



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

(Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Zeynep Yıldız YILDIRMAK)

**BESİN PROTEİNİ İLİŞKİLİ ALERJİK PROKTOKOLİTLİ
HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE PROGNOZUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Duygu Doğan Aktepe

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Ayşe Merve Usta

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık tezimi sunarken başta asistanlığımız boyunca bize sevgi ve bilgisiyle ışık tutan eğitim sorumlumuz Sayın Prof. Dr. Zeynep Yıldız YILDIRMAK ve idari sorumlumuz Nazan DALGIÇ olmak üzere, uzmanlık öğrenciliğim süresince eğitimime katkıda bulunan tüm değerli hocalarıma, tez çalışmamın yürütülmesi ve hazırlanması esnasında bilgi ve deneyim ile yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Çocuk Gastroenteroloji Uzmanı Doç. Dr. Ayşe Merve USTA'ya ve katkılarından dolayı Çocuk Allerji-İmmünoloji Uzmanı Doç. Dr. Ayşenur KAYA'ya, asistanlık süresince birlikte olduğum ve çalıştığım, birçok şeyi paylaştığım, tez çalışmam esnasında beni destekleyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde çalışan tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, asistanlık sürem boyunca karşılıksız maddi, manevi destek ve fedakarlıklarıyla hep yanımda olan aileme ve her günümde yanımda olan arkadaşlarım Zeynep Şahin ve Duygu Çengeloğlu'na, tezin yazım aşamasında bana kapılarını açan Decoded Mimarlık Ofisine, son olarak da kalbimi sevgisiyle dolduran kızım Defne'ye teşekkür ederim.

Duygu DOĞAN AKTEPE

İstanbul, 2017

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Besin alerjisi nedir? - Tanımlar	3
2.2. Tarihçe.....	4
2.3. Epidemiyoloji	4
2.4. Besinler ve alerjik içerikleri	5
2.5. İmmünolojik mekanizmalar.....	7
2.5.1. İmmüntolerans ve mukozal bariyerler	7
2.5.2. İgE aracılıklı reaksiyonlar	9
2.5.3. Non-İgE aracılı reaksiyonlar	9
2.6. Besin alerjilerinde klinik tablolar	10
2.6.1. İgE aracılı sistemik reaksiyon, anaflaksi.....	12
2.6.2. İgE aracılı gastrointestinal reaksiyonlar.....	12
2.6.3. İgE aracılı solunum sistemi reaksiyonları	13
2.6.4. İgE aracılı cilt reaksiyonları	13
2.6.5. ‘Mixt’ tip cilt reaksiyonları: Atopik dermatit.....	14
2.6.6. Non-İgE aracılı solunum sistemi reaksiyonları- Heiner sendromu.....	14
2.6.7. Non-İgE aracılı gastrointestinal besin alerjileri (Non-İgE Gİ-BA).....	15
2.7. Besin protein ilişkili allerjik proktokolit (BPİAP)	18

2.7.1.	BPIAP-genel bilgiler	18
2.7.2.	BPIAP tanı	22
2.7.3.	Besin Proteinlerinin Tanısal ve Tedavi amaçlı Eliminasyonu	23
2.7.4.	Oral Besin Provokasyon Testi (BPT).....	25
2.7.5.	Spesifik IgE (sp IgE) Ölçümü ve Deri Prick Testi (DPT)	27
2.7.6.	Atopi Patch (Yama) Testi (APT)	28
2.7.7.	Endoskopi/Biyopsi	29
2.7.8.	BPIAP doğal seyir.....	29
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1.	Olguların seçimi ve kayıtlar	31
3.2.	Olguların tanısı	32
3.2.1.	Besin spesifik İgE ölçümü ve deri prick testi.....	33
3.2.2.	Deri yama testi	34
3.2.3.	Tanısal amaçlı besin eliminasyonu	34
3.2.4.	Oral besin provokasyon (yükleme) testi	34
3.2.5.	Endoskopik/Histolojik değerlendirme	35
3.3.	Olguların takibi ve sorumlu besinin tekrar diyetle eklenmesi.....	35
3.4.	Diğer laboratuvar tetkikleri ve ölçümler	36
3.4.1.	Hemogram.....	36
3.4.2.	Serum total İgE ölçümü	36
3.4.3.	Serum immunglobulin A/G/M düzeyleri	36
3.4.4.	Serum kalsiyum (ca), fosfor (p) ve alp (alkalen fosfataz) düzeyleri....	36
3.4.5.	Vücut ağırlığının değerlendirilmesi	37
3.5.	Etik konular	37
3.6.	İstatistiksel Analiz	37
4.	BULGULAR.....	38
4.1.	BPIAP prevalansı	38
4.2.	Demografik bulgular ve prognozla ilişkileri	38

4.3.	Hastaların klinik belirtileri ve şikayetleri	41
4.4.	Oral besin provokasyon (yükleme) testi ve bulgular.....	42
4.5.	Hastalara uygulanan besin eliminasyon diyetleri ve yanıtları, besinlere göre prognoz.....	44
4.6.	Tekli besin ve çoklu besin ilişkili BPIAP olgularının özelliklerinin karşılaştırması ve prognoz.....	47
4.7.	Besin eliminasyonu sonrasında hastaların düzelen bulguları ve süreleri	49
4.8.	BPIAP doğal seyri – yıllara göre düzelme oranları.....	51
4.9.	Hastaların ve emziren annelerin besin eliminasyonuna uyumu ve prognoza etkisi	51
4.10.	Anne sütü alamayan hastalarda aminoasit bazlı formula mama kullanımı ve hastaların uyumu	51
4.11.	Hastaların gelişimsel ve nutrisyonel izlemi.....	52
4.12.	Eşlik eden alerjik hastalık varlığı ve prognozla ilişkisi.....	53
4.13.	Tanı anında hastaların serum total İgE, eozinofil, c-reaktif protein (CRP) ve immunglobulin düzeyleri ve prognozla ilişkileri	56
4.14.	Deri prick testi (DPT) sonuçları ve prognozla ilişkisi.....	57
4.15.	Serum spesifik İgE düzeyi sonuçları ve prognozla ilişkisi.....	58
4.16.	Atopi patch (yama) testi (APT) sonuçları ve prognozla ilişkisi.....	61
4.17.	Hastalarda probiyotik kullanımı ve prognoza etkisi.....	62
4.18.	Hastaların kolonoskopik incelemeleri ve sonuçları.....	62
5.	TARTIŞMA	63
6.	SONUÇLAR	79
7.	KAYNAKLAR	81
8.	EKLER.....	95
	EK 1. HASTA FORMU	95

