hocalarım **Prof. Dr. Medine Ayşin TAŞAR**'a, **Doç. Dr. Arzu YILMAZ**'a, **Doç. Dr. Rukiye SAÇ**'a ve **Uzm. Dr. Ayşe Esra Tapçı**'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nin tüm öğretim görevlileri ve uzmanlarına, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum bütün asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her anı gibi uzmanlık eğitimim boyunca da sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen annelerim ve babalarıma sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Anneleri olmaktan gurur duyduğum oğlum ve kızıma, her daim sonsuz sevgi ve desteği ile yanımda olan canım eşim **Z. Kemal ERTÜRK**'e sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Pelin Ertürk

SİMGELER VE KISALTMALAR

BPIAP	: Besin Protein İlişkili Alerjik Proktokolit
BPE	: Besin Protein İlişkili Enteropati
BPIES	: Besin Protein İlişkili Enterokolit Sendromu
C/S	: Sezaryen
Cys-LTs	: “Cysteinyl Leukotrienes”
Ig	: İmmünglobulin
IgA	: İmmünglobulin A
IgE	: İmmünglobulin E
IgG	: İmmünglobulin G
IgM	: İmmünglobulin M
MPV	: “Mean Platelet Volume” (Ortalama Trombosit Hacmi)
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı
NSVY	: Normal spontan vajinal yol
PGE2	: Prostaglandin E2
PCT	: “Platelet crit”
Th3	: “T Helper 3”
TGF-β	: “Transforming Growth Factor Beta”
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa

TABLO LİSTESİ

<i>Tablo 1 : BPİAP için kullanılan klinik kriterler</i>	<i>5</i>
<i>Tablo 2 : BPİAP'ın ayırıcı tanısı</i>	<i>7</i>
<i>Tablo 3 : Non-IgE aracılı besin alerjileri tanı kriterleri</i>	<i>8</i>
<i>Tablo 4 : Türk Çocukları İçin Serum İmmünglobulin Düzeylerinin Yaşa Göre Referans Aralıkları</i>	<i>15</i>
<i>Tablo 5 : BPİAP-Kontrol Gruplarının Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması</i>	<i>18</i>
<i>Tablo 6 : BPİAP-Kontrol Gruplarının Ailelerinde Atopik Hastalık Olma Durumu</i>	<i>19</i>
<i>Tablo 7 : BPİAP-Kontrol Gruplarının Tam Kan Parametreleri Yönünden Karşılaştırılması</i>	<i>20</i>
<i>Tablo 8 : BPİAP ve Kontrol Gruplarında İmmünglobulin Düzeyleri</i>	<i>20</i>
<i>Tablo 9 : BPİAP-Kontrol Gruplarında Ig Dağılımının Karşılaştırılması</i>	<i>21</i>
<i>Tablo 10 : BPİAP Grubunda Yaşa Göre Ig Düzeyinin Doğum Zamanı Yönünden Karşılaştırılması</i>	<i>21</i>
<i>Tablo 11 : BPİAP Grubunda Yaşa Göre Ig Düzeyinin Doğum Şekli Yönünden Karşılaştırılması</i>	<i>22</i>
<i>Tablo 12 : BPİAP Grubunda Ek Atopik Hastalık Yönünden Değerlendirme</i>	<i>23</i>
<i>Tablo 13 : BPİAP'ta İmmünglobulin Düzeylerine Göre Tolerans Gelişme Süresi</i>	<i>24</i>
<i>Tablo 14 : BPİAP'ta İmmünglobulin Düzeylerine Göre Semptomların Başlangıcı</i>	<i>25</i>

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : BPİAP ve Kontrol Gruplarının Oluşturulma Akış Şeması	13
Şekil 2 : Eliminasyon Diyeti Sonrası Semptomların Düzeltme Zamanı	23
Şekil 3 : BPİAP Hastalarında Tolerans Gelişme Süresi	24



ÖZET

Amaç: Besin protein ilişkili alerjik proktokolit (BPİAP), yaşamın ilk aylarında görülen ve patofizyolojisi henüz aydınlatılamamış bir hastalıktır. BPİAP için tanısal bir test bulunmamaktadır. Hastalık genellikle iyi seyirli olup, bir yaşından sonra kendiliğinden iyileşir. BPİAP de besin proteinlerine karşı oluşan reaksiyonlar nedeniyle distal kolonda oluşan inflamatuvar değişikliklerle karakterize non-IgE aracılı ters gıda reaksiyonudur. Genellikle kanlı ve/veya mukuslu gaitaya neden olur. İmmünglobulin düzeylerindeki düşüklük, ciddi immün yetmezlik sendromlarına, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlara, cilt, gastrointestinal sistem ve solunum yolunu etkileyen alerjik reaksiyonlara neden olabileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Çalışmamızda immünglobulin düzeylerinin BPİAP'ın klinik seyrine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 2015 – 2020 yılları arasında Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniği'nde BPİAP tanısı almış hastalarla (n=78) yaş, cinsiyet yönünden eşleştirilmiş kontrol grubu (n=56) retrospektif olarak taranıp karşılaştırmalar yapılmıştır. Ayrıca BPİAP hasta grubu içinde ek analizler yapılarak klinik seyre etki eden faktörler değerlendirilmiştir.

Bulgular: Kontrol grubunda IgM düzeyi BPİAP'lılara göre daha düşük tespit edildi (p=0,028). Tam kandaki eozinofil sayısının ve MPV değerinin BPİAP'lılarda daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla p=0,016; p=0,003). BPİAP'lılarda kontrollere göre ailede atopik hastalık görülme ve annenin gebeliğinde ilaç kullanımı öyküsünün daha sık olduğu tespit edildi (p<0,001; 0,004). BPİAP'lılarda formül mama kullanımının kontrol grubuna göre daha sık olduğu bulundu (p=0,005).

BPİAP grup içi değerlendirmesinde tolerans gelişme yaşının IgA düzeyi düşüklerde daha erken olduğu gözlemlendi (p=0,049). IgA ve IgM düzeyleri düşük olanlarda semptomların daha erken dönemde başladığı tespit edildi (p=0,019; p=0,049).

Sonuç: IgA düzeyi düşük olanlarda tolerans gelişmesinin ve semptomların başlangıcının IgA düzeyi normal olanlara göre daha erken yaşta olduğunun tespit edilmesi, kesin patofizyolojisi aydınlatılamayan bu hastalıkta, IgA'nın çeşitli yollar üzerinden etkili olduğunu düşündürebilir. BPIAP hastalarında, hastalığın patofizyolojik sürecinin daha iyi tanımlanabilmesi ve bu süreçte immünglobulinlerin rolünün anlaşılabilmesi için prospektif uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Alerjik proktokolit, besin alerjisi, hipogamaglobulinemi, immünglobulin

ABSTRACT

Objective: Food protein-induced allergic proctocolitis (FPIAP) is a disease which occurs in the first months of life and its pathophysiology has not been elucidated yet. There is no diagnostic test for FPIAP. The disease usually has a good prognosis and heals spontaneously after one year of age. BPIAP is a non-IgE-mediated adverse food reaction characterized by inflammatory changes in the distal colon due to reactions to food proteins. It usually causes bloody and/or mucous stool. It has been shown by studies that low levels of immunoglobulin can cause severe immunodeficiency syndromes, recurrent bacterial infections, allergic reactions affecting the skin, gastrointestinal system and respiratory tract. In our study, it was aimed to evaluate the effect of immunoglobulin levels on the clinical course of FPIAP.

Material Methods: In our study, the patients (n=78) who were diagnosed with FPIAP in the Pediatric Allergy and Immunology Outpatient Clinic between 2015 and 2020 were retrospectively screened and compared with an age- and sex-matched control group (n=56). In addition, additional analyzes were performed within the FPIAP group and the factors affecting the prognosis were evaluated.

Results: The IgM levels were found to be lower in the control group compared to those with BPIAP ($p=0.028$). The eosinophil count and MPV values were found to be higher in BPIAP patients ($p=0.016$; $p=0.003$, respectively). It was found that the occurrence of atopic disease in relatives and using medicine during pregnancy were found to be more frequent in BPIAP patients compared to controls ($p<0.001$; 0.004). Formula use was found to be more common in BPIAP patients than in the control group ($p=0.005$).

In the intragroup assessment of BPIAP, it was observed that the age of tolerance development was earlier in patients with low IgA levels ($p=0.049$). It was determined that the symptoms started earlier in the patients with low IgA and IgM levels ($p=0.019$; $p=0.049$).

Conclusion: The development of tolerance and the onset of symptoms at an earlier age in patients with low IgA levels may suggest that IgA is effective through various pathways in this disease whose pathophysiology cannot be elucidated. Prospective long-term studies are needed to better define the pathophysiological process of the FPIAP disease and to understand the role of immunoglobulins in this process.

Keywords: Allergic proctocolitis, food allergy, hypogammaglobulinemia, immunoglobulin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Besin alerjileri, toksik olmayan, immün aracılı mekanizmalarla oluşan ters gıda reaksiyonları olarak tanımlanır (1). Besin alerjileri IgE aracılı hipersensitivite reaksiyonlarını, IgE aracılı olmayan hücre aracılı reaksiyonları veya her iki mekanizmanın da dahil olduğu miks reaksiyonları kapsamaktadır (1). BPİAP bir veya daha fazla besin proteinine karşı gelişen alerjik reaksiyonlar sonucu rektum ve distal sigmoid kolonda gelişen inflamatuvar değişiklikler ile karakterize non-IgE besin alerjisidir (1). Kanlı ve/veya mukuslu gaita en belirgin bulgusudur (2). Hastaların büyüme ve gelişmeleri normaldir (2). Hastalığın patogenezi net olmadığından prevalansı ve doğal seyri hala araştırılmaktadır (3). BPİAP tanısı, sorumlu besinlerin diyetten elimine edilmesinden sonra hastada görülen semptomların gerilemesi ve besinin yeniden alınması sonrası semptomların tekrarlamasına dayanmaktadır (4, 5). BPİAP'lı bebeklerde sorumlu besine karşı tolerans genellikle 1-2 yaşları arasında gelişmektedir (2).

Azalmış immünglobulin düzeyleri ve antikor eksiklikleri ciddi immün yetmezlik sendromlarına, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlara neden olabileceği gibi solunum yolu, cilt ve gastrointestinal sistemi etkileyen alerjik reaksiyonlara da neden olabileceği bilinmektedir (6). Hipogamaglobulinemi ile alerjik hastalıkların birlikte oluşunun mekanizması tam aydınlatılamamıştır (7). Bu konuda çeşitli hipotezler vardır (8, 9). Bunlardan biri, kişi için alerjen özellik gösteren moleküllerle kişi karşılaştıkça gastrointestinal sistem ve deri gibi vücut için önemli bariyerlerden immünglobulin kaybı ile hipogamaglobulinemi oluşumudur (8). Bir diğeri ise hipogamaglobulinemi varlığında oluşan enfeksiyonlardan dolayı hasar gören mukozal bariyerlerden antijenlerin geçişinin kolaylaşması ve atopi kliniğinin oluşturmastır (9).

BPİAP ile ilgili veriler sınırlı ve prognozu etkileyen faktörler tam olarak bilinmemektedir. Çalışmanın amacı BPİAP tanısı alan çocuklarda immünglobulin düzeylerinin sağlıklı çocuklara göre değerlendirilmesi ve immünglobulin düzeylerindeki düşüklüğün hastalığın kliniği, tolerans gelişimi üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BESİN PROTEİN İLİŞKİLİ ALERJİK PROKTOKOLİT

2.1.1. Giriş

Eozinofilik proktokolit olarak da isimlendirilebilen besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPİAP) bir veya daha fazla besin proteinine karşı oluşan reaksiyonlar nedeniyle distal kolonda oluşan inflamatuvar değişikliklerle karakterize non-IgE aracılı ters gıda reaksiyonudur (1). BPİAP, genellikle yaşamın ilk aylarında kanlı dışkılama şikayeti ile başlayan geçici selim seyirli bir hastalıktır (1). Bir yaş altı bebeklerde başlıca kolit sebeplerindendir (10). Dışkıdaki kanama noktasal tarzda serpiştirilmiş şekilde az miktarda olabileceği gibi tüm dışkıyı kapsayacak kadar çok da olabilir (11). Bebeklerin genel durumları iyidir, karın muayeneleri normaldir (2). Genellikle bebeklerde kilo kaybı gözlenmez (11). Sıklıkla sebep olan etken, anne sütü ile beslenenlerde inek sütü proteini, soya proteini, yumurta ve mısır proteinleri iken formül mama alan bebeklerde inek sütü proteini ve soya proteinidir (10).

2.1.2. Epidemiyoloji

BPİAP'ın prevalansı için henüz yeterli veriler elde edilememiştir (3). İlk kez Lake ve arkadaşları tarafından 1982'de yapılan bir çalışmada tanımlanmıştır (12). Bu çalışmada sadece anne sütü alan, sağlıklı, yapısal geriliği olmayan 6 bebekte inek sütü proteini sebepli inflamatuvar proktokolit bildirilmiştir (12). İsrail'de 2012 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada 13019 çocuk klinik olarak gözlemlenip inek sütü protein alerjileri olup olmadıkları incelenmiş ve toplam 21 bebekte (% 0,16) inek sütü protein alerjisine bağlı rektal kanama tespit etmişlerdir (13). 2005 yılında Finlandiya'da yapılan başka bir çalışmada 40 rektal kanamalı hastadan 7 tanesinin (%18) inek sütü protein alerjisi olduğu bildirilmiştir (14). 2005 yılında Chicago'da yapılan başka bir çalışmada rektal kanaması olan 22 hastadan 14'ünde (%64) besin proteinine bağlı alerjik proktokolit bildirilmiştir (15).

Bütün bu çalışmaların sonuçlarından anlaşıldığı gibi BPİAP prevelansının çok değişken olduğu görülmektedir. Doğrudan tanısal bir testinin olmaması ve pediatrik popülasyon olması sebebi ile prevelans, insidans analizlerinde bu değişken sonuçların bulunmasına neden olmaktadır (11).

2.1.3. Patofizyoloji

BPİAP'taki patofizyolojik süreç tam olarak aydınlatılamamıştır. Bağışıklık yanıtı hücresel ve humoral olmak üzere iki bölümde oluşmaktadır (6). BPİAP oluşumundaki patofizyolojik süreçte hücresel bağışıklık sistemi aracılığı ile alerjik inflamatuvar yanıtın tetiklendiği düşünülmektedir (2). BPİAP hastalarına yapılan kolonoskopik incelemelerde rektosigmoid bölgede eozinofilinin artışı izlenmektedir (2).

TGF- β 1 üreten T helper 3 (Th3) lenfositlerin oral tolerans sağlamada rolü olması gerekçesi ile çoklu gıda alerjisi olan, çölyak ve inflamatuvar barsak hastalığı olan çocukların karşılaştırıldığı bir çalışmada yapılan duodenal biyopsilerde hem epitelyal hem de lamina propriada TGF- β 1(+) üreten lenfositlerin (Th3) azaldığı gösterilmiştir (16). Yine sitokinlerin çalışıldığı bir başka çalışmada TNF- α 'nın ve TGF- β 1'in rolü gösterilmiştir (17). TGF- β 1 aktivitesinin de büyük çocuk grubunda (>1,5yaş) azalmış olduğu gösterilmiştir (17). Epitelyum hücreleri arasındaki sıkı bağlantıları ("tight junctions") değiştirdiği gösterilen TNF- α 'nın da BPİAP hastalarında çalışmadaki diğer gruba göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (17).

Bağırsak mikrobiyotasının besin alerjileri ile ilişkisinin olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (18, 19). Bağırsaktaki mikrobiyotanın oluşumu veya mikrobiyotadaki değişim BPİAP kliniğinin oluşmasına neden olan bir başka faktör olabileceği gösterilmiştir (18, 19).

Sonuç olarak gastrointestinal sistemin olgunlaşmasında gecikme, intestinal permeabilitede artış ve genetik yatkınlık gibi nedenler distal kolon ve rektumda alerjik reaksiyon için risk faktörüdür ve non-IgE aracılı gelişen alerjik proktokolit gibi hastalıkların oluşmasına neden olabilmektedir (11).

2.1.4. Tanı ve Klinik

BPIAP, süt çocuklarında genellikle 6 aylık iken, en yaygın olarak 2 aylık iken kanlı ve/veya mukuslu dışkı ya da ishal bulguları seyreden nispeten yaygın bir hastalıktır (14). Genellikle ilk 2 ile 8 haftalık dönemde şikayetlerin başladığı gözlenirse de ilk haftada da başladığı vakalar bildirilmiştir (20). Bu hastalar genel durumu, büyümesi ve gelişmesi iyi olan bebeklerdir (2). Hastalarda sistemik semptom gözlenmez (2). Semptomların benzerliğinden dolayı bazen infantil kolik ya da anal fissür ile karıştırılır (5). Semptomlardan sorumlu besinler anne sütü ile beslenen bebeklerde sıklıkla inek sütü, soya, yumurta ve mısırdır ancak daha az sıklıkla da olsa susam, et, balık, havuç ve elma da olabilmektedir (21). Bazı araştırmalar, sağlıklı popülasyonlara kıyasla bu hastalarda atopik dermatit gibi cilt alerjilerinin sıklığının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bildirmiştir (10, 22).

BPIAP için kesin tanı kriterleri henüz yoktur. Tanı için kullanılan bilgiler daha önce yapılmış çalışmalardan uyarlanmış klinik uygulamada tanı için kullanılan unsurlardır (4). İyi bir tıbbi öykü ve fizik muayene bulguları tanı için gereklidir (4). Ayrıntılı klinik öykü, semptomların ortaya çıkma zamanı, şiddeti, aile öyküsü, eşlik eden diğer alerjik hastalıkların varlığı gibi bilgileri içerecek şekilde detaylandırılmalıdır (4). Eliminasyon ve provokasyon testleri ile hasta değerlendirilmelidir (5). Sorumlu besinin diyetten çıkarılması ile bulguların tamamen düzeldiğinin gösterilmesi önemlidir (5). Tanı kriterleri tablo 1’de gösterilmiştir. Ancak elimine edilmiş sorumlu besinin yanlışlıkla yeniden alınıp şikayetlerin başlaması tanı için şart olmamak ile birlikte destekleyicidir ve hastaya tanı koydurucudur (5). Hastaların büyük çoğunluğunda semptomlar sorumlu besin diyetten elimine edildikten 72-96 saat sonra düzelir (23). Düzelme sonrası sorumlu besin tekrar alındığında aynı semptomlar yeniden oluşur (24). Hastalarda genellikle 1 yaş civarında bu besinlere karşı tolerans gelişmektedir (2).

Hastalar; kanamaya neden olabilecek anal fissür, nekrotizan enterokolit, invajinasyon, enfeksiyöz kolit (parazitik, bakteriyel, viral), Meckel divertikülü, besin protein ilişkili enterokolit sendromu, koagülopati ve gastrointestinal dublikasyon kisti gibi diğer dışkıda kan sebepleri açısından mutlaka değerlendirilmelidir (25).

Tablo 1 : BPİAP için kullanılan klinik kriterler

Sağlıklı bebekte hafif kanlı dışkılama
Sorumlu besinin eliminasyonu ile semptomların düzelmesi
Sorumlu besinin tekrar alınması ile semptomların yeniden başlaması (tercihen)
Diğer kanlı dışkılama sebeplerinin dışlanması

Tanıyı desteklemek ve/veya olası diğer hastalıkları ekarte edebilmek için BPİAP hastaları, kanda spesifik IgE, tam kan sayımı, deri prick testi, gaitada gizli kan, gaita mikroskopisi ile değerlendirilebilir (25). BPİAP tanısı için endoskopik inceleme ve biyopsi yapılması önerilmemektedir (25). Eliminasyon diyeti ile yanıt alınamayan durumlarda ayırıcı tanıları açısından endoskopi, kolonoskopi gibi ek tetkiklere ihtiyaç duyulabilir (25). Hastaların laboratuvar tetkiklerinde nadiren hipoalbüminemi, eozinofili ya da anemi saptanabilir (2, 10).

2011 yılında yapılan bir çalışmada yoğun hidrolize mama önerilmesi planlanan anne sütü ile beslenen bebeklerde, çoklu besin alerjisi olup olmadığını göstermek için yama testinin kullanılabileceği önerilmiştir (26). Bu çalışmada ek olarak tüm hastaların spesifik IgE ve deri prick testlerinin negatif olduğu dikkat çekicidir (26).

2.1.5. Klinik Araştırmalar ve Biyobelirteçler

2.1.5.1.Laboratuvar Bulguları ve Alerji Testleri

Laboratuvar testleri BPİAP tanısı için çok yardımcı değildir ancak bazı testler özellikle ayırıcı tanı için kullanılabilmektedir (5). BPİAP tanısı için şart olmasa da dışkı ve tam kan sayımı ayırıcı tanıda yardımcı olabilmektedir (2). Dışkıda polimorfonükleer lökositlerin ve tipik eozinofillerin olması BPİAP tanısı için destekleyicidir (2). Aynı zamanda dışkıda gizli kan tetkiki de tanı için kullanılabilir ancak spesifik değildir, son rehberlerde kullanılması önerilmemektedir (27). BPİAP tanılı hastalarda anemi, eozinofili, trombositoz ve hipoalbümineminin görüldüğü vakalar bulunmaktadır (2, 28, 29).

Nötrofil türevi bir protein olan kalprotektin' in bağırsak inflamasyonu belirtici olarak kullanılabilmesi nedeniyle BPİAP tanısında yeri olup olmadığı üzerine yapılan çalışmada, BPİAP'lı bebeklerde yükselebileceği gösterilmiştir ancak klinik yararı belirlenememiştir (30). Ayrıca fekal kalprotektin' in 1 yaş altı bebeklerde normal aralıkları belirlenememiş olması nedeni ile kullanılması önerilmemektedir (31, 32).

Szczawinska-Poplonyk ve ark. tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada hipogamaglobulinemili 23 çocuktan 17'sinde atopi gelişmiştir (9). Hipogamaglobulineminin besin alerjisine yatkınlık yarattığı düşünülmektedir (9). Bu anlamda hastaların immünglobulin düzeylerinin bakılması faydalı olabilir (9, 33-35).

Spesifik IgE ve deri prick testi immünolojik yanıtı değerlendirmektedir ve pozitifliklerinde antikor titresi arttıkça ve deri prick testinde reaksiyon çapı ne kadar büyük ise besin proteinine karşı tepki verme, tepkinin devam etme olasılığı da artar (36). BPİAP IgE aracılı olmayan besin alerjileri sınıfında olduğu için deri prick testi ve besin spesifik IgE testlerinin negatif gelmesi beklenmektedir ancak bazı çalışmalarda bu hastaların bazılarının (yaklaşık %20) IgE aracılı alerji gösterebileceği belirtilmiştir (37). Bu çalışmada IgE aracılı semptom gösteren hastalara ve uzun süre alerjen eliminasyonu yapılmış hastaların diyetlerinin açılmasından önce evde veya hastanede diyet açılmasına karar verebilmek için test yapılması önerilmektedir (37).

Yama testinin besin alerjisi tanısında kullanılması tartışmalıdır. Lucarelli ve ark. çalışmasında çoklu besin alerjisi düşünülen çocuklarda kullanılabileceğini belirtmişlerdir (26). Edwards ve arkadaşlarının derleme makalesinde duyarlılığın çok değişkenlik gösterebileceği belirtilmektedir (38). Sonuç olarak yama testinin sonuçları teknik nedenler ile çok farklı olabileceği için BPİAP tanısında tek başına kullanılması önerilmemektedir (38).

2.1.5.2. Radyolojik Değerlendirme

Radyolojik değerlendirmenin BPİAP tanısında yeri yoktur; ancak başka hastalıkları dışlamak için kullanılabilir (5). Ancak Jimbo ve ark. 2019 yılında doppler ultrason kullanılıp kullanılamayacağına dair yaptıkları çalışmalarında kusma, ishal ve

büyüme gelişme geriliği semptomları olan hastalarda non-IgE aracılı gastrointestinal besin alerjisi tanısını destekleyebileceğini bulmuşlardır (39).

2.1.5.3.Endoskopik-Kolonoskopik Değerlendirme

Endoskopik-kolonoskopik değerlendirme rutinde önerilmez (25). BPİAP'ta kolonoskopi ile değerlendirilmek durumunda kalan hastalarda biyopsi örneklerinde mukozada kırılgeanlık alanları ve erozif lezyonlara rastlanılmış, lamina propria ve epitelde eozinofilik infiltrasyonlar, rektosigmoid bölgede lenfonodüler hiperplazi saptanmıştır (2, 40-42).

2.1.6. Ayırıcı Tanı

BPİAP, klinikleri benzer olması sebebi ile en sık diğer non-IgE besin alerjileri ile karışmaktadır ve bu nedenle ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile ayrımları yapılmalıdır. Ayrımı için klinikte kullanılmak üzere bazı karşılaştırmalı kriterler oluşturulmuştur (Tablo 3) (5).

BPİAP ayırıcı tanısına alerjik, enfeksiyöz, gastrointestinal sisteme ait, hematolojik birçok hastalık girmektedir. Bunların listesi de tablo 2'de sıralanmıştır (5).

Tablo 2 : BPİAP'ın ayırıcı tanısı

1. Gastrointestinal
Anal fissür, yutulmuş anne kanı, nekrotizan enterokolit, invajinasyon, volvulus, Meckel divertikülü, intestinal duplikasyon kisti, infantil polip, inflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı
2. Enfeksiyöz
Viral/ bakteriyel/ parazitik gastroenteritler
3. Hematolojik
Koagülasyon bozuklukları, trombositopeni
4. Alerjik
Besin protein ilişkili enterokolit sendromu (BPİES), Besin protein ilişkili enteropati (BPE), Eozinofilik gastroenteropatiler
5. Kardiyovasküler
Vasküler malformasyon

Tablo 3 : Non-IgE aracılı besin alerjileri tanı kriterleri

Akut Besin Protein İlişkili Enterokolit Sendromu(BPİES) (1)	
Major Kriterler	Minör Kriterler
1. Şüpheli besin alımından 1-4 saat sonra kusma Ve 2. IgE aracılı besin alerji semptomlarının olmaması	1. ≥ 2 kez aynı besin alımında semptomların tekrarlaması 2. Bir kez farklı besin ile semptomların oluşması 3. Letarji 4. Solukluk 5. Semptomlar sebebi ile acil servis başvurusu 6. İv sıvı desteği ihtiyacı oluşması 7. 24 saat içinde ishal olması 8. Hipotansiyon 9. Hipotermi
Kronik Besin Protein İlişkili Enterokolit Sendromu (BPİES) (2)	
Şiddetine göre Belirtiler	Kriterler
Hafif (aralıklı az doz alım) 1. Aralıklı kusma ve/veya ishal 2. Büyüme gelişme geriliği olması 3. Dehidratasyon veya metabolik asidozun olmaması	1. Sorumlu besin ya da besinlerin elimine edildikten sonra semptomların geçmesi 2. Sorumlu besinin tekrar alımından sonra semptomların tekrar etmesi. 1-4 saat içinde kusma, <24 saat içinde ishal
Şiddetli (devamlı yüksek doz alım) 1. Aralıklı ancak progresif kusma ve ishal 2. Dehidratasyon ve metabolik asidoz olasılığı	3. Pozitif besin yükleme testi veya yapılmadı ise tanının öngörülmesi
Besin Protein İlişkili Enteropati (BPE) (3)	
1. Tanı anında <9 ay (daha büyük çocuklarda da olabilir) olması 2. Sorumlu besin alımı sonrası başka sebebe bağlanamayan gastrointestinal semptomlara (kusma ve büyüme gelişme geriliği) neden olması 3. İnce bağırsak biyopsisinde villöz hasar, kript hiperplazisi ve inflamasyonun gösterilmesi ile histolojik olarak tanının desteklenmesi 4. Sorumlu besin/besinlerin eliminasyonu ile klinik ve histolojik olarak iyileşme 5. Başka nedenlerin dışlanması	
BPİAP (4)	
1. Sağlıklı bebekte hafif kanlı dışkılama 2. Sorumlu besinin eliminasyonu (anneden ve/veya bebekten) ile semptomların düzelmesi 3. Sorumlu besinin tekrar alınması ile semptomların yeniden başlaması (tercihen) 4. Diğer kanlı dışkılama sebeplerinin dışlanması	
Tanımlar	
1. Akut BPİES; her iki major kriter + en az üç minör kriter (43) 2. Kronik BPİES; mevcut veri yetersizliği sebebi ile genel kriterler (43) 3. BPE; tanımlanmış kriter yoktur burada olanlar pratikte kullanılan unsurlardır (44) 4. BPİAP; tanımlanmış kriter yoktur burada olanlar pratikte kullanılan unsurlardır (4)	

2.1.7. Hasta Yönetimi

BPIAP'ın da içinde olduğu non-IgE aracılı besin alerjilerinin hepsinde temel tedavi yaklaşımı sorumlu besinin diyetten eliminasyonudur (42). En sık sorumlu besin olan inek sütü proteindir (42). Anne sütü ile beslenen bebeklerin annelerinin diyetlerinden inek sütü ve ürünlerinin elimine edilmesi önerilir (42). Mama ile beslenen bebeklere ileri derece hidrolize mamaların başlanması önerilir (45). Çoklu besin eliminasyonu çoğunlukla önerilmemekte, aralıklı şikayetleri olan bebeklerin annelerinin diyetleri ayrıntılı sorgulanıp sorumlu besinin tüketilip tüketilmediğinin anlaşılması önerilmektedir (2). Bunun sonucuna göre yeni besin eliminasyonlarının tek tek yapılması önerilmektedir (2). Mama ile desteklenmesi gereken bebeklerin çoğunda ileri derece hidrolize mamalarla olumlu yanıt alınmasına rağmen %10-20 bebekte amino asit bazlı mama gerekebilmektedir (46). Bunun yanında tolere edilebilir ise soya bazlı mama da başlanabilir, ancak inek sütü ve soya ortak duyarlılaşma gösterebileceği için ilk seçenek olarak önerilmemektedir (46).

Eliminasyon diyeti minimum 2 hafta ile 4 hafta arasında uygulanmalıdır. Anneye önerilen diyet inek sütü proteini eliminasyonu ise annenin beslenmesine kalsiyum takviyesi eklenmesi önerilmelidir (47). Çoğunlukla inek sütü protein diyeti ile semptomlar düzelse de soya, yumurta gibi başka besinlerin eliminasyonuna ihtiyaç duyulduğu vakalar olabilmektedir (42). Bazı kılavuzlar 2-4 haftalık eliminasyon diyetinden sonra tanıyı doğrulamak amaçlı diyet açmayı önermektedir (4). Ancak tanı için şart olmamakla birlikte destekleyicidir ve hastaya tanı koydurucudur (5). Eğer diyet açıldıktan sonra semptomlar tekrar başlıyorsa “challenge” pozitif kabul edilip tanı konulmaktadır. BPIAP'ta çoğunlukla kanlı dışkılama medikal tedavi olmadan düzelme eğiliminde olduğundan, bazı araştırmacılar kliniği kötü olmayan hastalarda hastalığın ilk bir ayında ‘izle ve bekle’ yöntemini kullanmayı önermektedir (48).

2.1.8. Yanıtın Değerlendirilmesi

Gaitada gözle görünen kanın genellikle 72-96 saat arasında düzelmesi beklenir (1). Bu süre 2 haftaya kadar uzayabilir (1, 49). Emzirilen bebeklerin annelerinin elimine edilen besin maddelerini tüketmesi sonucu aralıklı semptomlar gözlenebilir (23). Semptomlar

tekrarladığında yeni besin eliminasyonu denenmeden önce annenin diyetle tam uyum sağlayıp sağlayamadığı sorgulanmalıdır (23).

Besin eliminasyonu tedavisi yapılan bebeklerde tolerans gelişip gelişmediğinin değerlendirilmesi 1 yaş civarında yapılmaktadır (23). Çoğu bebekte 1-2 yaş civarı tolerans gelişmektedir (2). Sorumlu besin verilmeden önce bebeğin normal olması gerekmektedir (50). Bebeğin ilk başvuru esnasındaki semptomlarına göre provokasyon testinin evde veya hastanede yapılmasına karar verilir (5). Ciddi kusma veya ishal semptomları olan enterokolit veya hipersensitivite düşündüren bulguları olan hastaların provokasyon testi hastane ortamında yapılmalıdır (5). BPIAP tanılı hastaların diyetleri ise önce anneye sorumlu besin başlatılarak evde açılabilir (5).

2.2. İMMÜNGLOBULİNLER

B hücreleri insan vücudunda yabancı antijenlere karşı antikor üretiminden sorumlu hücrelerdir (6). Beş antikor sınıfı vardır; IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgA (IgA1, IgA2), IgM, IgD ve IgE (6). İmmünglobulinlerin her biri diğer immünglobulin türleri ile ortak özellikleri paylaşır (6). Hepsinin yabancı antijenleri tanıyıp birleşmeleri için antijen bağlanma yerleri vardır. Her sınıfın da kendine özgü görevlerine göre farklılıkları vardır (6). IgG plasentayı geçebilen tek immünglobulin sınıfıdır (6). IgA sınıfı mukus zarları yakınında üretilir ve mukozal immüniteye destekçidirler (6). IgM sınıfı enfeksiyonlarda ilk oluşandır (6). IgD hızlı katabolize olup komplemanı alternatif yoldan aktive eden immünglobulindir (6). IgE ise paraziter enfeksiyonlarda ve hipersensitivite reaksiyonlarında fonksiyon görür (50). Hepsinin temel amacı mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlardan sistemlerin korunmasını sağlamaktır (6).

2.2.1. Hipogamaglobulinemi

Hipogamaglobulinemi düşük immünglobulin düzeyleri ile karakteristik bir hastalıktır. Tanısı yaşa göre immuglobulin değerlerine bakılarak konulur (51). Hipogamaglobulinemi birincil immün yetmezliklerin en yaygın sebebidir. Tanısı laboratuvar testlerinde immünglobulin düşüklüğünü göstererek, klinik bulgular, aşılarla yanıtın değerlendirilmesi ve genetik testler ile konulmaktadır (51).

Miadında doğan bebeklerin serum IgG düzeyleri, annenin IgG antikorları plasentadan bebeğe geçtiği için normal hatta yüksek seviyededir. Ancak bu zamanla azalır ve bebeğin 6. ayında minimum seviyeye ulaşır. 6. aydan sonra hala düşüklük devam ediyor ise immün yetmezlikler açısından ayırıcı tanı için takip edilmelidir (52).

Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi, serum IgG düzeyinin yaşa göre düşük olması ve bu duruma diğer Ig'lerin (IgA, IgM) eksiklerinin eşlik etme olasılığı da olan bir hastalıktır. Bu Ig düşüklüklerinin yaşla birlikte düzeldiğinin gösterilmesi gerekir (53). Selektif IgM eksikliği ise serum IgM düzeyinin <20 mg/dL veya yaşa göre düşük olması ve diğer Ig'lerin normal olmasıdır. Bu tanı için diğer immün yetmezliklerin de dışlanmış olması gerekmektedir (54). IgA eksikliği toplumdaki en sık primer antikor eksikliğidir (55). 4 yaş ve üzeri çocuklarda IgA düzeyinin <7 mg/dl ve IgM ile IgG düzeylerinin normal sınırlar içinde olması selektif IgA eksikliği olarak tanımlanır (56). IgA düzeyinin >7 mg/dl olmasına rağmen yaşa göre 2 SD (standart sapma) altında olması ise parsiyel IgA eksikliği olarak tanımlanır (56).

Üç yaşından sonra hipogamaglobulinemisi devam edip primer immün yetmezliklerden birinin tanısı konulamamış olan hastalar sınıflandırılmayan hipogamaglobulinemi olarak takip edilmektedir (57).

2.2.2. Hipogamaglobulinemi ve Proktokolit

Hipogamaglobulinemili çocuklarda besin alerjisi, atopik hastalık görülme sıklığı artabilmektedir. Szczawińska-Popłonyk A. ve ark. yaptığı bir çalışmada hipogamaglobulinemisi olan 23 çocuktan 17'sinde besin alerjisi belirtileri kayıt edilmiş ve hipogamaglobulinemisi olanların antijenlerinde hatalı eliminasyon olması sebebi ile alerji gelişimine destek olduğu düşünülmüştür (9). Dadkhah ve ark. primer immün yetmezlikli hastalarda atopi varlığını araştırıp %60 astım, %22,2 alerjik rinit, %8,9'unda ise atopik dermatit varlığını göstermişlerdir (58). İnek sütü protein alerjisi mukozal tutulum yaptığı için protein kaybına ve hipogamaglobulinemiye neden olduğu da düşünülmektedir (8). IgA eksikliği olan hastalarda besin alerji gelişiminin sık olduğu gösterilmiştir (33). Gıda alerjisi ve hipogamaglobulinemi arasında ilişki çalışmalarda gösterilmiştir ancak özellikle BPIAP ile ilgili bu konuda yeterli veri bulunmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. OLGULARIN BELİRLENMESİ

Araştırmada, 2015 – 2020 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniği’nde besin proteini ilişkili alerjik proktokolit tanısı almış hastalar retrospektif olarak taranmıştır.