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Alerjen gıdalar ve içerikleri.....	7
Tablo 2.	Besin antijenlerine karşı GIS bariyeri	8
Tablo 3.	Besin alerjileri	11
Tablo 4.	Non-İgE Gİ-BA karşılaştırması	20
Tablo 5.	Çocuklarda rektal kanamada ayırıcı tanılar.....	22
Tablo 6.	Non-IgE gastrointestinal besin alerjilerinde tanı kriterleri.....	23
Tablo 7.	Hastaların demografik özellikleri ve prognoza etkileri.....	40
Tablo 8.	Anne sütü ile beslenme süreleri ve prognoza etkisi	41
Tablo 9.	Oral besin provokasyon testinde bulgular ve süreleri	43
Tablo 10.	Diyetten çıkarılan besinler ve prognoza etkileri	45
Tablo 11.	Tekli besin ve çoklu besin ilişkili BPİAP olgularının özelliklerinin karşılaştırması.....	48
Tablo 12.	Besin eliminasyonu sonrasında hastaların düzelen bulguları ve süreleri	50
Tablo 13.	Hastaların yıllara göre düzelme oranları	51
Tablo 14.	Aminoasit bazlı mama kullanımı ve hastaların uyumu.....	52
Tablo 15.	Hastaların beslenme ve gelişim izlemleri.....	53
Tablo 16.	BPİAP'a eşlik eden alerjik hastalık yüzdeleri ve prognoza etkileri.....	54
Tablo 17.	BPİAP'e eşlik eden atopik dermatit varlığında karşılaştırmalar	55
Tablo 18.	Atopik dermatit ile prognoz	55
Tablo 19.	Serum total İgE, eozinofil, c-reaktif protein (CRP) ve immunglobulin düzeyleri	57
Tablo 20.	Deri prick testi (DPT).....	58
Tablo 21.	Serum spesifik İgE düzeyi sonuçları.....	59
Tablo 22.	Atopi patch (yama) testi sonuçları ve prognoz.....	62

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Besin alerjisi tanı akış şeması.....	33
Şekil 2.	Semptomların sıklığı	41
Şekil 3.	Proktokolite neden olan veya ek atopik hastalık ile ilgili olduğu düşülen gıdalar ve prognoz	46
Şekil 4.	Proktokolite neden olduğu düşülen gıdalar ve prognoz	46
Şekil 5.	Tekli besin ve çoklu besin ilişkili BPİAP olgularının prognozu.....	49
Şekil 6.	Hastaların vücut ağırlığı persentil dağılımları.....	52
Şekil 7.	Herhangi bir besine karşı spİgE yüksekliğinde prognoz.....	60
Şekil 8.	Süt spİgE yüksekliğinde prognoz.....	60
Şekil 9.	Buğday spİgE yüksekliğinde prognoz.....	61

KISALTMALAR

APT	: Atopi patch (yama) testi
BPE	: Besin protein enteropatisi
BPIAP	: Besin protein ilişkili alerjik proktokolit
BPIES	: Besin protein ilişkili enterokolit sendromu
BPT	: Besin provokasyon (yükleme) testi
DPT	: Deri prick testi
DRACMA	: Diagnosis and rational for action against cow's milk allergy
EAACI	: European academy of allergy and clinical immunology (Avrupa alerji ve immünoloji akademisi)
GALT	: Gut associated lenfoid tissue (Barsak ilişkili lenfoid doku)
GÖR	: Gastroözefageal reflü
GÖRH	: Gastroözefageal reflü hastalığı
İgA	: İmmunglobulin A
İgE	: İmmunglobulin E
İgG	: İmmunglobulin G
İgM	: İmmunglobulin M
Non-İgE	: İmmunglobulin E aracılı olmayan
Non-İgE Gi-BA	: İmmunglobulin E aracılı olmayan gastrointestinal besin alerjileri
Sp İgE	: Spesifik immunglobulin E
WAO	: World allergy organisation (Dünya alerji birliği)

BESİN PROTEİNİ İLİŞKİLİ ALERJİK PROKTOKOLİTLİ HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE PROGNOZUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Besin-proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPİAP), yaşamın ilk aylarında, çoğu anne sütü ile beslenen, genel durumu iyi ve sağlıklı görünen bebeklerde, taze kanlı dışkılama ve buna eşlik eden hafif gastrointestinal belirtilerle karşımıza çıkmaktadır. İyi seyirli görünmesine rağmen, besin eliminasyonu nedenli oluşabilecek besinsel eksiklikler ve çocukların büyüme-gelişmeleri açısından, özellikle ebeveynler için oldukça kaygı verici bir durumdur. Bu çalışmanın amacı BPİAP hastalığının görülme sıklığına dair bilgi vermek, klinik özelliklerini aydınlatmak, hastalığın doğal seyrini belirlemek ve bu seyre etki eden faktörleri ortaya çıkarmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çocuk gastroenteroloji kliniğinde takip edilen 123 BPİAP tanılı hastanın klinik belirtileri, laboratuvar bulguları, tanısal testleri ve tolerans geliştirme yaşları, çalışmamızda geriye dönük ve kesitsel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: BPİAP prevalansı % 0,01 olarak saptanmıştır. BPİAP hastalarının ana belirtileri kanlı dışkılama (%74,8) ve mukuslu dışkılamadır (%95,9). Belirtilerin başlama yaşı ortalaması $2,69 \pm 2,31$ aydır. İnek sütü ve ürünleri ana alerjendir (%99,2). Hastalarda ek alerjen olarak yumurta %37,3, buğday %6,5, kuruyemiş %1,6 ve balık/deniz ürünleri %0,8’inde saptanmıştır. Tekli besin alerjisi % 62,6, çoklu besin alerjisi % 37,4 sıklıktadır. Hastaların %51,2’si 1 yaşında iyileşmektedir. %37,4’ü 2 yaşında ve %11,4’ü 2 yaşından sonra, en geç 48 aylıkken iyileşmektedir.