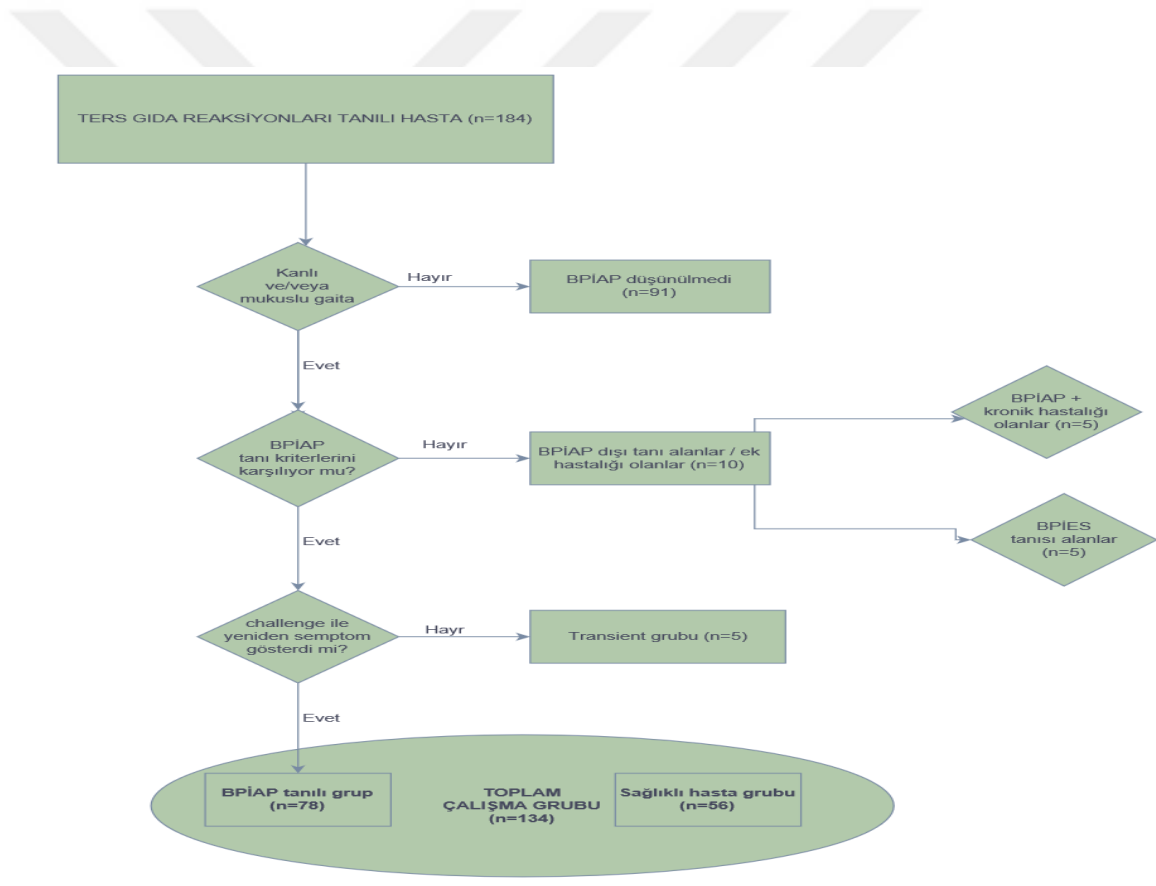
Araştırmaya dahil edilme kriterleri;

- * Çocuk alerji ve immünoloji polikliniğine kanlı gaita şikayeti ile gelen, genel durumu iyi sağlıklı görünen hastalar
- * Anamnez, besin eliminasyon testleri ve yeniden karşılaşma testleri ile besin protein ilişkili alerjik proktokolit tanısı almış olanlar

Araştırmadan dışlanma kriterleri;

- * Gastrointestinal sistemin diğer kanamalı hastalıkları
 - Enfeksiyonlar
 - İnvajinasyon
 - Anal fissür
 - Kanama bozuklukları
 - Volvulus
 - Nekrozitan enterokolit
 - Hirschprung hastalığı
 - İnflamatuar barsak hastalığı
- * İmmün yetmezlik tanılı olanlar
- * Konjenital kalp hastalığı varlığı
- * Endokrin bozuklukların varlığı
 - Diabetes mellitus
 - Hipotiroidi
- * Kronik akciğer ve diğer solunum yolu hastalıkları
 - Kistik fibrozis
 - Bronkopulmoner displazi
- * Akut şiddetli veya kronik enfeksiyon hastalığı olanlar
- * Diğer kronik sistem hastalıkları varlığı
- * Sürekli antibiyotik profilaksisi kullananlar
- * Malignite varlığı

Ters gıda reaksiyonları tanısı almış 184 hasta taranmış ve bunların 106 tanesi şu sebepler ile çalışma dışı bırakılmıştır; hastalardan 5 tanesi (%4,7) eliminasyondan kısa süre sonra (yaklaşık 2 hafta) yeniden alerjik besin ile karşılaşma ile semptom göstermemiş olup geçici (transient) kabul edilmiştir. 5 tanesi (%4,7) BPIES olarak değerlendirilmiştir. Diğer 96 (%90,5) hasta ise araştırmadan dışlanma kriterlerini içerdiği (n=5) ve BPIAP düşünülmeyi için dışlanmıştır (Şekil 1). Atopik hastalıklar immün yetmezliklerin ilk bulgusu olabilir (51). Dolayısıyla çocuk alerji ve immünoloji polikliniğimize başvuran her hastadan tam kan sayımı ve immünglobulin tetkiki yapılmaktadır.



Şekil 1 : BPIAP ve Kontrol Gruplarının Oluşturulma Akış Şeması

Hastaların %61,5'inin tanısı öyküde tipik klinik bulguların olması ve eliminasyon diyetine yanıt vermesi ile, %37,2'ünün evde alerjik besinle yanlışlıkla karşılaşma sonucu semptomların oluşması ile kesinleştirilmiştir. Sadece 1 hastanın (%1,3) diyetinin hastane şartlarında açılma ihtiyacı duyulmuştur.

3.2. ARAŞTIRMA SÜRECİ VE VERİLERİN TOPLANMASI

2015 ve 2020 yılları arasında en az bir defa Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniği'nde BPİAP kesin tanısıyla değerlendirilmiş olan hastalar çalışmaya dahil edildi. BPİAP tanısı ilgili klinikte spesifik öykü, eliminasyon ve “challenge” testi ile koyulmaktadır.

Ek olarak hastanemiz çocuk polikliniğine kontrol amacıyla başvurup ve izleminde herhangi bir tanı almamış sağlam çocuklar otomasyon sisteminden alınan verilerle yaş ve cinsiyet eşleşmesi yapılarak randomize olarak seçilip sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu.

Hastaların sosyo-demografik bilgileri, hastalığın başlangıcı ve kliniği ile ilgili bilgiler otomasyon sisteminde yazılan anamnezlerden elde edildi. Laboratuvar tetkiklerinden tam kan ve immünglobulin test sonuçları, eğer var ise deri prick testi sonuçları ve spesifik IgE sonuçları retrospektif olarak sistemden taranarak hasta takip formlarına kayıt edildi (EK 4).

İmmünglobulin değerleri Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında türbidimetrik metot ile çalışılıp serum Ig düzeyleri mg/dl olarak verilmiştir. Sonuçlar Türk çocukları için yaşa göre belirlenen normal değerler referans alınarak incelenip değerlendirilmiştir (59) (Tablo 4).

Hastalar dosyalardan tarandıktan sonra sistemdeki telefon numaralarından ulaşıp tespit edilen besine karşı toleransının ne zaman geliştiği ve varsa ek şikayetleri sorgulandı. Hasta ile ilgili oluşturulan takip formlarına bu bilgiler eklendi.

Tablo 4 : Türk Çocukları İçin Türbidimetrik Yöntem ile Bakılan Serum İmmünglobulin Düzeylerinin Yaşa Göre Referans Aralıkları (59)

<i>Yaş</i>	<i>Ig G (mg/dl)</i> <i>Min – Max</i>	<i>Ig A (mg/dl)</i> <i>Min – Max</i>	<i>Ig M (mg/dl)</i> <i>Min – Max</i>
0 –30 gün	633 – 1466	–	22 – 87
31 –60 gün	376 – 685	9 – 30	36 – 77
61 gün – 5 ay	294 – 1165	13 – 72	33 – 154
6 – 8 ay	304 – 1231	7 – 123	32 – 203
9 – 12 ay	463 – 1006	17 – 69	46 – 159
13-24 ay	605 – 1430	30 – 107	66 – 228
25 – 36 ay	604 – 1941	26 – 296	71 – 235
37 – 48 ay	640 – 2010	44 – 244	52 – 297
4 – 6 yıl	745 – 1804	57 – 282	78 – 261
7 – 8 yıl	764 – 2134	70 – 303	69 – 387
9 – 10 yıl	842 – 1943	62 – 390	54 – 392
11 – 12 yıl	835 – 2094	67 – 433	47 – 484
13 – 14 yıl	907 – 1958	96 – 465	83 – 282
15 – 16 yıl	876 – 2197	100 – 447	75 – 448
>16 yıl	913 – 1884	139 – 378	88 – 322

3.3. ETİK KURUL

Bu tez çalışması retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Tez çalışması ile ilgili etik kurul başvurusu S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'na yapılmıştır. İlgili kurum tarafından 08/04/2021 tarihinde başvuru değerlendirilmiş ve onaylanmıştır (Sayı: E-93471371-514.10, E-21-729) (EK 1).

Araştırmanın tez konusu olabilir onayı 08/04/2021 tarihinde E.27489 sayı ile S.B.Ü. Ankara Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi (SUAM) tıpta uzmanlık eğitim kurulundan alınmıştır (EK 2, EK 3).

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS IBM versiyon 24.0, Microsoft Excel 2016 kullanılarak gerçekleştirildi. Analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) ve görsel (histogram ve olasılık grafikleri) olarak verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirildi. Verilerin normal dağılım göstermediği görüldü. Tanımlayıcı analizler ortanca, 25. Persentil ve 75. Persentil olarak verildi. BPİAP ve kontrol grubu olmak üzere iki grup oluşturuldu ve karşılaştırmalar yapıldı. Ek olarak gruplar kendi içlerinde alt gruplara bölündü ve ek analizler yapıldı. Bağımsız gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Mann-Whitney U istatistiksel test yöntemi kullanıldı. Çapraz tabloların oluşturulduğu ve gruplar arası sıklıklar açısından fark bulunup bulunmadığının analizinin yapıldığı testlerde ki-kare ya da Fisher's Exact testleri kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniği'ne 2015-2020 tarihleri arasında 0-3 yaş arası ters gıda reaksiyonları tanısı alıp poliklinikte takip ve tedavi edilmiş hastalar sistemden tarandı ve 184 hasta ayrıntılı değerlendirilmek üzere çalışmaya alındı. Bu hastaların dosyaları taranarak 78 tanesi kesin BPİAP tanılı olarak değerlendirildi ve çalışmaya dahil edildi. 106 hasta ise kriterleri karşılamaması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Ek olarak hastanemiz çocuk polikliniğine kontrol amacıyla başvurup immünglobulin istenmiş herhangi bir hastalığı olmayan ve izleminde herhangi bir tanı almamış sağlam çocuklar otomasyon sisteminden alınan verilerle yaş ve cinsiyet eşleşmesi yapılarak randomize olarak seçilip kontrol grubu (n=56) oluşturuldu.

4.1 BPİAP VE KONTROL GRUP KARŞILAŞTIRMALARI

4.1.1 Demografik Bulgular

Çalışmaya toplamda 134 çocuk dahil edilmiştir. 134 kişinin 78'i BPİAP (%58,2), 56'sı kontrol (%41,8) grubudur.

BPİAP grubunda ortalama yaş 5 (3 - 8) ay ve kontrol grubunda ortalama yaş 6 (4 - 6) ay olup her iki grup arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p=0,105$).

BPİAP ve kontrol gruplarında cinsiyet, doğum haftasına göre term ve preterm olması, doğum şeklinin sezaryen (C/S) veya normal spontan vajinal yol (NSVY) ile olması açısından anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 5).

Annelerde gebelikte hipotiroidi, diyabet ve hipertansiyon tanıları bulunmaktaydı. Diyabet veya hipertansiyon tanısı olan bazı anneler ilaç kullanmamaktadır. Bu annelerin hastalıkları diyet ve egzersiz ile kontrol altına alınmaktaydı. Annede hastalık olma durumu BPİAP ve kontrol gruplarında karşılaştırıldığında hasta grubundaki bebeklerin %32'sinde annede hastalık mevcut olup bu oran kontrol grubunda %15,2'dir. Grupların dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,069$) (Tablo 5).

Çalışmada gebelikte ilaç kullanımı sorgulandığında annelerin bir kısmında üst solunum yolu tedavisi için penisilin veya sefalosporin grubu antibiyotiklerin kullanımı ile diyabet ve hipotiroidi için insülin ve levotiroksin kullanımı olduğu görüldü. BPIAP grubunda gebelikte ilaç kullanımının daha çok olduğu tespit edildi (p=0,004) (Tablo 5).

Formül mama kullanımı sorgulandığında BPIAP grubunda formül mama kullananların (%65,4) kontrol grubuna (%41,1) göre fazla olduğu görüldü (p=0,005).

Tablo 5 : BPIAP-Kontrol Gruplarının Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	BPIAP	Kontrol	P Değeri
Yaş (Ay) Ortanca (25-75.persentil)	5 (3 – 8)	6 (4 - 6)	0,105*
Cinsiyet (%) Kız Erkek	48,7 51,3	41,1 58,9	0,381**
Doğum Haftası (%) Term (≥ 37 hafta) Preterm (<37 hafta)	80,8 19,2	78,6 21,4	0,754**
Doğum Şekli (%) C/S NSVY	72,4 27,6	58,3 41,7	0,106**
Annenin Gebeliğinde Hastalık Olma Durumu (%) Var Yok	32,0 68,0	15,2 84,8	0,069**
Gebelikte İlaç Kullanımı (%) Evet Hayır	24,0 76,0	5,4 94,6	0,004**
Formül Mama Kullanımı (%) Evet Hayır	65,4 34,6	41,1 58,9	0,005**

* Mann Whitney U testi **Ki-kare

BPIAP ve kontrol gruplarında diğer aile bireylerinde (anne-baba-kardeşler) atopik hastalık olma durumu sorgulandığında, BPIAP grubunun ailesinde atopik hastalık olma durumunun kontrol grubundan daha fazla olduğu gözlemlendi ($p<0,001$) (Tablo 6).

BPIAP ve kontrol gruplarının ailelerinin (Anne, Baba, Kardeş) atopik hastalıklar içerisinde non-IgE besin alerjisi sorgulandığında da BPIAP grubunun ailelerinde non-IgE besin alerjisi gözlemlenir iken kontrol grubunda herhangi bir hastanın ailesinde bu tanı görülmedi ($p=0,024$) (Tablo 6).

Tablo 6 : BPIAP-Kontrol Gruplarının Ailelerinde Atopik Hastalık Olma Durumu

	BPIAP	Kontrol	P Değeri
Ailede Atopik Hastalık Öyküsü (%)			
Var	51,3	12,5	<0,001**
Yok	48,7	87,5	
Ailede Non-IgE Hastalık Öyküsü (%)			
Var	10,3	0	0,024***
Yok	89,7	100	

Ki-kare *Fisher's Exact Test

4.1.2 Laboratuvar Bulguları

Tam kan parametrelerine bakıldığında BPIAP grubunda eozinofil sayısının daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,016$). Hemoglobin düzeylerine bakıldığında kontrol grubunda hemoglobin düzeyinin daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,036$). Anemi durumunun gruplara dağılımında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,202$). MPV ("Mean Platelet Volume") değeri BPIAP grubunda daha yüksek bulundu ($p=0,003$). PCT (Platelet crit) değeri açısından gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,803$) (Tablo 7).

Tablo 7 : BPIAP-Kontrol Gruplarının Tam Kan Parametreleri Yönünden Karşılaştırılması

Tam Kan Parametreleri	BPIAP	Kontrol	P Değeri
	Ortanca (25. - 75. Persentil)	Ortanca (25. - 75. Persentil)	
Hemoglobin g/dl	11,6 (11,0 - 12,2)	11,3 (10,8 - 11,8)	0,036*
Nötrofil Sayısı 10⁹/ml	2130 (1750 - 2700)	1805 (1290 - 3130)	0,075*
Nötrofil Yüzdesi %	21 (15,6 - 26,5)	19,8 (16,3 - 23,7)	0,541*
Lenfosit Sayısı 10⁹/ml	6870 (5540 - 7810)	6550 (4900 - 7690)	0,186*
Lenfosit Yüzdesi %	66,4 (59,6 - 72,6)	66,7 (59 - 73,2)	0,948*
NLO	0,32 (0,21 - 0,42)	0,29 (0,22 - 0,38)	0,554*
MPV fL	10,5 (9,6 - 11,0)	9,6 (9,2 - 10,4)	0,003*
PCT %	0,40 (0,34 - 0,51)	0,43 (0,33 - 0,53)	0,803*
Eozinofil Sayısı 10⁹/ml	360 (230 - 570)	280 (160 - 410)	0,016*
Eozinofil Yüzdesi %	3,5 (2,6 - 4,9)	3,3 (2,0 - 4,4)	0,157*

NLO=Nötrofil/Lenfosit Oranı

MPV=Mean Platelet Volume

PCT=Platelet crit

*Mann Whitney U testi

BPIAP ve kontrol grupları immünglobulin düzeylerine göre değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 8).

Tablo 8 : BPIAP ve Kontrol Gruplarında İmmünglobulin Düzeyleri

İmmünglobulinler	BPIAP	Kontrol	P Değeri
	Ortanca (25-75 Persentil)	Ortanca (25-75 Persentil)	
IgG (mg/dl)	367 (289 - 467,5)	384,5 (271 - 479)	0,978*
IgA (mg/dl)	14 (10 - 25)	11,8 (7 - 21)	0,327*
IgM (mg/dl)	50,5 (36,4 - 65)	42,4 (32 - 60)	0,243*

*Mann Whitney U testi

Gruplar arasında immünglobulinlerin yaşa göre düşük ve normal olmasına göre yapılan karşılaştırmalarda sadece IgM düzeyi düşüklüğünün kontrol grubunda daha fazla olduğu görüldü ($p=0,028$), diğerlerinde anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 9).

Tablo 9 : BPİAP-Kontrol Gruplarında Ig Dağılımının Karşılaştırılması

	BPİAP N (%)	Kontrol N (%)	P değeri
IgG Düzeyi			
Düşük	17 (33,3)	28 (50,0)	0,081**
Normal	34 (66,7)	28 (50,0)	
IgA Düzeyi			
Düşük	20 (39,2)	24 (43,6)	0,644**
Normal	31 (60,8)	31 (56,4)	
IgM Düzeyi			
Düşük	7 (14)	18 (32,1)	0,028**
Normal	43 (86)	38 (67,9)	

**Ki-kare

4.2 BPİAP'LI HASTALARIN GRUP İÇİ DEĞERLENDİRMELERİ

BPİAP tanılı 78 hasta bulunmaktadır. Hastalar kendi içerisinde immünglobulin düzeyleri yaşa göre değerlendirilip karşılaştırmalar yapılmıştır.

BPİAP tanılı çocuklarda immünglobulin düzeyleri yaş grubuna göre düşük ve normal şeklinde kategorize edildiğinde doğum zamanı açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 10).

Tablo 10 : BPİAP Grubunda Yaş Göre Ig Düzeyinin Doğum Zamanı Yönünden Karşılaştırılması

BPİAP Doğum Zamanı	İmmünglobulin Düşük N (%)	İmmünglobulin Normal N (%)	P değeri
IgG Düzeyi			
Term	13 (76,5)	30 (88,2)	0,416***
Pre-Term	4 (23,5)	4 (11,8)	
IgA Düzeyi			
Term	18 (90,0)	26 (83,9)	0,690***
Pre-Term	2 (10,0)	5 (16,1)	
IgM Düzeyi			
Term	5 (71,4)	37 (86,0)	0,310***
Pre-Term	2 (28,6)	6 (14,0)	

***Fisher's Exact Test

BPİAP tanılı çocuklarda immünglobulin düzeyleri yaş grubuna göre düşük ve normal şeklinde kategorize edildiğinde doğum şekli yönünden incelendiğinde anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 11).

Tablo 11 : BPİAP Grubunda Yaşa Göre Ig Düzeyinin Doğum Şekli Yönünden Karşılaştırılması

BPİAP Doğum Şekli	İmmünglobulin		P değeri
	Düşük N (%)	Normal N (%)	
IgG Düzeyi			
C/S	15 (88,2)	21 (65,6)	0,105***
NSVY	2 (11,8)	11 (34,4)	
IgA Düzeyi			
C/S	15 (75,0)	21 (72,4)	0,840***
NSVY	5 (25,0)	8 (27,6)	
IgM Düzeyi			
C/S	6 (85,7)	30 (73,2)	0,662***
NSVY	1 (14,3)	11 (26,8)	

***Fisher's Exact Test

BPİAP tanısı olan 32 çocuğa (%41) deri prick testi yapılmış ve sadece 7 hastada (%9) atopi tespit edilmiştir. 44 hastada (%51,3) spesifik IgE testine bakılmıştır. Hastalardan 4 (%9,1)'ünün test sonucu yumurta ve süte karşı pozitif olarak raporlanmıştır. Atopi pozitifliği olan 9 hastanın 2'sinde immünglobulin düşüklüğü (1 hastada sadece IgA, 1 hastada sadece IgG düşüklüğü) tespit edildi.

BPİAP tanısı alan çocuklarda ek atopik hastalık görülme yönünden dağılımlarına bakıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p=0,509) (Tablo 12).

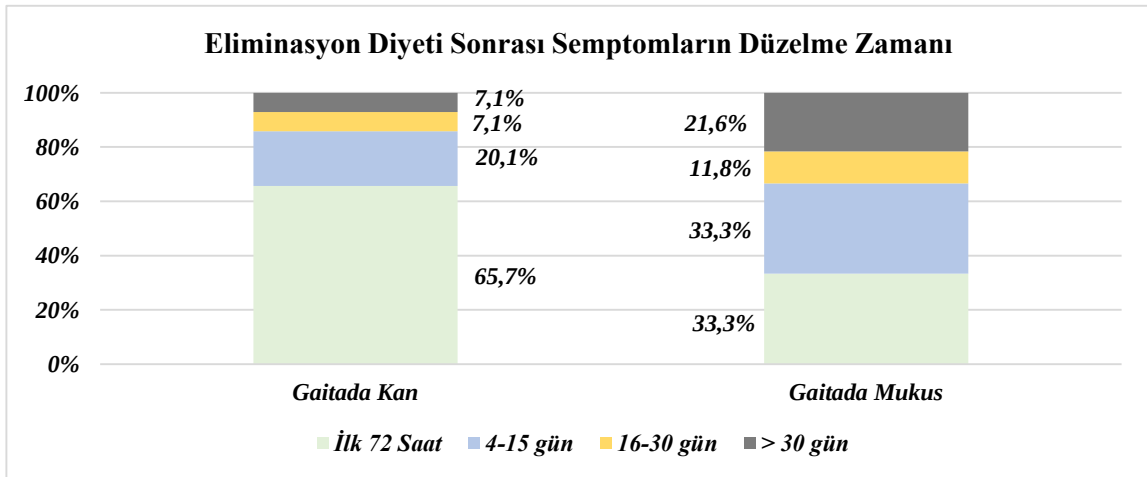
Tablo 12 : BPIAP Grubunda Ek Atopik Hastalık Yönünden Değerlendirme

BPIAP	İmmünglobulin		P değeri
	Düşük N (%)	Normal N (%)	
IgG Düzeyi			
Ek Atopik Hastalık Var	8 (47,1)	11 (32,4)	0,306**
Ek Atopik Hastalık Yok	9 (52,9)	23 (67,6)	
IgA Düzeyi			
Ek Atopik Hastalık Var	11 (55,0)	10 (32,3)	0,107**
Ek Atopik Hastalık Yok	9 (45,0)	21 (67,7)	
IgM Düzeyi			
Ek Atopik Hastalık Var	2 (28,6)	17 (39,5)	0,509**
Ek Atopik Hastalık Yok	5 (71,4)	26 (60,5)	

**Ki-kare

BPIAP hastalarının %71,7'sinde sorumlu alerjik besin sadece süt, %1,28'inde sadece yumurtadır. %26,9'unda çoklu besin ürününe karşı alerjik cevap bulunmaktadır.

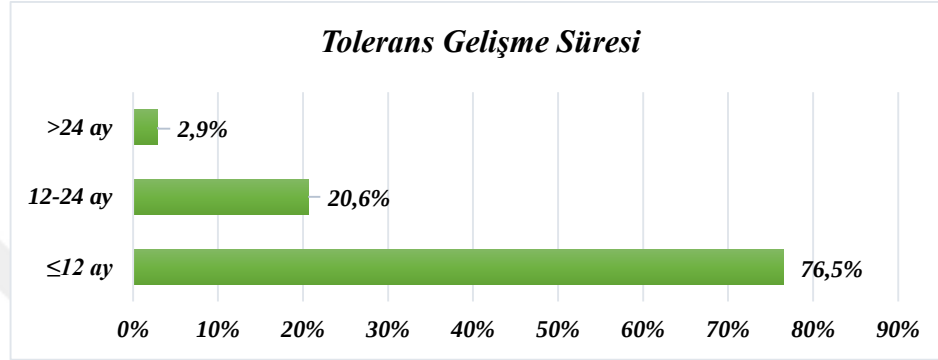
BPIAP hastalarının tamamına eliminasyon diyeti uygulanmıştır. Diyet sonrasında ilk 72 saatte hastaların %65,7'unda gaitada kan bulguları, gaitada mukus tarifleyenlerin %33,3'ünde mukus bulgusu kayboldu. İlk iki hafta içerisinde kan bulguları olanların %85,7'sinin, mukus bulgusu olanların da %66,6'sının semptomları düzelmiştir (Şekil 2).



Şekil 2 : Eliminasyon Diyeti Sonrası Semptomların Düzelleme Zamanı

4.2.1 BPIAP Hastalarının Tolerans Gelişimi Açısından Karşılaştırma

Çalışmamızda BPIAP hastalarının %76,5’inde 12. ay ve daha öncesinde tolerans gelişmiştir. %20,6’sında tolerans 12 – 24 ay arası gelişmiştir ve hastaların sadece %2,9’unda tolerans gelişme zamanı 24. aydan ileri bir dönemde olmuştur (Şekil 3).



Şekil 3 : BPIAP Hastalarında Tolerans Gelişme Süresi

BPIAP’ta IgG ve IgM durumunun besine karşı tolerans gelişme süresi üzerine etkisi incelendiğinde, IgG ve IgM düzeylerinin BPIAP hastalarında sorunlu besine karşı tolerans gelişiminde etkisi olmadığı görüldü (Sırasıyla $p=0,840$; $p=0,911$) (Tablo 11). Ancak IgA düzeyi düşük olanlarda erken dönemde tolerans geliştiren hasta oranının daha çok olduğu görüldü ($P=0,049$) (Tablo 13).

Tablo 13 : BPIAP’ta İmmünglobulin Düzeylerine Göre Tolerans Gelişme Süresi

BPIAP Hastalarında Tolerans Gelişim Süresi	Ay	P Değeri
	Ortanca (25. Persentil-75. Persentil)	
IgG Normal Düşük	12 (9 – 12) 12 (10,5 – 12)	0,840*
IgA Normal Düşük	12 (12 – 12) 12 (8 – 12)	0,049*
IgM Normal Düşük	12 (9 – 12) 12 (9,5 – 12)	0,911*

*Mann Whitney U testi

Tam kan parametrelerinde hastada eozinofili eşlik etmesi durumunda sorumlu besine karşı tolerans gelişim süresi üzerinde etkisi olup olmadığı araştırıldığında 12. ay ve öncesinde tolerans gelişenlerde %32,5 oranında eozinofili eşlik ederken, 12. Aydan sonra tolerans gelişen hastalarda %41,7 oranında eozinofili eşlik etmektedir. Bu farklılık istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bulunmamıştır ($p=0,731$).

Doğum şekli ve tolerans gelişme süresi arasındaki ilişki incelendiğinde doğumun C/S veya NSVY ile gerçekleşmesinin tolerans gelişimi üzerinde bir etkisi saptanmadı ($p=0,275$).

4.2.2 BPIAP Hastalarını Semptom Başlangıç Yaşı Açısından Karşılaştırma

Çalışmadaki hastalardan alınan anamnezlere göre hastaların hepsinde noktasal veya yamasal tarzda kanlı gaita semptomu mevcuttur. Hastaların 65'i (%83,3) gaitada mukus tariflemekte olup hiçbir hasta diyare veya diyare atakları tariflememektedir. Çalışmada 6 hastada perianal eritem (%7,7) bulunmuştur. Hiçbir hastada büyüme gelişme geriliği bulunmamaktadır. Semptomlarının başlangıç yaşı ortanca 2 ay (1-4 ay)'dır.

BPIAP tanısı alan çocuklar, IgG düzeyi ile semptomların başlangıç dönemi yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,400$) ancak IgA ve IgM düzeyi düşük hastalarda semptomların daha erken dönemde başladığı görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,019$; $p=0,049$) (Tablo 14).

Tablo 14 : BPIAP'ta İmmünglobulin Düzeylerine Göre Semptomların Başlangıcı

BPIAP Hastalarında Semptomların Başlangıcı	Ay	P Değeri
	Ortanca (25. Persentil-75. Persentil)	
IgG Normal Düşük	2 (2 – 4) 2 (1 – 3)	0,400*
IgA Normal Düşük	2,5 (2 – 4) 1,5 (1 – 2,5)	0,019*
IgM Normal Düşük	2 (2 – 4) 1 (1 – 2)	0,049*

*Mann Whitney U testi

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışması BPİAP tanısı alan çocuk hastalar ile herhangi bir hastalık tanısı konulmamış rutin kontrole gelmiş sağlıklı çocukların otomasyon sistemindeki anamnezlerinin ve tetkik sonuçlarının retrospektif taranması sonucu elde edilen verilerin analiz edilmesi ile gerçekleştirilmiştir. İmmünglobulin düzeyleri açısından BPİAP ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ancak IgM düzeyi yaşa göre düşük ve normal olarak gruplandırıldığında kontrol grubunda IgM düzeyi düşüklüğünün daha fazla olduğu görüldü. BPİAP tanılı hastalarda kontrol grubuna göre intrauterin dönemde annenin ilaç kullanımı öyküsü, yine bu çocukların ailelerinde atopik hastalık ve besin alerjisi öyküsü daha sıklıkla saptandı. BPİAP tanısı olan grupta formül mama ile beslenme desteğinin kontrol grubuna göre daha çok olduğu görüldü. Tam kan sayımında eozinofili ve MPV değeri yüksekliği BPİAP grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. BPİAP'lı hastaların grup içi analizlerinde IgA düzeyi düşük olanlarda semptom başlangıç yaşı ve tolerans gelişme yaşı IgA düzeyi normal olanlara göre daha erkendi. Tolerans gelişme yaşı açısından diğer immünglobulin düşüklüklerinde anlamlı farklılık gözlenmedi. IgM düzey düşüklüğü olan BPİAP hastalarında semptom başlangıç yaşı IgM düzeyi normal olanlara göre daha erkendi.

İmmünglobulin sentezi gastrointestinal sistemde kolonizasyona, enfeksiyonlara ve diğer antijenik uyarılara cevap olarak doğumdan hemen sonra başlar (8). BPİAP'taki immünolojik mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bağırsak mikrobiyotası ve mukozal bağışıklık sistemi arasındaki ilişki, alerji ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi bozukluklara neden olabilmektedir (60). IgA ve IgG, şiddetli IgE aracılı besin alerjilerinde önemli rol oynamaktadır. IgG ve IgA düzeylerinin düşmesi durumunda, intestinal mukozal permeabiliteki artış gastrointestinal sistem yoluyla alınan alerjenlerin sistemik absorpsiyonunun hızlanmasına ve artmasına neden olabilir (9). Hipogamaglobulinemi durumlarında şiddetli besin alerjisi kliniğinin görülebilmesinin altında yatan neden bu patofizyolojik süreçle açıklanabilir (9, 61). Çalışmamızda hastaların hiçbirinde öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları neticesinde primer

immün yetmezlik düşünülmemektedir. Yaşa göre immünglobulin değerlerinde düşüklük tespit edilmiş olan olgular süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi ön tanısı ile izlenen olgulardır.

Sekretuar IgA mukozal immünitenin en önemli bileşeni olup, solunum ve gastrointestinal sisteme salgılanan en önemli immünglobulindir (62). Sekretuar IgA, antijenleri bağlama, mikrobiyal bağlanmanın inhibisyonu ve çeşitli virüslerin nötralizasyonu gibi işlevleri sayesinde mukozal yüzeylerde koruyucudur (63). Sekretuar IgA'yı serumda direkt ölçmek mümkün değildir ancak monomerik IgA düzeyinin serumda ölçümü, sekretuar IgA'nın vücuttaki seviyesinin dolaylı olarak göstergesidir (62).

IgA eksikliğinin alerjik duyarlılıkla ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (64, 65). IgA düzeyi düşük bebeklerde, bebeklik döneminde alerjik belirtilerin sıklığı ve ciddiyeti artmaktadır (66). IgA düzeyinin düşük olmasının alerjik hastalıkları artırması mukozal yüzeylerin IgA tarafından korunmasındaki azalma neticesinde alerjenlerin solunum ve gastrointestinal sistemden kolaylıkla geçebilmesine bağlanmaktadır (67). Çalışmamızda sağlıklı kontrol ve BPIAP'lı hastalar arasında IgA düzeyleri açısından ve yaşa göre IgA düşüklüğü varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. BPIAP non-IgE besin alerjileri arasında en hafif seyirli klinik gösteren hastalıktır (5) ve bağırsaktaki inflamasyon alanının kısıtlı olduğu bilinmektedir (40). Bu nedenle gruplar arasında IgA düzeyi açısından farklılık saptanmamış olabileceği düşünüldü. Bu konuda prospektif uzun izlem yapılan ve daha çok vakanın yer aldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

BPIAP hastalığının patofizyolojik sürecinde matür olmayan bağırsakta gerçekleşen inflamasyonun IgA ile degranüle olan eozinofiller sonucu oluştuğunu destekleyen görüşler bulunmaktadır (68). BPIAP tespit edilen hastalarda periferik eozinofilinin hastalığın şiddeti ile korele olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (28, 69, 70). Lozinsky ve ark. çalışmalarında hastalardaki eozinofili oranını %43,8 olarak tespit etmişlerdir (2). Hwang ve ark. çalışmalarında ise eozinofili oranını %37,5 olarak saptamışlardır (71). Bizim çalışmamızda bu oran %36,8'di. Çalışmamızda ayrıca eozinofil sayısı kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi.

Geçici hipogamaglobulinemi görülen infantlarda atopik hastalıklar, besin alerjisi veya besin intoleransı daha sık görülmektedir (72, 73). Toyran ve ark. serum immünglobulin düzeyleri ile atopik dermatitin şiddetini değerlendirdikleri çalışmalarında IgG düzeyindeki düşüşün yani hipogamaglobulineminin atopik dermatitin şiddeti ile ilişkili olmadığını tespit etmişlerdir ancak IgA düzeyindeki düşüklüğün hastalığın şiddeti ile korele olduğunu göstermişlerdir (34). Çalışmamızda benzer şekilde IgG düzeyi ile BPİAP arasında bir ilişki tespit edilmezken, IgA düzeyi ile semptomların başlama yaşı ve tolerans gelişme zamanı arasında ilişki tespit edildi. BPİAP hastalarında ek atopik hastalık görülme ile IG düşüklüğü arasında anlamlı fark bulunmasa da IgG ve IgA düşüklüğü olanlarda daha fazla ek atopik hastalık olduğu görüldü. Bu bulgular IgA aracılı bir yolak üzerinden BPİAP ve atopik hastalıkların gelişebileceğini düşündürebilir.