Sonuç: Çoklu besin alerjisi kötü prognoz göstergesidir. 6 aydan kısa süre anne sütü alabilen hastaların 1 yaşında düzelme oranları % 26,7 ile son derece düşüktür. Süt sp İgE ve buğday sp İgE yüksekliği sık görülmemekle birlikte prognozu olumsuz etkilemektedir. Atopi patch ve deri prick testleri hastaların 1/3’ünde pozitifdir, tanısal olarak yardımcı olmaları dışında prognostik özellikleri yoktur.

Anahtar kelimeler: besin protein ilişkili alerjik proktokolit, non-İgE aracılı besin alerjisi, gastrointestinal kanama, süt çocuğu

CLINICAL FEATURES AND PROGNOSIS OF FOOD PROTEIN-INDUCED ALLERGIC PROCTOCOLITIS

ABSTRACT

Background and Objective: Food protein-induced allergic proctocolitis (FPIAP) is characterized by fresh bloody stool accompanied by moderate gastrointestinal symptoms, usually seen in well-appearing and exclusively breastfed infants. Despite its benign nature, FPIAP can cause great anxiety in parents, about the nutritional status and the growth of the infant, because of dietary interventions. In this study, we aimed to determine the prevalence, the clinical properties, the natural course and the factors that affect the tolerance development in patients with FPIAP.

Material and Methods: The clinical symptoms, offending factors, laboratory findings, methods used in the diagnosis and tolerance development for 123 patients with FPIAP, followed in the pediatric allergy and gastroenterology clinics, were examined in our retrospective cross-sectional study.

Results: The prevalence of FPIAP is 0,01 %. Main symptoms are bloody stool in 74,8% and mucous stool in 99,2% of the patients. The age of onset is $2,69 \pm 2,31$ months. Major food involved is Cow's milk (%99,2). Other foods found as offending substance are egg in 37,7%, wheat in 6,5%, nuts in 1,6% and fish/seafood in 0,8% of the patients. Single food allergy was 62,6% and multiple food allergy was 37,4%. 51,2% of the patients developed tolerance at age 1, 37,4% at age 2. Only 11,4% of the patients developed tolerance after 2 years and the latest age of tolerance was 4.

Conclusions: Multiple food allergy is related with poor prognosis. Although the infrequency, high serum milk and wheat specific IgE levels are found to be related with late tolerance development. Atopy patch and skin prick tests are positive in 1/3 of the patients, but they are not associated with the prognosis. Breastfeeding should be encouraged in infants with FPIAP, patients receiving breast milk shorter than 6 months showed poor prognosis, only 26,7 % of them achieved tolerance at the age 1.

Keywords: food protein-induced allergic proctocolitis, non-IgE gastrointestinal food allergy, gastrointestinal bleeding, infant

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrointestinal sistemi etkileyen besin nedenli alerjik reaksiyonlar çok eski zamanlardan beri bilinmektedir (1). Son yıllarda giderek daha da yaygınlaşan besin alerjileri, bebeklik ve çocukluk döneminden başlayarak insan hayatını etkilemektedir ve besin alerjisi tüm dünyada özellikle Avrupa’da önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (2,3,4).

Besin alerjisi, immünolojik mekanizması açıklanmış bir şekilde bir besine karşı oluşan ters reaksiyonu tanımlamaktadır. Bu terim hem İgE aracılı hem de non-İgE aracılı reaksiyonları kapsamaktadır (5).

Besin-proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP) ilk olarak, Lake ve arkadaşları (6) tarafından 1982 yılında, yaşamın ilk bir ayında anne sütü ile beslenmekte iken rektal kanama ile başvuran altı vakada tanımlanmıştır. Yıllar içerisinde bu olgulara alerjik kolit, besin ilişkili proktit, eozinofilik proktit, anne sütü ilişkili proktokolit gibi farklı isimler takılmıştır. Özellikle son yıllarda çocuklarda ‘inek sütü alerjisi’ teriminden uzaklaşarak, besinlerin neden olduğu farklı klinik tablolar farklı isimlerle anılmaya başlanmıştır.

Besin-proteini ilişkili alerjik proktokolit, yaşamın ilk aylarında, çoğu anne sütü ile beslenen, genel durumu iyi ve sağlıklı görünen bebeklerde, taze rektal kanama ve buna eşlik eden hafif belirtilerle çocuk acil polikliniklerinde karşımıza çıkmaktadır. Kanlı dışkılamaya neden olan diğer hastalıklar dışlandıktan sonra süt çoğuklarında düşünülmesi gereken önemli tanılardan biridir. Çoğunlukla inek sütü olmak üzere, sorumlu olduğu belirlenen besinlerin annenin beslenmesinden kesilmesi ile kaybolan belirtiler ve sorumlu besinlerin tekrar beslenmeye eklenmesi ile belirtilerin tekrarlaması ile tanısı konulan bu hastalık, uygun besin eliminasyonu ile çoğunlukla 1 yaş civarında kendiliğinden düzelmektedir. Bu aşamaya kadar ılımlı ve iyi seyirli görünmesine rağmen, besin eliminasyonu nedenli oluşabilecek besinsel eksiklikler ve çocukların büyüme-gelişmeleri açısından, özellikle ebeveynler için oldukça kaygı verici bir durumdur.

Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de besin allerji sıklığı, özellikle de besin protein ilişkili alerjik proktokolit sıklığı ile ilgili veriler kısıtlıdır. BPIAP

görölme sıklığının bilinmesi, hastalığın topluma mali yükünün hesaplanması ve girişimlerin planlanması açısından son derece önemlidir.

Hastalığın, klinisyenler tarafından bilinmesi ve toplumda farkındalık yaratılması ile besin protein ilişkili alerjik proktokolitin eksik veya aşırı tanılarından uzaklaşılması amaçlanmalıdır (107).

Bu çalışmanın amacı BPIAP hastalığının görölme sıklığına dair bilgi vermek, klinik özelliklerini aydınlatmak, hastalığın doğal seyrini belirlemek ve bu seyire etki eden faktörleri ortaya çıkarmaktır. Çalışmamız, ülkemiz açısından bu açığın kapanmasına yardımcı olmanın yanında, son yıllarda özellikle ülkemizde yapılmış olan benzer çalışmalarla birlikte hastalığın tüm yönleriyle aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Besin alerjisi nedir? - Tanımlar

Ters gıda reaksiyonu, herhangi bir besine ya da katkı maddesine karşı oluşan istenmeyen belirtilerdir. Ters gıda reaksiyonları veya istenmeyen besin reaksiyonları genel bir terim olup besin tüketimi sonucunda ortaya çıkan her türlü anormal yanıtla verilen isimdir (4). Bu reaksiyonlar immünolojik veya non-immünolojik mekanizmalarla gelişebilir ve besin alerjisi ve besin intoleransı olmak üzere iki grupta incelenebilir.

Besin intoleransı, immün aracılı olmayan besin reaksiyonlarıdır. Besinden kaynaklanan metabolik, toksik veya farmakolojik mekanizmalarla ortaya çıkar. Bu gruba en güzel örnek laktaz enziminin primer veya sekonder eksikliğinden kaynaklanan laktoz intoleransıdır.

Besin alerjisi, immünolojik mekanizması açıklanmış bir şekilde bir besine karşı oluşan ters reaksiyonu tanımlamaktadır. Bu terim hem İgE aracılı hem de non-İgE aracılı reaksiyonları kapsamaktadır (5). Alerjen besinin kesilmesiyle belirtiler gerileyip, tekrar tüketilmesiyle tekrarlamalıdır.

Besin, işlenmiş, işlenmemiş veya çiğ olarak insan tarafından tüketilen her türlü maddedir. Bu tanımın içerisinde sigara, ilaçlar ve kozmetik ajanlar dahil değildir.

Besin alerjenleri, besinin içeriğinde bulunan spesifik bileşenlerdir (genellikle protein ve bazen kimyasal haptenler). Bu bileşenler, alerjen spesifik immün hücreler tarafından tanınır ve spesifik immünolojik reaksiyonlara ve bunun sonucunda da karakteristik klinik belirtilere neden olur. Bazı besin alerjenleri arasında çapraz reaksiyon oluşabilir. Besin alerjilerinde, reaksiyona neden olan gıdanın bileşenine benzerlik gösteren başka bir gıda ile çapraz reaksiyon oluşur ve aynı belirtilere neden olur. Örneğin kabuklu deniz ürünleri arasında ve çeşitli fındıklar arasında bu durum sık gözlenmektedir.

Duyarlılık, bir besine karşı spesifik İgE (sp İgE) üretimin olmasıdır. Ancak bireyin serumda sp İgE düzeyinin yüksek olması, o gıdanın istenmeyen bir belirtiyeye

yol açacağı anlamına gelmez. Dolayısıyla duyarlanma terimi besin alerjisi terimini karşılamamaktadır.

Tolerans, bireyin daha önce reaksiyona neden olan gıdayı tüketmesiyle artık belirtilerin ortaya çıkmamasını tanımlar (7).

2.2. Tarihçe

Gastrointestinal sistemi etkileyen besin nedenli alerjik reaksiyonlar, çok eski zamanlardan beri bilinmektedir. Yaklaşık 2000 yıl önce Hipokrat tarafından, inek sütü tüketen bebeklerde ishal, kusma ve büyüme-gelişme geriliği tanımlanmış ve hatta inek sütünün diyetten uzaklaştırılmasıyla bu bulguların düzeldiği not edilmiştir (1). Literatürde ilk inek sütü alerjisi 1901, ilk yumurta alerjisi 1912 yıllarında bildirilmiştir (8). Daha sonra Pausnitz ve Küstner (9) tarafından, 1921 yılında besine karşı reaksiyonun, insan serumuyla pasif olarak transfer edilebildiği kanıtlanmıştır. Bu çalışma besin alerjisi konusunda adeta bir dönüm noktası olmuştur. 1950'li yıllarda bu konuda klinik çalışmalar başlamıştır. Lovelees MH. (10) tarafından yapılan çalışmada, besinlerin diyetten çıkarılması ile bulguların gerilediği ve eklenmesi ile tekrarladığı gözlenmiştir. 1976 yılında, May CD (11) tarafından, çift kör plasebo kontrolü oral besin provokasyon testinin geliştirilmesi ile besin alerjisi tanısında yeni bir çağ başlamıştır.

2.3. Epidemiyoloji

2014 yılında, EAACI (European academy of allergy and clinical immunology) tarafından yapılan meta-analizde, kişisel bildirim esas alınarak yapılan çalışmalarda yaşam boyu besin alerjisi görülme sıklığı % 17,3 ve noktasal görülme sıklığı ise % 5,9 olarak bildirilmiştir (12). Aynı grup tarafından yapılan, alerjiye neden olan besinlere dair 50 kişisel bildirim esaslı çalışmada, yaşam boyu inek sütü, yumurta, buğday, soya, fıstık, fındık, balık ve kabuklu deniz hayvanlarına karşı alerji prevalansı sırasıyla % 6.0, % 2.5, % 3.6, % 0.4, % 1.3, % 2.2 ve % 1.3 olarak saptanmıştır. Oral besin yükleme testi ile yapılmış 42 çalışmanın meta-analizinde ise yaşam boyu inek sütü, yumurta, buğday, soya, fıstık, fındık, balık ve kabuklu deniz hayvanlarına karşı alerji prevalansı sırasıyla % 0.6, % 0.2, % 0.1, % 0.3 , % 0.2, % 0.5 , % 0.1 ve % 0.1 olarak saptanmıştır (13).

2016 yılında yapılan meta-analizde ise çocuklarda besin alerjisi sıklığı % 3,9-% 8 aralığında bildirilmiştir. Bu meta-analizde çocuklarda süt ve süt ürünleri alerjisi sıklığı % 1,9-%3, yumurta alerjisi % 0,5-% 2,5, yer fıstığı alerjisi % 1,2-5, buğday alerjisi % 0,3-1 olarak bildirilmiştir (14).

Ülkemizde besin alerjisi prevalansına dair net veri yoktur. Ancak çocuklarda besin alerjisi sıklığı giderek artmaktadır. Karadeniz bölgesinde, 6-9 yaş arasındaki 3500 okul çocuğunda yapılan bir çalışmada, anket ile besin alerjisi sıklığı % 5,7 iken, çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testinde % 0.8 olarak saptanmıştır. Alerjen besinler içinde ise en sık kırmızı et (% 33,1), inek sütü (% 18,1), kakao (% 18,1), tavuk yumurtası (% 13,1) ve kivi (% 13,6) saptanmıştır (15). İstanbul'da yapılan bir çalışmada da, çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi ile besin alerjisi sıklığı % 0,1 olarak bulunmuştur (16). Erişkinlerle yapılan başka bir çalışmada ise besin alerjisi sıklığı % 6,2 olarak bildirilmiştir (17).

Non-İgE aracılı gastrointestinal besin alerjilerinin ise prevalansı bilinmemektedir. 13019 bebeğin doğumdan itibaren takip edildiği bir çalışmada İgE aracılı inek sütü alerjisi prevalansı % 0,5 saptanırken, besin protein ilişkili enterokolit sendromu (BPIES) prevalansı % 0,34 olarak saptanmıştır (18). Rektal kanama ile başvuran süt çocuklarında yapılan çalışmalarda ise, besin protein ilişkili allerjik proktokolit (BPIAP) sıklığı % 0,16 ile % 64 gibi çok geniş bir aralıkta saptanmıştır (19-21). Literatürde BPIAP prevalansına dair yeterli ve anlamlı veri bulunmamaktadır.

2.4. Besinler ve alerjik içerikleri

Besin alerjenleri 'sınıf 1' ve 'sınıf 2' olmak üzere iki grupta incelenir. Sınıf 1 besin alerjenleri, suda eriyen, glikoprotein yapısında maddelerdir, molekül ağırlığı 10-60 kD'dur, ısı, asit ve proteaza dayanıklıdır. Gastrointestinal sistemden vücuda girerler. Sınıf 2 alerjenler ise polenler gibi solunum yolu ile vücuda giren antijenlerle benzer yapı göstermeleri ile belirtilere neden olan antijenlerdir (22). Bunlar, sınıf 1 alerjenlerden farklı olarak ısıya ve enzimlere duyarlıdır.

Her besin alerjen olabilir. Çocuklarda süt ve süt ürünleri alerjisi sıklığı % 1,9-% 3, yumurta alerjisi % 0,5-% 2,5, yer fıstığı alerjisi % 1,2-5, buğday alerjisi % 0,3-1 olarak bildirilmiştir (14).

İnek sütü, çocuklarda görülen besin alerjilerinde en sık rastlanan alerjendir. Bu durum, hayatın ilk yıllarında diyetle giren ilk gıda olmasından kaynaklanabilir. İnek sütü en az 20 çeşit protein yapısı içerir. Bunlar kazeinler ve whey proteinleri olmak üzere 2 grupta incelenir. Kazein fraksiyonu, inek sütündeki protein miktarının % 80'ini oluşturur. Whey proteinleri (beta-laktoglobulin, alfa-laktalbumin, bovine (sığır) immünglobulinleri, bovine (sığır) serum albumini ve daha az bir bölümünü oluştururken, beta-laktoglobulin whey proteinlerinin yarısını oluşturur. Beta-laktoglobulin insan sütünde bulunmadığından, başlangıçta asıl alerjen olmakla suçlanmış ancak daha sonra diğer proteinlerin gösterilmesiyle başlıca alerjen olmadığı ortaya çıkmıştır (23).

Yumurta beyazı, sarısına göre daha alerjenik özelliktedir (24). Yumurta beyazı 23 farklı glikoprotein içerir, bunlardan ovomukoid (Gal d 1) bu proteinlerin yalnızca % 10'unu oluşturmalarına rağmen en önemli alerjendir. Diğer önemli yumurta alerjenleri, ovalbumin (Gal d 2), ovotransferrin (Gal d 3) ve lisosim (Gal d 4)'dir. Yumurtaya alerjik hastalar, tavuk etine de pozitif reaksiyon vermelerine rağmen bu hastaların tavuk etini rahatlıkla tüketebiliyor olmaları 'alerji' ve 'duyarlanma' terimlerinin farkının en güzel örneğidir (25). Pişirilmiş yumurtayı ise yumurta alerjisi olan bazı çocukların tolere edebildiği gösterilmiştir (24). Başlıca alerjen gıdalar ve alerjik içerikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Henüz sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde de bu besinlere alerji olabilmektedir. Alerjiye neden olan besinlerin protein yapılarının anne sütüne geçişi, 1921'de Shannon tarafından ilk defa gösterilmiştir (26).