Çalışmamızda BPİAP hastalarında IgG ve IgM düzeylerinde düşüklük olmasının tolerans gelişim zamanı üzerinde etkisinin olmadığı görüldü. Ancak IgA düzeylerinde düşüklük olan hastalarda toleransın daha erken geliştiği gözlemlendi. Buna ek olarak semptom başlangıç yaşına bakıldığında IgA düşüklüğü olan hastalarda semptomların daha erken başladığı gözlemlendi. Buradaki istatistiksel anlamlılığın klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmekle birlikte literatürle ortaya çıkan uyuşmazlığın çalışmamızın retrospektif olarak tasarlanmış olmasına, prognoz değerlendirmesinin telefon görüşmeleriyle yapılmış olmasına bağlanabilir. Bu konuda prospektif olarak gerçekleştirilen çalışmalara ihtiyaç vardır.

BPİAP immünolojik cevaba neden olan besinlere karşı tolerans yanıtının gelişmemesine bağlı oluşan bir klinik tablo olabilir (74). Perez-Machado ve ark. gerçekleştirdikleri çalışmada çoklu gıda alerjisi olan, çölyak ve inflamatuvar barsak hastalığı olanların ince bağırsaklarda TGF- β 'yı üreten hücrelerin, TGF- β 'yı yeterli seviyede üretememesinden kaynaklandığını göstermişlerdir (16). Daha ileri yaş gruplarında çoklu besin alerjisi olan çocuklarda duodenal mukozada TGF- β salıverilmesinin azaldığını göstermişlerdir (17). Proinflamatuvar etkinlik gösteren TNF- α 'ya cevabın artışı ve izleminde nötrofil aktivasyonu sonucunda intestinal permeabilite artışı meydana gelebilmektedir (1, 75). Ozen ve ark. çalışmalarında BPİAP hastalarında TNF- α ekspresyonunun juvenil hiperplastik polipli hastalara göre daha yüksek olduğunu

tespit etmişlerdir. Tespit ettikleri bu bulgu BPİAP hastalarında TNF- α 'nın muhtemelen bağırsak geçirgenliğini değiştirerek, eozinofilik kolit kliniğinin oluşmasında katkı sağladığını düşündürmektedir (17). TNF- α 'nın BPİAP patogenezindeki rolünün barsak permeabilitesindeki artıştan dolayı alerjen duyarlılığını arttırması ile ilgisi olup olmadığını belirlemek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastalığın patofizyolojik sürecinde çalışmamızdakine benzer şekilde IgA'nın dahil olduğunu destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (64, 65). Ig A düşüklüğü olan grupta alerjenlere karşı mukozal permeabilite arttığı için semptomlar daha erken dönemde görülmeye başlıyor olabilir. Bizim çalışmamızda da IgA düşüklüğü olan hastalarda semptomların erken başlayıp erken sonlandığı gözlemlendi. Tek seferlik yapılan bu ölçümler BPİAP kliniğinin seyrindeki patofizyolojik süreçte IgA ile ilişkili bazı yolakların etkin olduğu düşüncesini desteklemektedir. Bu da IgA'nın mukozal immünite üzerine etkisinden dolayı olmuş olabilir. İmmünglobulin düzeyleri normal olan hastaların takibinde immünglobulin düzeylerinde düşme olup olmadığı veya immünglobulin düzeyleri düşük tespit edilen hastaların immünglobulin seviyelerinin normale geliş zamanı net olarak bilinmemektedir. Konu ile ilgili ek çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Bu çalışmalar dikkate alındığında IgG, IgA ve IgM düzeyinin BPİAP hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük olması beklenebilir. Çalışmamızda sağlıklı kontrol ve BPİAP'lı hasta grubu arasında immünglobulin düzeyleri açısından farklılık tespit edilmedi. IgG ve IgA düzey düşüklüğü varlığına göre BPİAP ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. IgM düzey düşüklüğü sıklığı ise kontrol grubunda BPİAP grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla idi. IgM plazma hücreleri tarafından üretilir ve humoral bağışıklık sisteminde fonksiyon görür. Yabancı bir antijene karşı geliştirilen ilk antikordur (76). Patofizyolojik mekanizma bilinmese de BPİAP hastalarında yeni karşılaşılan antijenlere karşı vücudun cevap verdiği bir reaksiyon söz konusudur. Sağlıklı grupta yeni karşılaşılan antijenlere karşı bir duyarlılık gelişmediği için bu çocuklarda IgM düzeyi BPİAP hastalarına göre daha düşük olarak tespit edilmiş olabilir. Çalışmamızda tespit edilen bu bulgu hastalığın patofizyolojisini açıklamakta

aydınlatıcı bir yaklaşım sağlayabilir. Bu konuda daha büyük popülasyonda yapılmış olan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Transplasental geçen IgG hayatın 3. ve 6. ayları arasındaki dönemde hızlıca yıkılmaya başlar ve o yaş grubundaki bebeklerin yeni immünglobulin sentezindeki yetersizliği sonucunda fizyolojik hipogamaglobulinemi görülür (8). Fizyolojik olarak görülen bu durum yapılan istatistiksel analizlerde karışıklığa neden olabilmektedir. İmmünglobulinlerin ölçümü seri olarak yapılmadığı ve semptomların başlangıç döneminin hastalarda farklı olabilmesi nedeniyle, bu konuda daha güvenilir analizlerin yapılabilmesi için prospektif çalışmaların planlanması gerekmektedir.

Tolerans gelişim zamanına bakıldığında Lake ve ark. çalışmalarında BPİAP için sorumlu besine karşı tolerans gelişme yaşının 1 yıl olduğunu tespit etmişlerdir (42). Bir başka çalışmada ise hastaların %20'sinde tolerans gelişiminin bir yaşıdan sonra olduğu bulunmuştur (2). Kaya ve ark. (77) hastaların %80'inde, Arik ve ark. (78) ise hastaların %90'ında 2 yıl içinde tolerans geliştiğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızdaki sonuçlara göre hastaların %97,1'inde 2 yıl içinde tolerans gelişmiştir. Elde etmiş olduğumuz bu bulgu diğer çalışmalarla örtüşmektedir.

BPİAP için tanısal ve takip amaçlı herhangi bir laboratuvar testi kullanılamamaktadır. Ancak bazı parametrelerin sağlıklı çocuklardan farklı olduğunu ifade eden çalışmalar bulunmaktadır. Nacaroglu ve ark. alerjik proktokolit hastalarında tam kan parametrelerinden MPV ve PCT değerlerini normal çocuklara göre daha yüksek tespit etmişlerdir (79). MPV, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonu ile ilişkilidir (80). İnflamasyon sürecinde platelet aktivasyonu gerçekleşir ve bu durum dolaylı olarak MPV ölçümü ile belirlenebilir (79). Plateletler gastrointestinal sistemdeki inflamasyonda fonksiyon gösterirler (79). Bizim çalışmamızda da MPV değeri sağlam kontrollere göre daha yüksek çıkıp aralarında anlamlı farklılık bulundu. Ancak PCT değeri açısından yapılan karşılaştırmada anlamlılık bulunmadı. Daha geniş popülasyonda ve prospektif çalışmalarla bu parametrelerin tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir.

Tolerans gelişme süresine etkisi olan ve tahmini tolerans gelişim zamanının öngörülmesini sağlayan bazı laboratuvar parametreleri olabilir. Nacaroglu ve ark. alerjik proktokolit hastalarında tam kan parametrelerinden MPV ve PCT değerlerindeki

yüksekliklerde tolerans gelişimi zamanın daha geç olduğu tespit etmişlerdir (79). Literatürde başka bir çalışmada BPİAP hastalarında plateletlerin fonksiyonu ile ilgili bir veriye rastlamadık ancak bu çalışma platelet aktivasyonunu tolerans gelişim zamanı üzerinde etkisi olduğunu göstermektedir ve ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Tam kan parametrelerinin değerlendirildiği bu çalışmada eozinofili yüzdesi ve mutlak eozinofil sayısının tolerans gelişim yaşı ile ilgili anlamlılık tespit edilmemiştir (79). Bizim çalışmamızda da MPV, PCT ve eozinofili durumunun tolerans gelişimi üzerinde etkisi değerlendirildiğinde anlamlı fark gözlenmedi. IgA düşüklüğü olanlarda daha erken dönemde sorumlu besine karşı tolerans gelişimi görüldü. IgG ve IgM düzeylerindeki düşüklüğün tolerans gelişim zamanı ile ilişkisi saptanmamıştır.

Prenatal anne-fetüs etkileşimleri hayatın erken dönemlerinde astım ve alerjik hastalıkların gelişmesinde bir risk faktörü olabilir (81, 82). Kumar ve ark. kohort çalışmalarında erken çocukluk döneminde gestasyonel diyabet ve alerjenlere karşı duyarlılığın artışı ile ilgili yapmış oldukları analizlerde, annede gestasyonel diyabet olması durumunda çocukta 6 kat daha fazla alerjenlere karşı duyarlılığın arttığını tespit etmişlerdir (83). Term bebeklerde annede gestasyonel diyabet olması durumunda alerjen besinlere karşı duyarlılıkta odd oranını 8,31 olarak bulmuşlardır (83). Çalışmalarından elde ettikleri verilerde preterm doğan (<37 hafta) bebeklerde, annede gestasyonel diyabet olması bebeklerde alerjenlere duyarlılık için bir risk faktörü oluşturmadığı sonucuna varmalarını sağlamıştır. Ancak preterm bebekler için ulaştıkları bu sonucun güvenilirliğini araştırmacılar da tartışmalı bulmuşlardır. Örneklem sayısının düşük olması veya immünolojik gelişim aşamasındaki etkileşimin bu sonuca varılmasına neden olabileceğini ifade etmişlerdir (83).

Liu ve ark. gerçekleştirmiş oldukları prospektif kohort çalışmalarında maternal hipotiroidi durumunda erken çocukluk döneminde astım insidansında artış olduğunu tespit etmişlerdir (84). Çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BPİAP tanılı bebeklerin annelerine ait özgeçmiş sorgulandığında gebelikte diyabet nedeniyle insülin kullanımı olan ve/veya hipotiroidi nedeniyle tiroid hormonu replasman tedavisi alanların daha çok olduğu görüldü.

Anamnezlere göre bazı çocukların annelerinde diyabetes mellitus, hipertansiyon ve hipotiroidi tanıları mevcuttu. Kontrol ve hasta gruplarında annede kronik hastalık olma durumuna bakıldığında gruplar arasında farklılık tespit edilmedi. Ancak annelerin gebelikte ilaç kullanımı ile ilgili veriler incelendiğinde penisilin ve sefalosporin grubu antibiyotik, insülin veya levotiroksin kullanan annelerin çocuklarında BPIAP tespit edilme durumunun kontrol grubuna göre daha fazla olduğu tespit edildi. Gebelik döneminde annenin hipotiroidi nedeniyle tedavi alması veya diyabetes mellitus nedeniyle insülin kullanması bu durumun görülmesinde bir risk oluşturabilmektedir. Annede kronik hastalık olma durumunda istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmeyip, ilaç kullanımında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmesi retrospektif olarak taranan verilerin bazı konularda ayrıntılı olarak yazılmamasından kaynaklanıyor olabilir. Verilerde kronik hastalıklarının olduğunu ifade eden bazı annelerin herhangi bir ilaç kullanımının olmadığı görüldü. Burada iki durum mevcut olabilir. Bu kişilerde kronik hastalıkların hafif seyretmesi nedeniyle hekimler hastalarına besin alışkanlıklarının düzenlenmesi ve sedanter olmayan bir yaşam şeklini önermiş olabilirler. Yani hastalık ilaçsız takip ediliyor olabilir. Eğer annelerin hastalıkları bu şekilde takip ediliyorsa diyabetes mellitus, hipertansiyon ve hipotiroidi için hafif formlarının BPIAP için risk oluşturmadığı düşünülebilir. Bir diğer durum ise, ailevi öykü, kilo, yaşam şekli gibi kişisel faktörler nedeniyle gelişebilecek hastalıklar konusunda anneler hekim tarafından bilgilendirildiğinde, anneler anamnez alındığı sırada bu tanıları kesinleşmiş tanı gibi ifade etmiş olabilirler. Retrospektif taranan verilerde aslında hasta olmayan bu kişiler hasta olarak kayıt edilmiş olabilir. Eğer bu durum gerçekleşmişse ilaç kullanımında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilirken, kronik hastalıklarda istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemesinin nedeni bu şekilde açıklanabilir.

Büyükütyaki ve ark. çalışmalarında BPIAP hastalarının %29,1'inde ailelerinde alerjik hastalık tanısı bulunmaktadır (22) . Çalışmamızda kontrol grubunda ailede alerjik-atopik hastalık görülme yüzdesi %12,5 iken BPIAP tanılı hastalarda %51,3'tür. Anne, baba veya kardeşte atopik hastalık olma durumu incelendiğinde BPIAP tanısı alan çocuklarda ailede atopik hastalık öyküsünün kontrol grubuna göre daha fazla olduğu tespit edildi. Ailede atopik hastalık varlığı BPIAP açısından bir risk faktörüdür. Çalışmamızda

sadece 8 hastanın ailesinde non-IgE aracılı besin alerjisi mevcuttu bu hastaların da hepsi BPİAP tanısı olan hasta grubundadır.

BPİAP hastalığında semptomlar genellikle ilk aylar içinde başlar ve 1 yaş civarında hastalık kendiliğinden iyileşmektedir (1). Bizim çalışmamızda da hastalardan alınan bilgilere göre hastalarda semptomların ortanca başlama süresi 2 (1 – 4) aydır. Gaitada kan ve/veya mukus görülür. BPİAP hastalarında genellikle diyare eşlik etmez. Hastalarda büyüme ve gelişme geriliği eşlik etmez. Hastaların genel durumları iyi ve abdominal fizik muayene bulguları normal olarak bulunur (2). Çalışmamızdaki hastalarımızın hepsi kanlı gaita tariflemektedir. %83,3'ünde gaitada mukus mevcuttur. Hiçbir hastada epizodik ishal atakları mevcut değildi. Hastalarda tespit edilen büyüme ve gelişme geriliği mevcut değildi. Bu hastalarda gaitada masif kanama genellikle görülmez. Hastalarda kanamaya bağlı anemi görülmesi beklenmez. Laitinen ve ark. 2005 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında anne sütündeki immünmodülatörlerden prostaglandin E2 (PGE2) ve “Cysteinyl leukotrienes”(Cys-LTs)'in, anne sütü ile beslenen bebeklerde dışkıdaki masif kanamayı azalttığı ve annede alerjik hastalığın eşlik etmesi bu moleküller üzerinde yararlı etki ettiğini iddia eden bulguları bulunmaktadır (85). Çalışmamızda hem anne sütü ile beslenen hem de formül mama ile beslenen çocuklarda anemi oluşturacak kadar gross kanama bulguları gözlenmedi.

Eliminasyon diyeti uygulandıktan sonra 72-96 saat içinde rektal kanamanın sonlanması ve 1-2 hafta içinde de semptomların düzelmesi beklenmektedir (49). Çalışmamızda hastaların hepsine eliminasyon diyeti uygulanmıştır. Diyet sonrasında ilk 72 saatte hastaların %65,7'sinde gaitada kan bulguları düzeldi. Gaitada mukus tarifleyen hastaların %33,3'ünde mukus bulgusu kayboldu. İlk iki hafta içerisinde kan bulguları olanların %85,7'sinin, mukus bulgusu olanların da %66,6'sının semptomları düzelmiştir.

İnek sütü ve soya BPİAP için besin alımına bağlı hipersensiviteye neden olan en yaygın görülen faktörlerdir. Yenidoğan, anne sütü vasıtasıyla ve/veya formül mama aracılığıyla bu proteinlere maruz kalıyor olabilir (1). Çalışmamızda yaklaşık %73 hastada sadece inek sütü veya yumurta alerjisi olduğu görüldü. Hastaların %27'ye yakın kısmında çoklu besin alerjisi mevcuttu. Çalışmalara bakıldığında bu oranlarda birbirinden farklı sonuçlara ulaşıldığı görülmektedir. Lucarelli ve ark. çalışmalarında çoklu besin alerjisinin

%5 oranında görüldüğünü bulmuşlardır (26). Koksall ve ark. ise çalışmalarında çoklu besin alerjisi oranını %34 olarak tespit etmişlerdir (86). Büyüktiryaki ve ark. %24,1 olarak bulmuşlardır (22). BPİAP hastalığında kesin tanı testi bulunmamaktadır. Literatürdeki çalışmalar ve coğrafi bölgedeki besin alışkanlıkları dikkate alınarak şüpheli besinler belirlenir ve bu besinler sırayla diyetten çıkarılır. Diyetten çıkarıldıktan sonra 72-96 saat içerisinde semptomların düzelmesi beklenmektedir (49). Bazı vakalarda semptomların düzelmesi 2 haftaya kadar uzayabilmektedir (49). Diyetten şüpheli besin çıkarıldığı halde semptomların devam etmesi ailede strese neden olabilmektedir. Klinisyenler bu gibi durumlarda ilk şüphelenilen besini diyetten tekrar eklemek yerine diğer olası besini de diyetten çıkarma yoluna gidebilmektedir. Sonuç olarak istatistiksel analizlerde çoklu besin alerjisi oranı gerçekte olduğundan hatalı olarak daha yüksek hesaplanıyor olabilir. Çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesini bu durum açıklayabilir. Ayrıca çalışmamızda çoklu besin alerjisi gözlenen hastaların tolerans gelişme yaşının çoklu besin alerjisi olmayan BPİAP hastalarına göre farklı olmadığı gözlenmiştir.

Yenidoğan bebeklerin doğdukları andan itibaren maternal ve çevresel etkenlere bağlı olarak hızla vücutlarında çeşitli mikroorganizmalar kolonize olmaya başlar (87). Antibiyotik kullanımı, doğum şekli, beslenme alışkanlıkları gibi çevresel faktörler bağırsaklarda immün sistemi değiştirmekte ve besin alerjisine neden olabilmektedir (88). Shao ve ark. yapmış oldukları çalışmalarında doğum şeklinin yani C/S veya NSVY yenidoğan döneminden süt çocukluğu dönemine kadar barsak mikrobiyotasının bileşimini etkileyen önemli bir faktör olduğu sonucuna ulaşmışlardır (89). Victoria ve ark. çalışmalarında birinci derece akrabalarda besin alerjisi olması, kanlı dışkılama veya besin intoleransı olmasının BPİAP gelişmesinde bir risk faktörü olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmalarında ek olarak BPİAP için egzama öyküsünün, evcil hayvan beslemenin de bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Ancak çalışmalarında doğum şeklinin ve perinatal antibiyotik kullanımının BPİAP için bir risk faktörü olmadığı sonucuna ulaşmışlardır (46). Çalışmamızda mikrobiyotadaki değişimin hastalığın gelişiminde bir risk faktörü olabileceği düşüncesi ile doğum şekline göre kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırma yapıldı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Ancak BPİAP grubunda C/S ile doğum öyküsünün kontrol grubuna göre fazla olduğu gözlemlendi.