Tablo 1. Alerjen gıdalar ve içerikleri

Sınıf 1 besin alerjenleri		
Besin	Alerjenler	
Süt	Bos d8 (α -kazein), Bos d5 (β -laktoglobulin), Bos d4 (α -laktalbumin)	
Yumurta	Gad d1 (ovomukoid), Gad d2(ovalbumin), Gad d3 (ovotransferrin), Gad d4 (lizozim)	
Fıstık	Ara h1, Ara h, Ara h3	
Soya	Tripsin inhibitör, profilin	
Cod balığı (mezgit)	Gad C1 (Parvalbumin)	
Karides	Tropomiyozin (Pen a1, Pen il, Met el)	
Elma	Mal d3	
Mısır	Zea m 14	
Şeftali	Pru p1, Pru p2, pru p3	
Sınıf 2 besin alerjenleri		
Besin Alerjeni	Çapraz reaksiyon veren besinler	Benzerlik gösteren alerjen
Birch Vet V1	Elma (Mald1), Havuç (Dau d), kereviz (Api g1)	Bet V1
Birch Vet V2	Lateks (Hev b8), kereviz (Api g4), fıstık (Ara h5) Soya (Gly m3), Patates	Profilin
Patojen ilişkili Protein grup 2	Lateks (Hev b2) Muz, kivi	B 1,3 glukonaz
Patojen ilişkili Protein grup 3	Lateks (Hev b6,02) Avakado (Pers a1)	Kitinaz Endokitinaz
Patojen ilişkili Protein grup 5	Elma (Mal d2) Kiraz (Pru av2)	Thaumatococcus homologu Thaumatococcus

2.5. İmmünolojik mekanizmalar

2.5.1. İmmüntolerans ve mukozal bariyerler

Besinler vücudun karşılaştığı en büyük antijenik yükü oluştursa da barsak ile ilişkili lenfoid doku (GALT) zararsız besinlerle patojenik organizmaları ayırt eder. Gastrointestinal mukozal bariyer fizyolojik ve immünolojik bariyerlerden oluşur (Tablo 2). Fizyolojik bariyer; sindirilmiş antijenlerin gastrik asit ve pepsinler,

pankreatik enzimler, intestinal enzimler ve intestinal epitelyal hücre lizozom aktivitesi ile sindirimi ve intestinal mukus (glikokaliks), intestinal mikrovillus membran yapısı ve intestinal peristaltizm yoluyla içeriye girmesinin engellenmesi sonucu oluşmaktadır. İmmunolojik bariyer ise barsak lümeninde bulunan antijen özgün salgısal immunoglobulin A, serumda bulunan antijen özgün IgA ve IgG ile retiküloendotelyal sistem tarafından oluşturulur. Küçük bebeklerde işlevsel bariyerler olgunlaşmamıştır. Yaşamı ilk aylarında mide asiditesi yüksektir. Barsak enzimleri ve proteolitik aktivitesi yaklaşık iki yaşında olgun düzeye ulaşmaktadır. Yine küçük çocuklarda immünolojik bariyerler olgunlaşmamıştır çünkü hayatın ilk yıllarında salgısal IgA üretimi yetersizdir. Tüm bunlar da besin antijenlerinin içeriye girmesinde artışa izin verir. Dolayısı ile besin aşırı duyarlılık reaksiyonları sıklıkla bu yaşta gelişir (22).

Normalde alınan besinlere karşı immün tolerans gelişir. Edinilmiş immünolojik tolerans, çevresel ajanlara karşı T helper tip 1 lenfositler aracılı oluşan adaptif bir mekanizmadır. T hücre anerjisi, T hücre delesyonu ve T düzenleyici hücrelerin uyarılması ile her yemekte sistemik dolaşıma giren antijenik proteinin ihmal edilmesini sağlar. Ancak atopik bireyde, bu mekanizma bozulmuştur.

Bir çok çalışmada anne sütü alımının oral tolerans gelişimine katkıda bulunduğu ve besin alerjilerinden koruyucu özelliğinin bulunduğu açıklanmıştır (27). Anne sütüne ait olası koruyucu faktörler şunlardır; anne sütü alan bebek yabancı proteinlere daha az maruz kalmaktadır, anne sütünde bulunan salgısal IgA yabancı protein ve patojenlere karşı koruyucudur ve anne sütü, barsak matürasyonunu hızlandıran faktörler içermektedir (28).

Tablo 2. Besin antijenlerine karşı GIS bariyeri

İmmunolojik bariyerler	Fizyolojik bariyerler
A. Antijen penetrasyon blokajı -Barsak lümenindeki antijen spesifik IgA	A. Antijen parçalanması -Gastrik asit ve pepsinler -Pankreatik enzimler
B. Gastrointestinal sisteme penetre olan antijenin temizlenmesi -Serum antijen spesifik IgA ve IgG -Retiküloendotelyal sistem	-İntestinal enzimler -İntestinal epitelyal hücre -lizozomal aktivite B. Antijen penetrasyonunun blokajı -İntestinal mukus artışı -İntestinal mukus membran bütünlüğü -İntestinal peristaltizm

2.5.2. İgE aracılıklı reaksiyonlar

İgE aracılı alerjik reaksiyonların mekanizması daha iyi anlaşılmış ve non-İgE aracılı alerjilere göre nispeten tanısı daha kolaydır. Belirtiler, alerjene maruziyetten sonra dakikalar veya saatler içerisinde gelişmektedir (29).