BPİAP non-IgE olmasına rağmen bazı hastalarda IgE aracılı besin alerjisi de eşlik edebilmektedir (37). Bu anlamda alerji testleri proktokolitli hastalarda tanısal anlamda önerilmese de ek gıdaya geçmeden önce, güvenli bir şekilde evde diyet açılabilmesi açısından yapılabilir. BPİAP'ta tanı aracı olarak deri prick testi, yama testi ve spesifik IgE değerlerinin ölçüldüğü az sayıda araştırma bulunmaktadır (90, 91). Bizim çalışmamızda hastaların %41'ine deri prick testinin yapılmış olduğu görüldü ve test yapılan hastaların sadece %9'unda atopi pozitifliği tespit edildi. Spesifik IgE düzeylerine bakıldığında hastaların %51,3'üne test yapıldığı ve test yapılan hastaların sadece %9,1'inde bir besine karşı pozitiflik tespit edilmiştir. Atopi pozitifliği olan 9 hastanın 2'sinde immünglobulin düşüklüğü (1 hastada sadece IgA, 1 hastada sadece IgG düşüklüğü) tespit edilmiş olup aralarında anlamlı fark gözlenmedi.

Çalışmamızda BPİAP hastalarında kontrol grubuna göre mama ile beslenen bebek yüzdesinin daha çok olduğu görüldü. Victoria ve ark. çalışmalarında formül mama ile beslenenlere göre anne sütü ile birlikte inek sütü temelli formül mamalarla beslenenlerde %61 oranında daha az BPİAP görüldüğü, sadece anne sütü alanlarda %53 oranında daha az BPİAP görüldüğü tespit etmişlerdir (46). Hwang ve ark. ise çalışmalarında sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde BPİAP görülme ihtimalinin daha çok olduğunu bulmuşlardır (92). Anne sütü ile beslenen bebeklerde daha çok çeşitte alerjen ile temas gerçekleşmektedir ve bu bakış açısında anne sütü alımında BPİAP görülme ihtimalinin daha çok olması beklentisi olabilmektedir. Ancak anne sütündeki immünmodülatörler semptom ve bulguları azaltıp hastalığın gelişmesini engelliyor ya da şiddetinin azalmasını sağlıyor olabilir (85). Formül mama ile beslenen bebeklerde böyle bir etki beklenmemektedir. Literatürdeki birbiriyle uyumsuz sonuçların görülmesinde anne sütü içeriğindeki immünmodülatör moleküllerin miktarı ve çeşitleri sorumlu olabilir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktaydı. Çalışmamızın retrospektif olmasından kaynaklı sistemdeki veriler taranırken bazı tetkikler ve anamnezlerde kayıp veriler mevcuttu. Bu verilere ulaşabilmek için hastalar ile telefonda görüşüldü ancak zaman faktörü nedeniyle bazı bilgiler hastaların ebeveynleri tarafından tam olarak ifade

edilemedi. Hastalık genel olarak selim seyirli olması ve hastaların ilk başvurularında dahi annelerin eliminasyon diyetini nasıl uygulayıp sonrasında nasıl açacağı ayrıntılı olarak anlatılması sebebi ile sonraki kontrollerine gelmeyen hastalar olmuştur. Atopik hastalıklar immün yetmezliğin ilk bulgusu olabileceği için kliniğimize başvuran her hastadan tam kan sayımı, immünglobulin düzeyi istenmekle birlikte bazı hastalar pediatri uzmanı tarafından temel kan incelemeleri tetkikleri alınarak geldiği için bu hastalardan ekstra kan istenmemiştir. Bu nedenle eksik veriler mevcuttur.

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olmakla birlikte kliniğimize gelen her hastadan standardize bir form ile anamnez alınmaktadır. Bu sayede geriye dönük yapılan çalışmalarda istatistiksel analiz için kategorize edilmiş verilerle analiz yapılabilmekte ve güvenilir sonuçlar elde edilebilmektedir. Çalışmanın gerçekleştirildiği hastane ileri basamak olup gelişmiş bir laboratuvar desteğine ve öğretim üyesi desteğine sahiptir. Bundan dolayı hasta popülasyonu geniş bir coğrafyayı kapsamaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızda IgA'sı düşüklerde tolerans gelişme ve semptomların başlangıç yaşının daha erken yaşta olduğunun tespit edilmesi, kesin patofizyolojisi aydınlatılamayan bu hastalıkta, IgA'nın çeşitli yollar üzerinden etkili olduğunu düşündürebilir. BPIAP hastalarında, hastalığın patofizyolojik sürecinin daha iyi tanımlanabilmesi ve bu süreçte immünglobulinlerin rolünün anlaşılabilmesi için prospektif uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya 2015-2020 tarihleri arasında 0-3 yaş arası ters gıda reaksiyonları tanısı almış 184 hastadan 78 tanesi kesin BPİAP tanısı olarak çalışmaya dahil edildi. Herhangi bir hastalığı olmayan ve izleminde herhangi bir tanı almamış sağlam çocuklar randomize olarak seçilip kontrol grubu (n=56) oluşturuldu.
2. Çalışmaya toplamda 134 çocuk dahil edilmiştir. 134 kişinin 78'i BPİAP tanılı (%58,2), 56'sı kontrol (%41,8)'dür.
3. BPİAP grubunda ortalama yaş 5 (3 - 8) ay ve kontrol grubunda ortalama yaş 6 (4 - 6) ay olup her iki grup arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p=0,105).
4. BPİAP grubunun %48,7'si, kontrol grubunun %41,1'i kızdır. BPİAP grubunun %51,3'ü, kontrol grubunun ise %58,9'u erkektir. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p=0,381).
5. Çocukların 107 si term (37-42 hafta) 27 si preterm (<37 hafta) olarak doğmuştur. BPİAP grubunun %80,8'i, kontrol grubunun ise %78,6'sı term olarak, BPİAP grubunun %19,2'si, kontrol grubunun ise %21,4'ü preterm olarak doğmuştur ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,754).
6. BPİAP grubunda C/S ile gerçekleşen doğum oranının %72,4 olduğu, kontrol grubunda ise %58,3 oranında olduğu görüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p=0,106).
7. BPİAP grubunun %32'sinin kontrol grubunun ise %15,2'sinin annesinin gebelik döneminde hastalığı mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p=0,069).
8. Hasta grubunda %24 oranında kontrol grubunda %5,4 oranında insülin ve levotiroksin gibi ilaçların kullanımı gözlenmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,004).
9. BPİAP grubunda formül mama kullanımı %65,4 oranında kontrol grubunda ise %41,1 oranında olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edildi (p=0,005).

10. BPIAP ve kontrol gruplarında diğer aile bireylerinde (anne-baba-kardeşler) atopik hastalık olma durumu sorgulandığında, BPIAP grubunun ailesinde atopik hastalık olma durumunun kontrol grubundan daha fazla olduğu gözlemlendi ($p=0,001$).
11. Atopik hastalıklar içerisinde non-IgE besin alerjisi açısından da hasta grubunda %10,3 oranında tespit edilmişken, kontrol grubunda herhangi bir hastanın ailesinde bu tanı görülmemiştir. Bu dağılımdaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,024$).
12. BPIAP tanısı olan hasta grubunda eozinofil sayısının daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,016$). Kontrol grubunda hemoglobin düzeyi daha düşük bulundu ($p=0,036$). Anemi durumunun gruplara dağılımında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,202$).
13. MPV değeri BPIAP grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p=0,003$). PCT değeri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,803$).
14. BPIAP grubunda ortalama IgG düzeyi 367 (289-467,5) mg/dl, kontrol grubunda ise 384,5 (271-479) mg/dl olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,978$).
15. BPIAP'lıların %33,3'ünde, kontrol grubunun ise %50'sinde IgG düzeyi düşüktür. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,081$).
16. BPIAP grubunda ortalama IgA düzeyi 14 (10-25) mg/dl, kontrol grubunda ise 11,8 (7-21) mg/dl olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,327$).
17. BPIAP'lıların %39,2'sinde, kontrol grubunun ise %43,6'sında IgA düzeyi düşüktür. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,644$).
18. BPIAP grubunda ortalama IgM düzeyi 50,5 (36,4-65,0) mg/dl, kontrol grubunda ise 42,4 (32,0-60,0) mg/dl olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,243$).
19. IgM düzeylerine göre bakıldığında kontrol grubunda BPIAP grubuna göre yaşa göre IgM düşüklüğü olanlar daha fazla idi ($p=0,028$).
20. IgG düzeyi düşük olanların %23,5'i preterm doğmuş olup IgG düzeyi normal olanların %11,8' preterm doğmuştur ve aralarında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,416$).
21. IgA düzeyi düşük olanların %10'u preterm doğmuş olup IgA düzeyi normal olanların %16,1' i preterm doğmuştur ve aralarında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,690$).
22. IgM düzeyi düşük olanların %28,6'sı preterm doğmuş olup IgM düzeyi normal olanların %14'ü preterm doğmuştur ve aralarında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,310$).

23. IgG düzeyi düşük olanların %88,2'si IgG düzeyi normal olanların %65,4'ü C/S ile doğmuştur. İstatiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,105).
24. IgA düzeyi düşük olanların %75'i IgA düzeyi normal olanların %72,4'ü C/S ile doğmuştur. İstatiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,840).
25. IgM düzeyi düşük olanların %85,7'si IgM düzeyi normal olanların %73,2'si C/S ile doğmuştur. İstatiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,662).
26. BPİAP tanısı olan 32 çocuğa (%41) deri prick testi yapılmış ve sadece 7 hastada (%9) atopi tespit edilmiştir. 44 hastada (%51,3) spesifik IgE testine bakılmıştır. Hastalardan 4'ünün (%9,1) test sonucu yumurta ve süte karşı pozitif olarak raporlanmıştır.
27. BPİAP tanılı IgG düzeyi düşüklerin %47,1'inde, IgG düzeyi normal olanların ise %32,4'ünde ek atopik hastalık mevcuttur ve aralarında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p=0,306).
28. BPİAP tanılı IgA düzeyi düşüklerin %55'inde, IgA düzeyi normal olanların ise %32,3'ünde ek atopik hastalık mevcuttur ve aralarında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p=0,107).
29. BPİAP tanılı IgM düzeyi düşüklerin %28,6'sında, IgM düzeyi normal olanların ise %39,5'inde ek atopik hastalık mevcuttur ve aralarında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p=0,509).
30. BPİAP hastalarının %71,7'sinde sorumlu alerjik besin sadece süt, %1,28 hastada sadece yumurta, %26,9 hastada ise çoklu besin alerjisi tespit edilmiştir.
31. %65,7 BPİAP hastasının gaitada kan bulguları, gaitada mukus tarifleyen BPİAP hastalarının ise %33,3'ünde mukus bulgusu ilk 72 saatte düzeldi.
32. İlk iki hafta içerisinde %85,7'sinin kan bulguları, mukus bulguları olanlarında %66,6'sının semptomları düzelmiştir.
33. BPİAP grubunun %76,5'inde 12. ay ve daha öncesinde, %20,6'sında 12-24 ay arasında, %2,9'unda ise 24. aydan ileri bir dönemde tolerans gelişmiştir.
34. IgG normal grupta ortalama 12. (9-12) ayda, düşük grupta ise ortalama 12. (10,5-12) ayda tolerans gelişmiştir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,840).
35. IgA normal grupta ortalama 12. (12-12) ayda, düşük grupta ise ortalama 12. (8-12) ayda tolerans gelişmiştir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,049).

36. IgM normal grupta ortanca 12. (9-12) ayda, düşük grupta ise ortanca 12. (9,5-12) ayda tolerans gelişmiştir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,911)
37. 12. ay ve öncesinde tolerans gelişenlerde %32,5 oranında eozinofili, 12. Aydan sonra tolerans gelişen hastalarda %41,7 oranında eozinofili eşlik etmektedir. Bu farklılık istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bulunmamıştır (p=0,731)
38. Doğumun C/S veya NSVY ile gerçekleşmesinin tolerans gelişimi ile karşılaştırmasında aralarında anlamlı fark bulunmadı (p=0,275)
39. BPIAP grubunun hepsinde noktasal veya yamasal tarzda kanlı gaita mevcuttur. Hastaların 65'i (%83,3) gaitada mukus tariflemekte olup, 6 hastada perianal eritem (%7,7) bulunmuştur. Hiçbir hastada büyüme gelişme geriliği bulunmamaktadır.
40. Hastaların semptomlarının başlangıç yaşı ortanca 2 ay (1-4 ay)'dır.
41. IgG normal grupta semptom başlangıç yaşı ortanca 2 (2-4) ay, düşük grupta ortanca 2 (1-4) ay olarak tespit edildi ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,400).
42. IgA normal grupta semptom başlangıç yaşı ortanca 2,5 (2-4) ay, düşük grupta ortanca 1,5 (1-2,5) ay olarak tespit edildi ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,019).
43. IgM normal grupta semptom başlangıç yaşı ortanca 2 (2-4) ay, düşük grupta ortanca 1 (1-2) ay olarak tespit edildi ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,049).

7. KAYNAKLAR

1. Mennini M, Fiocchi AG, Cafarotti A, Montesano M, Mauro A, Villa MP, et al. Food protein-induced allergic proctocolitis in infants: Literature review and proposal of a management protocol. *World Allergy Organization Journal*. 2020;13(10):100471.
2. Lozinsky AC, Morais MB. Eosinophilic colitis in infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(1):16-21.
3. Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2002;89(6, Supplement):33-7.
4. Meyer R, Chebar Lozinsky A, Fleischer DM, Vieira MC, Du Toit G, Vandenplas Y, et al. Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants-An EAACI Position Paper. *Allergy*. 2020;75(1):14-32.
5. Labrosse R, Graham F, Caubet JC. Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in Children: An Update. *Nutrients*. 2020;12(7).
6. Walzem F, Kilsen R, Kerpan I. *Mikrobiyoloji III: İmmünoloji*: Cambridge Stanford Books.
7. Chang JW, Wu TC, Wang KS, Huang IF, Huang B, Yu IT. Colon mucosal pathology in infants under three months of age with diarrhea disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35(3):387-90.
8. Bezrodnik L, Raccio AC, Canil LM, Rey MA, Carabajal PC, Fossati CA, et al. Hypogammaglobulinaemia secondary to cow-milk allergy in children under 2 years of age. *Immunology*. 2007;122(1):140-6.
9. Szczawińska-Popłonyk A, Bręborowicz A, Ossowska L. Food allergy in children with hypogammaglobulinemia. *Pediatrica Polska*. 2012;87(5):444-8.
10. Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(3):172-84.
11. Boné J, Claver Á, Guallar I, Plaza AM. Allergic proctocolitis, food-induced enterocolitis: immune mechanisms, diagnosis and treatment. *Allergologia et Immunopathologia*. 2009;37(1):36-42.
12. Lake AM, Whittington PF, Hamilton SR. Dietary protein-induced colitis in breast-fed infants. *J Pediatr*. 1982;101(6):906-10.
13. Elizur A, Cohen M, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M, et al. Cow's milk associated rectal bleeding: a population based prospective study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(8):766-70.
14. Arvola T, Ruuska T, Keränen J, Hyöty H, Salminen S, Isolauri E. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination. *Pediatrics*. 2006;117(4):e760-8.
15. Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin-Aldana H, Rothenberg ME, Witte DP, Cohen MB. Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(1):16-22.

16. Pérez-Machado MA, Ashwood P, Thomson MA, Latcham F, Sim R, Walker-Smith JA, et al. Reduced transforming growth factor-beta1-producing T cells in the duodenal mucosa of children with food allergy. *Eur J Immunol.* 2003;33(8):2307-15.
17. Ozen A, Gulcan EM, Ercan Saricoban H, Ozkan F, Cengizlier R. Food Protein-Induced Non-Immunoglobulin E-Mediated Allergic Colitis in Infants and Older Children: What Cytokines Are Involved? *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;168(1):61-8.
18. Azad MB, Konya T, Guttman DS, Field CJ, Sears MR, HayGlass KT, et al. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(3):632-43.
19. Nance CL, Deniskin R, Diaz VC, Paul M, Anvari S, Anagnostou A. The Role of the Microbiome in Food Allergy: A Review. *Children (Basel).* 2020;7(6).
20. Odze RD, Bines J, Leichtner AM, Goldman H, Antonioli DA. Allergic proctocolitis in infants: a prospective clinicopathologic biopsy study. *Hum Pathol.* 1993;24(6):668-74.
21. Erdem SB, Nacaroglu HT, Karaman S, Erdur CB, Karkiner CU, Can D. Tolerance development in food protein-induced allergic proctocolitis: Single centre experience. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45(3):212-9.
22. Buyuktiryaki B, Kulhas Celik I, Erdem SB, Capanoglu M, Civelek E, Guc BU, et al. Risk Factors Influencing Tolerance and Clinical Features of Food Protein-induced Allergic Proctocolitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2020;70(5):574-9.
23. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1016-25.e43.
24. Pumberger W, Pomberger G, Geissler W. Proctocolitis in breast fed infants: a contribution to differential diagnosis of haematochezia in early childhood. *Postgrad Med J.* 2001;77(906):252-4.
25. Feuille E, Nowak-Węgrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, Allergic Proctocolitis, and Enteropathy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(8):50.
26. Lucarelli S, Di Nardo G, Lastrucci G, D'Alfonso Y, Marcheggiano A, Federici T, et al. Allergic proctocolitis refractory to maternal hypoallergenic diet in exclusively breast-fed infants: a clinical observation. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:82.
27. Concha S, Cabalín C, Iturriaga C, Pérez-Mateluna G, Gomez C, Cifuentes L, et al. [Diagnostic validity of fecal occult blood test in infants with food protein-induced allergic proctocolitis]. *Rev Chil Pediatr.* 2018;89(5):630-7.
28. Cetinkaya PG, Kahveci M, Karaatmaca B, Esenboga S, Sahiner UM, Sekerel BE, et al. Predictors for late tolerance development in food protein-induced allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(1):e11-e8.
29. Molnár K, Pintér P, Györffy H, Cseh A, Müller KE, Arató A, et al. Characteristics of allergic colitis in breast-fed infants in the absence of cow's milk allergy. *World J Gastroenterol.* 2013;19(24):3824-30.

30. Beşer OF, Sancak S, Erkan T, Kutlu T, Cokuğraş H, Cokuğraş F. Can Fecal Calprotectin Level Be Used as a Markers of Inflammation in the Diagnosis and Follow-Up of Cow's Milk Protein Allergy? *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014;6(1):33-8.
31. Li F, Ma J, Geng S, Wang J, Liu J, Zhang J, et al. Fecal calprotectin concentrations in healthy children aged 1-18 months. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119574.
32. Zhu Q, Li F, Wang J, Shen L, Sheng X. Fecal Calprotectin in Healthy Children Aged 1-4 Years. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150725.
33. Szczawińska-Popłonyk A, Komasińska P, Bręborowicz A. IgA deficiency: A risk factor for food allergy-related atopic dermatitis in infants and young children. *Advances in Dermatology and Allergology.* 2016;5:369-74.
34. Toyran M, Akan A, Erkoçoğlu M, Vezir E, Azkur D, Civelek E, et al. The Relationship Between Low Serum Immunoglobulin Levels and Severity of Atopic Dermatitis in Young Children. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology.* 2013;26(3):152-6.
35. Fineman SM, Rosen FS, Geha RS. Transient hypogammaglobulinemia, elevated immunoglobulin E levels, and food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1979;64(3):216-22.
36. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5):1172-7.
37. Cetinkaya PG, Ocak M, Sahiner UM, Sekerel BE, Soyer O. Food protein-induced allergic proctocolitis may have distinct phenotypes. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(1):75-82.
38. Edwards KP, Martinez BA. Atopy patch testing for foods: a review of the literature. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(6):435-43.
39. Jimbo K, Ohtsuka Y, Kono T, Arai N, Kyoudo R, Hosoi K, et al. Ultrasonographic study of intestinal Doppler blood flow in infantile non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *Allergol Int.* 2019;68(2):199-206.
40. Sorea S, Dabadie A, Bridoux-Henno L, Balançon-Morival M, Jouan H, Le Gall E. [Hemorrhagic colitis in exclusively breast-fed infants]. *Arch Pediatr.* 2003;10(9):772-5.
41. Ravelli A, Villanacci V, Chiappa S, Bolognini S, Manenti S, Fuoti M. Dietary Protein-Induced Proctocolitis in Childhood. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* 2008;103(10):2605-12.
42. Lake AM. Food-Induced Eosinophilic Proctocolitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2000;30(1).
43. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1111-26.e4.
44. Iyngkaran N, Robinson MJ, Prathap K, Sumithran E, Yadav M. Cows' milk protein-sensitive enteropathy. Combined clinical and histological criteria for diagnosis. *Arch Dis Child.* 1978;53(1):20-6.
45. Nutrition Co. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics.* 2000;106(2):346-9.

46. Martin VM, Virkud YV, Seay H, Hickey A, Ndahayo R, Rosow R, et al. Prospective Assessment of Pediatrician-Diagnosed Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis by Gross or Occult Blood. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(5):1692-9.e1.
47. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2007;92(10):902-8.
48. Miceli Sopo S, Monaco S, Bersani G, Romano A, Fantacci C. Proposal for management of the infant with suspected food protein-induced allergic proctocolitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(2):215-8.
49. Czerwionka-Szaflarska M, Łoś-Rycharska E, Gawryjolek J. Allergic enteritis in children. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*. 2017;12(1):1-5.
50. Winter WE, Hardt NS, Fuhrman S. Immunoglobulin E: Importance in Parasitic Infections and Hypersensitivity Responses. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2000;124(9):1382-5.
51. Huq M, Bhatnagar NK, Hostoffer RW. Hypogammaglobulinemia. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
52. Dalal I, Reid B, Nisbet-Brown E, Roifman CM. The outcome of patients with hypogammaglobulinemia in infancy and early childhood. *J Pediatr*. 1998;133(1):144-6.
53. Qian JH, Zhu JX, Zhu XD, Chen TX. Clinical features and follow-up of Chinese patients with symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(16):1877-83.
54. Gupta S, Gupta A. Selective IgM Deficiency-An Underestimated Primary Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2017;8:1056.
55. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, Movahedi M, Rezaei N, Yeganeh M, et al. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. *J Clin Immunol*. 2009;29(1):130-6.
56. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2010;30(1):10-6.
57. Keles S, Artac H, Kara R, Gokturk B, Ozen A, Reisli I. Transient hypogammaglobulinemia and unclassified hypogammaglobulinemia: 'similarities and differences'. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(5):843-51.
58. Dadkhah M, Aghamohammadi A, Movahedi M, Gharagozlou M. Atopic Manifestations: Dermatitis, Allergic Rhinitis and Asthma in Patients With Hypogammaglobulinemia. *Iran J Pediatr*. 2015;25(5):e2786.
59. Tezcan I, Berkel A, Ersoy F, Sanal O. Sağlıklı Türk çocukları ve erişkinlerde turbidometrik yöntemle bakılan serum immunoglobulin düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 1996;39(56):649.
60. Noverr MC, Huffnagle GB. The 'microflora hypothesis' of allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(12):1511-20.

61. Strait RT, Mahler A, Hogan S, Khodoun M, Shibuya A, Finkelman FD. Ingested allergens must be absorbed systemically to induce systemic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(4):982-9.e1.
62. Driessen G, van der Burg M. Educational paper: primary antibody deficiencies. *Eur J Pediatr*. 2011;170(6):693-702.
63. Gleeson M, Cripps AW, Clancy RL, Hensley MJ, Henry RJ, Wlodarczyk JH. The significance of transient mucosal IgA deficiency on the development of asthma and atopy in children. *Adv Exp Med Biol*. 1995;371b:861-4.
64. Aghayan-Ugurluoglu R, Ball T, Vrtala S, Schweiger C, Kraft D, Valenta R. Dissociation of allergen-specific IgE and IgA responses in sera and tears of pollen-allergic patients: a study performed with purified recombinant pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(4):803-13.
65. van Asperen PP, Gleeson M, Kemp AS, Cripps AW, Geraghty SB, Mellis CM, et al. The relationship between atopy and salivary IgA deficiency in infancy. *Clin Exp Immunol*. 1985;62(3):753-7.
66. Ludviksson BR, Eiriksson TH, Ardal B, Sigfusson A, Valdimarsson H. Correlation between serum immunoglobulin A concentrations and allergic manifestations in infants. 1992.
67. Böttcher MF, Häggström P, Björkstén B, Jenmalm MC. Total and allergen-specific immunoglobulin A levels in saliva in relation to the development of allergy in infants up to 2 years of age. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(9):1293-8.
68. Atanaskovic-Markovic M. Refractory proctocolitis in the exclusively breast-fed infants. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014;14(1):63-6.
69. Kimura M, Shimomura M, Morishita H, Meguro T, Seto S. Eosinophilia in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome in Japan. *Allergol Int*. 2017;66(2):310-6.
70. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1114-24.
71. Hwang JB, Hong J. Food protein-induced proctocolitis: Is this allergic disorder a reality or a phantom in neonates? *Korean J Pediatr*. 2013;56(12):514-8.
72. Doğu F, İkinçioğulları A, Babacan E. Transient hypogammaglobulinemia of infancy and early childhood: outcome of 30 cases. *Turk J Pediatr*. 2004;46(2):120-4.
73. Moschese V, Graziani S, Avanzini MA, Carsetti R, Marconi M, La Rocca M, et al. A prospective study on children with initial diagnosis of transient hypogammaglobulinemia of infancy: results from the Italian Primary Immunodeficiency Network. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008;21(2):343-52.
74. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(1):3-12.
75. Morita H, Nomura I, Orihara K, Yoshida K, Akasawa A, Tachimoto H, et al. Antigen-specific T-cell responses in patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy are predominantly skewed to T(H)2. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):590-2.e1-6.
76. Li Y, Wang G, Li N, Wang Y, Zhu Q, Chu H, et al. Structural insights into immunoglobulin M. *Science*. 2020;367(6481):1014-7.

77. Kaya A, Toyran M, Civelek E, Misirlioglu E, Kirsaclioglu C, Kocabas CN. Characteristics and Prognosis of Allergic Proctocolitis in Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(1):69-73.
78. Arik Yilmaz E, Soyer O, Cavkaytar O, Karaatmaca B, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, et al. Characteristics of children with food protein-induced enterocolitis and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(1):54-62.
79. Nacaroglu HT, Bahceci Erdem S, Durgun E, Karaman S, Baris Erdur C, Unsal Karkmer CS, et al. Markers of inflammation and tolerance development in allergic proctocolitis. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(1):e1-e7.
80. Wiwanitkit V. Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2004;10(2):175-8.
81. Kumar R. Prenatal factors and the development of asthma. *Curr Opin Pediatr.* 2008;20(6):682-7.
82. Wang C, Salam MT, Islam T, Wenten M, Gauderman WJ, Gilliland FD. Effects of in utero and childhood tobacco smoke exposure and beta2-adrenergic receptor genotype on childhood asthma and wheezing. *Pediatrics.* 2008;122(1):e107-14.
83. Kumar R, Ouyang F, Story RE, Pongracic JA, Hong X, Wang G, et al. Gestational diabetes, atopic dermatitis, and allergen sensitization in early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(5):1031-8.e1-4.
84. Liu X, Andersen SL, Olsen J, Agerbo E, Schlünssen V, Dharmage SC, et al. Maternal hypothyroidism in the perinatal period and childhood asthma in the offspring. *Allergy.* 2018;73(4):932-9.
85. Laitinen K, Arvola T, Moilanen E, Lampi AM, Ruuska T, Isolauri E. Characterization of breast milk received by infants with gross blood in stools. *Biol Neonate.* 2005;87(1):66-72.
86. Koksai BT, Baris Z, Ozcay F, Yilmaz Ozbek O. Single and multiple food allergies in infants with proctocolitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2018;46(1):3-8.
87. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2010;107(26):11971-5.
88. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int.* 2017;66(4):515-22.
89. Shao Y, Forster SC, Tsaliki E, Vervier K, Strang A, Simpson N, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature.* 2019;574(7776):117-21.
90. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2006;118(4):923-9.
91. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN Position paper: Present status of the atopy patch test*. *Allergy.* 2006;61(12):1377-84.

92. Hwang JB, Park MH, Kang YN, Kim SP, Suh SI, Kam S. Advanced criteria for clinicopathological diagnosis of food protein-induced proctocolitis. *J Korean Med Sci.* 2007;22(2):213-7.



8. ÖZGEÇMİŞ

1. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Pelin ERTÜRK

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu:

Medeni durumu:

İletişim adresi:

Yabancı dili: İngilizce

2. Eğitimi

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

3. Ünvanı: Doktor

4. Mesleki Deneyimi

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

5. Bilimsel İlgi Alanları

Savaş Şen Z, Vezir E, Ertürk P. Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Tanısı ile Hastaneye Yatırılan Çocuklarda Viral Etkenler ve Klinik ile İlişkisi. J Pediatr Inf 2022;16(1):e13-e19.

6. Bilimsel Etkinlikleri

10. Ulusal Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Kongresi (2022)

66. Türkiye Milli Pediatri Kongresi (2022)

7. Diğer Bilgiler

Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu (2022)

Neonatal Resusitasyon Programı Uygulayıcı Sertifikası (2017)

9. EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ - T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
06/07/2021 10:57 - E-93471371 - 514.10 - 12487


Sayı : E-93471371-514.10
Konu : E.Kurul – E-21-729- Etik Kurul
Kararı

729 - no'lu çalışma

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nden **"Besin Proteini İlişkili Alerjik Proktokoliti Olan Hastalarda Hipogamaglobulinemi Eşlik Etmesinin Hastalığın Klinik Seyrine Etkisinin Değerlendirilmesi"** konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

06/07/2021
Prof. Dr. Uğur KOÇER
Etik Kurul Başkanı

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Bu belgeyi onaylayan kişi: 75cc02a-fc01-4cab-8c8d-a3d5cf4d9312 - Belgesini Doğrula Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys>
SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Etik Kurul Birimi, Hacıettepe Mah.
Ulucanlar Cad. No:89 Altındağ / ANKARA
Telefon: Faks No: 0312 363-33 96
e-Posta: ayse.ozkul1@saglik.gov.tr İnternet Adresi: ayse.ozkul1@saglik.gov.tr
Bilgi için: Ayşe ÖZKUL
TIBBİ SEKRETER
Telefon No: (0 312) 595 31 89


KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Besin Proteini İlişkili Alerjik Proktokoliti Olan Hastalarda Hipogamaglobulinemi Eşlik Etmesinin Hastalığın Klinik Seyrine Etkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		-
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Sakarya Mah. Ulucanlar Cad.No:89 Altındağ/Ankara
	TELEFON	0312 598 36 00
	FAKS	0312 363-33 96
	E-POSTA	aeahetikkurul06@gmail.com

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Emine VEZİR		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-		
	DESTEKLEYİCİ	-		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Gözlemsel Çalışma	a-	☐
		a-)Prospektif Gözlemsel(Olgu Kontrol,Kesitsel)	b-	☐
		b-)Prospektif Çalışma	c-	☒
		c-)Retrospektif Çalışma		
		FAZ 1		
		FAZ 2	☐	
FAZ 3		☐		
FAZ 4		☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
İlaç dışı klinik araştırma	☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐			
Diğer ise belirtiniz:				

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Uğur KOÇER
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Besin Proteinine İlişkili Alerjik Proktokoliti Olan Hastalarda Hipogamaglobulinemi Eşlik Etmesinin Hastalığın Klinik Seyrine Etkisinin Değerlendirilmesi				
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		TEK MERKEZ	ÇOK MERKEZLİ	ULUSAL	ULUSLARARASI ☐	
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		☒	☐	☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 729/2021	Tarih: 06/07/2021				
	Yukarıda bilgileri verilen SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nden Doç. Dr. Emine VEZİR tarafından yapılması planlanan ve Dr. Pelin ERTÜRK'ün Tez çalışması olan "Besin Proteinine İlişkili Alerjik Proktokoliti Olan Hastalarda Hipogamaglobulinemi Eşlik Etmesinin Hastalığın Klinik Seyrine Etkisinin Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Uğur KOÇER				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Uğur KOÇER	Plastik,Rekonstrüktif ve Estetik Cerrah	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Burcu DUYUR ÇAKIT	Fizik Tıp ve Rehabilitasyon	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Hülya BAŞAR	Anestezi ve Reanimasyon	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Hatice ÇELİK	Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ağız Yüz ve Çene Cerrahisi	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Güray SOYDAN	Farmakoloji	Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Pelin Seher ÖZTEKİN	Radyoloji	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Uğur KOÇER
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Besin Proteinine İlişkili Alerjik Proktokoliti Olan Hastalarda Hipogamaglobulinemi Eşlik Etmesinin Hastalığın Klinik Seyrine Etkisinin Değerlendirilmesi						
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-						
Uzm. Dr. Yunus Emre BULUT	Halk Sağlığı	Ankara Halk Sağlığı Müdürlüğü	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐
Öğr. Grv. Dr. Seyhan DEMİR KARABULUT	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Prof. Dr. Nürten ÜNLÜ	Göz Hastalıkları	S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Doç. Dr. Rukiye ÜNSAL SAÇ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Av. Muhammed KARABIYIK	Avukat	Ankara Barosu/Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐
Müh. Alperen ORHAN	Biyomedikal Mühendisi	S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐
Öğr. Mustafa Sıddık ÖZCAN	Öğretmen	Ankara Kız Anadolu İmam-Hatip Lisesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Uğur KOÇER
İmza:

EK 2: SBU TEZ KONUSU OLABİLİR ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 13.04.2021-27489



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı :E-86241737-100--27489
Konu : Tez İnceleme ve Değerlendirme
Akademik Kurulu Kararları

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 08 Nisan 2021 tarihinde saat 14:30'da Dekan Yardımcısı Prof.Dr. Sedat YILMAZ başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online olarak katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 61 (altmış bir) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Başkanlığına
İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs
Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BEBP4HSCK* Pin Kodu :23122
Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etilik/Keçiören/ANKARA
Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90
Web:http://sbu.edu.tr
Kep Adresi:sbu@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

1/2

53	Dr.Yasin Orhan ERKUŞ	Ankara SUAM	Şehir	"Differansiye tiroid kanseri nedeniyle santral boyun lenf nodu disseksiyonu yapılan hastalarda postoperatif hipokalsemiye etki eden faktörlerin değerlendirilmesi.	Kabul Edilmedi: Protokol ve yöntemlerin ayrıntılı şekilde belirtilerek yeniden müracaatı uygundur.
54	Dr.Sıla ÇANKAYA	Ankara SUAM	Şehir	Metastatik Renal Hücreli Kanser Hastalarında Immunoterapiye cevabın Değerlendirilmesinde Histogram Analizinin Yeri.	Kabul Edildi.
55	Dr. Pelin ERTÜRK	Ankara SUAM		Besin proteini ilişkili alerjik proktokoliti olan hastalarda hipogamaglobulemi eşlik etmesinin hastalığın klinik seyrine etkisinin değerlendirilmesi.	Kabul Edildi.
56	Dr. Sümeyye ÖZALPDEMİR SÜT	Ankara Yıldırım SUAM	Dışkapı Beyazıt	Korona virüs-19 korku ölçeği (FCV-19S) ile sigara kullanımı ilişkisi.	Kabul Edildi.
57	Dr. Aylin KILINARSLAN	Ankara SUAM	Keçiören	Elektif Sezeryan Cerrahisi geçirecek gebelerde post-spinal Hipotansiyonu tahmin etmede subklavyen/infraklaviküler Aksiller Ven Kollapsibilite indeksinin rolü.	Kabul Edildi.
58	Dr.Merve KARAKUŞ	Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM		Erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanılı bireylerde akıllı telefon bağımlılığı ve sosyotelizm	Kabul Edildi.
59	Dr.Burçin Nur BAYINDIR	GTF Anestezi ve Rea. AD.Bşk.lığı		Septik Soktu Hastalarda Diyastolik Şok İndeksinin Akut Böbrek Hasarına Gidişte Prediktif Bir Faktör Olarak Değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
60	Dr.Eşe Ece ÖZDEMİR	GTF Anestezi ve Rea. AD.Bşk.lığı		Septik hastalarda platelet/lenfosit oran değişiminin septik şoka gidiş için prediktif bir faktör olarak değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
61	Dr.Emirhan YILDIZHAN	GTF Anestezi ve Rea. AD.Bşk.lığı		Elektrokonvülsif terapi (EKT) yapılan Hastalarda Esmolol-ketamin kombinasyonu propofol ketamin kombinasyonunun karşılaştırılması.	Kabul Edildi.