İgE aracılı reaksiyonlar iki aşamada gerçekleşir. İlk olarak antijenle karşılaşan immün sistem antikor üretir. Bu antikorlar mast hücreleri ve bazofilin yüzeyinde yüksek bağlantılı FcεRI reseptörlerine ve makrofaj, monosit, lenfosit ve trombositlerin üzerindeki düşük bağlantılı FcεRII (CD23) reseptörlerine bağlanır. Daha sonra alerjen mukozal bariyeri aşır bu hücrelerin yüzeyine bağlı İgE'lere bağlandığında hızlı bir şekilde mediatörlerin salınımına neden olur. Bu şekilde farklı organlarda hızlı belirtiler ortaya çıkar. Deride ürtiker ve anjiyoödem, solunum yollarında astım, hışıltı, larengeal ödem, stridor, gastrointestinal sistemde ani başlayan diyare, kusma, oral alerji sendromu ve ağrı, kardiyovasküler sistemde anaflaktik şoka neden olabilir (30,31). Farklı bireylerde farklı sistemlerin tutulumunun nedeni bilinmemektedir. Aktive olmuş mast hücreleri ayrıca İgE aracılı geç reaksiyonlara neden olan pek çok sitokin yapımından da sorumludur. İlk 4-8 saatte öncelikle nötrofiller ve eozinofiller yangı bölgesine gider. Bunlardan salınan platelet aktive edici faktör, peroksidaz, eozinofilik major basic protein ve eozinofilik katyonik protein gibi mediatörleri salgırlar. Bundan sonraki 24-48 saat içerisinde lenfositler ve monositler yangı bölgesine göç eder ve kronik enflamatuvar süreci başlatırlar (32).

2.5.3. Non-İgE aracılı reaksiyonlar

Süt çocuklarında daha çok olmak üzere erişkinlerde de besine karşı reaksiyon olmasına rağmen serum İgE düzeyleri normal saptanmakta ve spesifik İgE yüksekliği saptanmamaktadır (33,34).

Non-İgE aracılı immün reaksiyonun mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Tanımlanan pek çok mekanizmadan biri T helper 1 aracılı reaksiyon gelişmektedir. Burada oluşan immün kompleksler kompleman sistemi aktive eder. Kompleman aktivasyon ürünleri çeşitli mediatörlerin salınımına (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF-α) neden olur. Bu mediatörler eozinofil, mastosit, bazofil ve makrofajları uyarır. Aktive olmuş makrofajlar PAF ve lökotrienler gibi vazoaktif mediatörlerin ve sitokinlerin salınımıyla hücre hasarına neden olur. Bu

sürece epitel hücreleri de katkıda bulunur, çeşitli sitokin (IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, GM-CSF) ve kemokinler (RANTES, MCP-3, MCP-4 ve eotaksin) salınımıyla dokuda kronik yangıya ve besin alerjisi klinik bulgularına neden olur. Bu immün süreç barsak epitelinde gerçekleştiğinde, epitelde hiperpermeabiliteye ve olası daha çok antijene maruziyete neden olur. TNF- α salgı şeklinin, cilt ve GİS bulguları gösteren inek sütü alerjili çocuklarda farklı olduğu ve oral yükleme testi yapıldığında relaps açısından tahmin edici olduğu gösterilmiştir (35).

2.6. Besin alerjilerinde klinik tablolar

Besin alerjilerinin klinikte ortaya çıkışları World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cows Milk Allergy (DRACMA) kılavuzlarına göre anlatılacaktır. Burada öncelikle İgE aracılı, ‘mixt’ ve Non-İgE aracılıklı ayrımı yapıp daha sonra tutulan sistemlere göre ayırım yapılacaktır (Tablo 3) . Tezin konusu olan besin-protein ilişkili alerjik proktokolit ise ayrıntılı bir ana başlık olarak ele alınacaktır.

Tablo 3. Besin alerjileri

İgE Aracılı Klinik Tablolar	
I.	IgE aracılı sitemik reaksiyon (anaflaksi) A. Ani başlangıçlı reaksiyonlar B. Geç başlangıçlı reaksiyonlar
II.	IgE aracılı gastrointestinal alerjiler A. Oral alerji sendromu B. Ani başlangıçlı gastrointestinal alerji
III.	IgE aracılı solunum sistemi reaksiyonları A. Besin tüketimi sonrası gelişen astım/rinit B. Besin inhalasyonu sonrası gelişen astım/rinit(mesleksel astım)
IV.	IgE aracılı cilt reaksiyonları A. Ani başlangıçlı reaksiyonlar 1. Akut ürtiker ve anjiyoödem 2. Kontakt ürtikeri B. Geç başlangıçlı reaksiyonlar Atopik dermatit
Mikst ve Non-IgE Aracılı Klinik Tablolar	
I.	Atopik dermatit A. Ani başlangıçlı B. Geç başlangıçlı
II.	Non-IgE aracılı gastrointestinal reaksiyonlar A. Gastroözefageal reflü hastalığı B. Kriko-faringeal astım C. Pilor stenozu D. Alerjik eozinofilik özefajit E. Besin protein ilişkili enteropati (BPE) F. Kabızlık G. Kolik H. Besin protein ilişkili enterokolit sendromu (BPIES) İ. Besin protein ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP)
III.	Non-IgE aracılı solunum sistemi reaksiyonları A. Heiner sendromu

2.6.1. İgE aracılı sistemik reaksiyon, anafaksi

Tüm klinik tablolar arasında en ciddi ve tehlikeli olan besin anafaksisidir. Besin tüketimini izleyen dakikalar içerisinde hastada ciddi klinik belirtiler ortaya çıkar. Ani başlayan cilt ve/veya mukoza belirtilerine eşlik eden en az bir solunum sistemi belirtisi (dispne, bronkospazm, stridor, hipoksemi gibi), kan basıncında düşme, organ yetmezliği bulguları (hipotoni, senkop gibi), gastrointestinal sistem bulguları (kusma, karın ağrısı gibi) ve şok anafaksinin tanısal kriterleridir (36). Bu belirtiler neredeyse her zaman dakikalar veya ilk 2 saat içinde başlar (37).

Çocuklarda anafaksiye neden olan en sık üç gıda sırası ile inek sütü (% 28,4), yumurta beyazı (% 13,6) veyer fıstığı (% 6,2) olarak saptanmıştır (38).