EK 3: TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Pelin Ertürk
Uzmanlık Dalı:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim Kurumu:	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	29/02/2016
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	01/07/2022
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Prof. Dr. Medine Aysin Taşar
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Doç. Dr. Emine Vezir

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title) Besin proteini ilişkili alerjik proktokoliti olan hastalarda hipogamaglobulinemi eşlik etmesinin hastalığın klinik seyrine etkisinin değerlendirilmesi
1-Araştırma Sorusu (Research problem) Alerjik proktokolite hipogamaglobulinemi eşlik ettiğinde bu durum besine tolerans gelişme süresini etkiler mi? Alerjik proktokolite hipogamaglobulinemi eşlik ettiğinde bu durum birden fazla besine alerji sıklığını arttırır mı?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale) Besin alerjisi gıda reaksiyonları içerisinde toksik olmayan, immün aracılı mekanizmalarla oluşan ters besin reaksiyonları olarak tanımlanır. Besin alerjileri IgE aracılı hipersensitivite reaksiyonlarını, IgE aracılı olmayan hücre aracılı reaksiyonları veya her iki mekanizma ile de olan mikst reaksiyonları kapsamaktadır. Besin protein ilişkili alerjik proktokolit (BPİAP) bir veya daha fazla besin proteinine karşı gelişen alerjik reaksiyonlar sonucu rektum ve distal sigmoid kolonda gelişen inflamasyondur. Mukuslu ve/veya kanlı gaita en belirgin bulgusudur. Hastaların belirgin büyüme geriliği yoktur, sağlıklı görünen çocuklardır. Hastalığın patogenezi net olmadığından prevalansı ve doğal seyri hala araştırılmaktadır. BPİAP tanısı sorumlu besinlerin diyetten elimine edilmesinden sonra hastada görülen semptomların gerilemesi ve besinin tekrar alınması sonrası semptomların tekrarlamasına dayanmaktadır. Proktokolitli bebekler sorumlu besine karşı toleransı 1-3 yaşları arasında geliştirmektedir. BPİAP ile ilgili veriler sınırlı ve prognozu etkileyen faktörler tam olarak bilinmediği için kliniğimize başvurup BPİAP tanısı alan çocuklarda, alerjik proktokolitin kliniğini, tolerans gelişimini etkilediğini düşündüğümüz hipogamaglobulinemi araştırma amaçlamaktayız. Azalmış immünglobulin düzeyleri ve antikor eksiklikleri de tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlara, ciddi immün yetmezlik sendromlarına neden olduğu gibi solunum yolu, cilt ve gastrointestinal sistemi etkileyen

alerjik reaksiyonlara da neden olabileceği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Hipogamaglobulinemi ile alerjik hastalıkların birlikte oluşunun mekanizması tam aydınlatılmamış olmakla birlikte birkaç hipotez vardır. Bunlardan biri alerjik şikayeti olan hastaların alerjen ile karşılaştıkça gastrointestinal sistem ve deri gibi vücut için önemli bariyerlerden immunglobulin kaybı ile hipogamaglobulinemi oluşumudur. Bir diğeri ise hipogamaglobulinemi varlığında oluşan enfeksiyonlardan dolayı hasar gören mukozal bariyerlerden antijenlerin geçişinin kolaylaşması ve atopi oluşturmastır. Bir çalışmada IgA eksikliği olan hastalarda besin alerji gelişiminin sık olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışma yine IgG ve IgA eksikliğinin anafilaksi dahil olmak üzere şiddetli IgE aracılı besin alerjisi kliniği gösterdiğini bulmuştur. Ancak bu çalışmalar kısıtlılıkları ve az olması nedeni ile ve besin alerjisi kliniklerinin patofizyolojisinin tam açıklanamamış olması sebebi ile daha birçok çalışmaya gereksinim vardır.
3-Araştırma amacı (Objectives) Besin proteini ilişkili alerjik proktokoliti olan hastalarda hipogamaglobulinemi sıklığını tespit etmek ve hipogamaglobulinemi varlığının hastalığın klinik seyrine etkisini değerlendirilmektir.
4-Hipotez (Hypothesis) Alerjik proktokolitli çocuklarda hipogamaglobulinemi eşlik etmesi besine tolerans gelişme süresini geciktirebilir. Alerjik proktokolitli çocuklarda hipogamaglobulinemi eşlik etmesi birden çok besine alerji sıklığını arttırabilir
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design) Retrospektif bir çalışmadır
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniği tek merkezli çalışma
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population) Araştırmada 2015 – 2020 yılları arasında çocuk alerji ve immünoloji polikliniğinde besin proteini ilişkili alerjik proktokolit tanısı almış hastalar taranacaktır. Araştırmaya dahil edilme kriterleri: • Çocuk alerji ve immünoloji polikliniğine kanlı gaita şikayeti ile gelen, genel durumu iyi sağlıklı görünen hastalar • Anamnez, laboratuvar testleri, besin eliminasyon ve provokasyon testleri ile kesin besin protein ilişkili alerjik proktokolit tanısı almış olanlar Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri: • Gastrointestinal sistemin diğer kanamalı hastalıkları (enfeksiyonlar, invajinasyon, anal fissür, kanama bozuklukları, volvulus, nekrozitan enterokolit, hirschprung hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı) • İmmün yetmezlik tanılı olanlar • Konjenital kalp hastalığı varlığı • Diabetes mellitus, hipotiroidi ve diğer endokrin bozuklukların varlığı • Kronik akciğer ve diğer solunum yolu hastalıkları (kistik fibrozis, bronkopulmoner displazi, vb)

varlığı • Akut şiddetli veya kronik enfeksiyon hastalığı olanlar • Diğer kronik sistem hastalıkları varlığı • Sürekli antibiyotik profilaksisi kullananlar • Malignite varlığı
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome) Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit tanısı alan hastalarda hipogamaglobulinemi varlığını göstermek. Hipogamaglobulinemisi olan hastalarda hastalığın seyrinin değerlendirilmesi.
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures) 2015 ve 2020 yılları arasında en az 1 kere Ankara EAH Çocuk Alerji İmmünoloji Polikliniği'nde besin protein ilişkili alerjik proktokoliti kesin tanısıyla değerlendirilmiş olan hastalar çalışmaya dahil edilecektir. Besin protein ilişkili alerjik proktokolit tanısı spesifik öykü, eliminasyon ve "challenge" ile koyulmuş olacaktır. Hastaların sosyo-demografik bilgileri, hastalığın başlangıcı ve kliniği ile ilgili bilgiler ile alınmış olan tam kan ve immünglobulin test sonuçları kaydedilecektir. Hastalar immünglobulin sonuçlarına göre düşük veya normal olarak iki gruba ayrılıp klinik, tanı, tek veya çoklu besin alerjisi ve tolerans gelişim süresi açısından karşılaştırma yapılacaktır. Hastalar dosyalardan tarandıktan sonra sistemdeki telefon numaralarından ulaşıp şuanki tolerans durumları sorgulanacak. Ek şikayeti olup olmadığı sorgulanacak. Takibi sırasında dosyalarından tolerans geliştiği öğrenilen hastalar da yine şuanki klinik durumları hakkında telefon ile sorgulanacak.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power) Sisteme kayıtlı ters gıda reaksiyonu tanısı girilip alerjik proktokolit şikayetleri olan 123 hasta taranmıştır.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) Sistem üzerinden geriye dönük toplanan verilerin demografik özelliklerine bakılacak ve verilerin dağılım özelliğine göre ortalama standart sapma veya ortanca 25-75 persentil değerleri verilecektir. Verilerin normal dağılıp dağılmama durumuna göre parametrik veya nonparametrik hipotez testleri kullanılacaktır. Hesaplamalar %90 güç referans alınarak yapıp %5'lik hata istatistiksel olarak kabul edilebilir limit olarak belirlenecektir.
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations) Çalışma dosya taraması şeklinde yapılacaktır. Sistemde bulunan telefon numaralarına ulaşılarak telefon viziti yapılacaktır. Hastalara girişimsel işlem yapılmayacaktır "Besin proteini ilişkili alerjik proktokoliti olan hastalarda hipogamaglobulinemi eşlik etmesinin hastalığın klinik seyrine etkisinin değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya aşağıda imzası olan araştırmacılar olarak T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 29 Aralık 1995 tarih ve 51738 sayı ile yayınlamış olduğu "İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu"nu ve Helsinki deklarasyonunu okuduğumuzu beyan ve taahhüt ederiz.

Adı ve Soyadı	Unvanı	Tarih	Adres	İmza
Emine Vezir	Doç. Dr.	22/03/2021	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi	
Pelin Ertürk	Asist. Dr.	22/03/2021	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi	
13- Anahtar kelimeler (Key words)				
Alerjik proktokolit, besin alerjisi, hipogamaglobulinemi, immünglobulin				

EK 4: HASTA TAKİP FORMU

Besin Proteini İlişkili Alerjik Proktokoliti Olan Hastalarda Hipogamaglobulinemi Eşlik Etmesinin Hastahgın Klinik Seyrine Etkisinin Değerlendirilmesi

Demografik bilgiler

Adı soyadı	
TC kimlik numarası	
Doğum tarihi	
İlk bayvuru tarihi	
Cinsiyet	Kız: 1 Erkek: 2
Telefon	

Özgeçmiş

Vücut ağırlığı	kg	persentil
Boy	cm	persentil
Prenatal dönem	Anne hastalık	Var:1 Yok:0
	Gebelikte ilaç kullanımı	Var:1 Yok:0
Perinatal dönem	Doğum şekli	C/S:1 NVSD:2
	Gestasyon haftası	
	Perinatal asfiksia	Var:1 Yok:0
	İlk mekoryum çıkış kaç saat sonra	
	Yoğun bakım gereksinimi	Var:1 Yok:0
	Diğer:	
Doğum kilosu		
Doğumdan bayvuru gününe kadar antibiyotik kullanma	Kullandı: (adı ve kaç kere kullandı)....	Hiç kullanmadı: 0
Viral gastroenterit öyküsü	E: 1 (Ne tedavi aldı (antibiyotik(1) Probiyotik(2)) Etkin saptandı mı? (rotavirüs, adenovirüs vb)	H:0
Dizanteri öyküsü	E: 1 Etkin saptandı mı? (Amip? Basi?)	H:0
Bayvuru nedeni ile ilgili olmayan diğer hastalıklar		
Aşılar	Sağlık bakanlığı takvimi	E:1 H:0
	Rotavirüs	E:1(doz:....) H:0
	Diğer aşılar yazılacak	
Geçirilmiş operasyonlar ve zamanları	11.İleus 12.NEK 13.Apendisit 14.Diğer 15.Ameliyat olmamış ama ileus veya apandisit veya başka hastalık jüphesi ile yatırılarak izlenmiş	

Hastalık ile ilgili bilgiler

Alle alerji polikliniğine bayvurması gerektiğini nasıl öğrendi:	11. Alle hekimii yönlendirdi 12. Çocuk hekiminin yönlendirmesi 13. Çocuk gastroenteroloğu yönlendirilmesi 14. İnternetten aldığı bilgiler 15. Benzer yakınmaları olan başka hastaların aileleri ile görüşme sonucunda 16. Diğer
Sorumlu besin/besinler neyse yazalım:	
Semptomlar	1. Noktasal tarzda ve az miktarda kanlı gıyta 2. Bezin gaytali kısmının yansı kadar kan 3. Tüm gaytali alanda yaygın kan 4. Mukuslu gıyta 5. Belirgin gaz/gürültülü dışkılama 6. Kann ağrısı (tüm baten) 7. Ağrılı defekasyon 8. İshal atakları 9. Aralıkli fıkırır tarzda kusma 10. Perianal eritem 11. Büyüme gelişme geriliği 12. Beslenme reddi 13. Diğer
Eşlik eden fonksiyonel gastrointestinal hastalık varlığı	1. İnfant regurjitasyon 2. İnfant reminyasyon sendromu 3. Siklik kusma sendromu 4. İnfantil kolik 5. Fonksiyonel diyare 6. Fonksiyonel kabızlık 7. İnfantil diskinjezi
Semptom başlangıç yaşı	 ay
Tanı aldığı yaş	 ay
Tanı anında eşlik eden atopik hastalık	11. Atopik dermatit 12. Ürtiker anjioödem 13. Tekrarlayan hisilti 14. İge aracı besin alerjisi 15. Diğer:
Semptomlar başladıktan zaman beslenme şekli	11. Yalnız anne sütü 12. AS ve formula 13. Formula 14. Ek besine geçtikten sonra
Tanı şekli (birden fazla olabilir işaretleyiniz)	11. Öyküde tipik klinik belirtilerin varlığı ve jüphesi besin eliminasyonuna yanıt 12. Eliminasyon diyetine alınan yanıtın sonra av koşullarında yeniden karşılaşma ile belirtilerin tekrar ortaya çıktığının gösterilmiş olması 13. Eliminasyon diyetine alınan yanıtın sonra hastane koşullarında yeniden karşılaşma ile belirtilerin tekrar ortaya çıktığının gösterilmiş olması

Allede atopik hastalık (açıklanacak)	Anne Baba Kardeş 1 Kardeş 2
Allede non ige aracı besin alerjisi ilişkili semptomu olan var mı?	Var:1 Kim?: Semptomu ne?: Yok:0
Anne sütü kaç ay aldı	
İlama kaçncı ay verdi	
Ek gıda kaçncı ay başladı	
İnek sütü ne zaman başladı	
Arı alerjisi	E: 1 H: 0
İlaç alerjisi	E: 1 H: 0
Bir yılda geçirilen otit sayısı	
Bir yılda geçirilen sinüzit sayısı	
Bir yılda geçirilen pnömöni sayısı	
Büyüme gelişme geriliği	E: 1 H: 0
Tekrarlayan cilt ve organ apeseleri	E: 1 H: 0
Ağızda kalıcı pamukçuk veya ciltte mantar enfeksiyonu	E: 1 H: 0
Derin verilejimli enfeksiyon	E: 1 H: 0

Soygeçmiş

Anne-baba akrabalık	E: 1 H: 0
Allede immün yetmezlik	E: 1 H: 0

Tanisel testler:	Hayır olmadı:0
Tanı için tipik öykü ve eliminasyon diyetine yanıt dışında tanisel test gerekli oldu mu:	Evet: 11. Spesifik ige 12. Deri prik testi 13. Gaytada gizli kan 14. Gayta mikroskobi 15. Endoskopi/bx 16. Diğer
Anne sütü alan bir bebek için eliminasyon diyeti ve tamamlayıcı besin (sebz, meyve, tahıllar ve et) başlanması hastaya uygulanmış olanları hepsi işareteceksin.	11. Eliminasyon diyeti anneye uygulandı: 12. Eliminasyon diyeti bebeğe uygulandı 13. Eliminasyon diyeti uygulanmadı 14. Tamamlayıcı beslenme bebeğe başladı: 15. Tamamlayıcı beslenme bebeğe başlanmadı 16. Anne sütüne ilave olarak formula alan bebeğe ileri derecede hidrolize formula önerildi 17. Anne sütüne ilave olarak formula alan bebeğe aminoasit bazlı formula önerildi
Sadece formula alan bebek için eliminasyon diyeti ve tamamlayıcı besin (sebz, meyve, tahıllar, et) başlanması (hastaya uygulanmış olanların hepsi işareteceksin)	11. Eliminasyon diyeti bebeğe uygulandı 12. Eliminasyon diyeti uygulanmadı 13. Tamamlayıcı beslenme bebeğe başladı: 14. Tamamlayıcı beslenme bebeğe başlanmadı 15. İleri derecede hidrolize formula önerildi 16. Aminoasit bazlı formula önerildi
Eliminasyon diyeti ile gıyta bulgularının düzeline süresi	18-72 saat içinde Kan düzeldi:1 Mukus düzeldi:2 4-15 gün arasında Kan düzeldi:1 Mukus düzeldi:2 16-30 gün içinde Kan düzeldi:1 Mukus düzeldi:2 >30 gün Kan düzeldi:1 Mukus düzeldi:2 Düzeldi
Eliminasyon diyetine yanıt	11. Tam yanıt alındı 12. Kısmi yanıt: Kan ve mukus azaldı ama devam ediyor 13. Yanıt alınmadı Yalnız mukus devam ediyor
Kısmi yanıt/yanıt alınmayan olguda izlenen yöntem	11. Bulgular hafif olduğu için ilave değişiklik yapılmadı 12. Yoğun hidrolize formula başladı: 13. Aminoasit bazlı formula başladı 14. Başka besin eliminasyonu gerekli oldu 15. Diğer
Seyir	1. Devam ediyor 2. Tolerans gelişti: (ay olarak zamanı yazılacak) 3. Hastanede besin yüklem testi 4. Evde diyet açma
Son durum tarihi:.....	
Seyir	Tolerans gelişti (ay olarak zamanı yazılacak), ancak başka hastalık mevcut 1. BİES: 2. Atopik dermatit: 3. Ürtiker-anjioödem: 4. Tekrarlayan hisilti: 5. İge aracı besin alerjisi: (hangi besin.....) 6. Diğer:
Son durum tarihi:.....	

Laboratuvar

TARİH		
HEMOGLOBİN		
EOSİNOFİL %		
EOSİNOFİL SAYI		
NÖTROFİL %		
NÖTROFİL SAYI		
LENFOSİT %		
LENFOSİT SAYI		
IGA		
IGG		
IGM		
TOTAL IGE		
GAİTA	1.LÖKOSİT 2.ERİTROSİT 3.PARAZİT 4.GGK	Var: 1 Yok: 0

Spesifik IgE (s IgE ≥0.35 kU/L)

Alerjen	Var: 1	Yok: 0
Yumurta akı		
İnek sütü		
Fındık		
Beslenme Taraması		
Gıda Paneli		
Ceviz		
Kırmızı et		
Domates		
Karabuğday		
Yer fıstığı		
Susam		

Deri prick testi (negatiften ≥3mm)

Alerjen	Var: 1	Yok: 0
Yumurta akı		
Buğday		
Süt		
Fıstık		
Soya		
Balık		
Susam		
Fındık		
Ceviz		