2.6.2. İgE aracılı gastrointestinal reaksiyonlar

2.6.2.1. Oral alerji sendromu

Oral alerji sendromu, diğer adı ile polen-gıda ilişkili sendrom, taze sebze veya meyve yenmesi ile orofarenkste lokal İgE aracılıklı mast hücre aktivasyonuna bağlı kısa süreli dudak, dil, damak ve boğazda kaşıntı hissi, yanma ve anjiyoödem olmasıyla karakterizedir ve erişkinlerde iyi tanımlanmıştır. Nadiren kulak kaşıntısı, boğaz ağrısı ve şişlik görülebilir (39,40). Ancak çocuklarda daha çok dudak şişmesi şeklinde görülmektedir ve sıklıkla oral besin yükleme testi sırasında bildirilmiştir (41).

2.6.2.2. Ani başlangıçlı gastrointestinal alerji

Ani gelişen gastrointestinal aşırı duyarlılık reaksiyonları İgE bağımlıdır ve gastrointestinal sistem bulguları yanında deri ve akciğer semptomları da eşlik edebilir (22).

İnek sütü tüketimi sonrası ani başlangıçlı kusma çocuklarda tanımlanmıştır. Bu izole bir durum olabilmekle birlikte anafaktik bir reaksiyonun bir parçası da olabilir. Diyare genellikle geç başlar ancak ani başlangıçlı vakalar da bildirilmiştir (42).

En sık sorumlu besinler; inek sütü, soya, yumurta akı, yerfıstığı, kabuklu deniz ürünleri ve tahıllardır. Hızlı düzelme ve iştahın kısa sürede yerine gelmesi

genellikle daha uzun süren besin zehirlenmelerinden ve enfeksiyonlardan ayrımında önemlidir (28).

2.6.3. İgE aracılı solunum sistemi reaksiyonları

2.6.3.1. Besin alımı ile ortaya çıkan astım ve alerjik rinit

Besin alımı ile meydana gelen astım, çocuklarda, ergen ve erişkinlere göre daha sık görülmektedir. Özellikle atopik dermatit varlığında daha da sıktır. Besine bağlı tek başına astım veya rinit sık görülen bir tablo değildir. Ancak yapılan çalışmalarda çocuk göğüs hastalıkları kliniğine başvuran astımlı çocukların % 6-8,5 gibi bir oranında besin ile şiddetlenen belirtiler saptanmıştır (43-45). Besin alerjisi olan hastaların tolerans geliştirme yaşında, astım varlığının prognostik bir faktör olduğu bazı çalışmalarda söylenmiştir (46). Yine besine karşı gelişen izole rinokonjunktivit nadir olarak görülmektedir.

2.6.3.2. Besin solunması ile ortaya çıkan astım ve rinit

Bu durum daha çok mesleksi bir hastalık olarak nadiren bildirilmiştir. Kazein içeren dermatolojik pudraları sıklıkla kullanan sağlık çalışanlarında bildirilmiştir (47).

Ayrıca kaynatılmakta olan sütün buharının inhalasyonu ile ciddi solunum reaksiyonu gösteren çocuk vakalar da bildirilmiştir (48,49).

2.6.4. İgE aracılı cilt reaksiyonları

2.6.4.1. Akut ürtiker ve anjiyoödem

Ürtiker ve anjiyoödem en sık görülen ciltle ilişkili besin reaksiyonlarıdır ancak sıklığı bilinmemektedir. Ürtiker, dermiste damar genişlemesine bağlı olarak ortaya çıkan; kaşıntılı, basmakla solan, eritematöz ve deriden kabarık deri lezyonlarıdır. Anjiyoödem ise cilt altı dokusunda ortaya çıkar ve sıklıkla yüzü, dili, ekstremiteleri ve genital organları tutar. Besin tüketiminden dakikalar sonra ortaya çıkar ve neden olan en sık besinler sırası ile yumurta, süt, yer fıstığı ve fındıktır (50). Çok nadiren inhalasyon veya direkt cilt teması ile olan vakalar bildirilmiştir (49,51). Kronik ürtikerde isebelirtiler altı haftadan uzun sürer. Besin ve besin katkı maddeleri nadiren kronik ürtikere neden olur.

2.6.4.2. Kontakt (temas)  rtiker

Süt  r nleri ile temastan sonra tahri  edici temas dermatitinden, alerjik temas dermatitine değişken klinik şekillerde ortaya çıkabilir. Sıklıkla pi memi  et, balık, sebze ve meyveler neden olmaktadır (28).

2.6.5. ‘Mixt’ tip cilt reaksiyonları: Atopik dermatit

Atopik dermatit (atopik egzema), genellikle alerjik duyarlılanma ile ilişkili olmak üzere, cildin kronik, tekrarlayan, kaşıntılı, inflamatuvar bir hastalığıdır.  ocuk ve erişkinlerde prevalansı % 1-20 arasında değişmektedir (52). Lezyonlar polimorfik olup akut, subakut ve kronik fazda farklıdır. Akut lezyonlarda sulanma, kabuk, eritemli papuler plaklar üzerinde mikroveziküller vardır. Subakut fazda, deri biraz daha kalın, pullu, eritemli ve yüzeyi soyulmu tur. Kronik faza geçerken deri pullu, daha kalın ve sert, hiperpigmente, yüzeyi soyulmuş ve papuler plaklar  eklinindedir. Çocuklarda lezyonlar daha geniş alanlara yayılırken, erişkinde daha lokalizedir. Süt  ocuklarında yüz, yanaklar, alın, saçlı deri, ekstremitelerin ekstansör yüzleri ve gövdede olan döküntüler daha suludur. Bez bölgesi genellikle sağlamdır. İki ya tan puberteye kadar sürekli kaçınma ile sulanma azalır ancak ‘likenfikasyon’ ve yüzeyel soyulma artar. Antekübital ve popliteal fossa, el, ayak, bilek ve dirsek sıklıkla tutulur. Erişkinlerde genellikle fleksural katlantılarda, yüz, el, kol, bacak ve el sırtında likenifiye, eritemli çizgisel plaklar sıktır.

Besin alerjisi olan çocukların en az 1/3’ nde ılımlı ya da ciddi atopik dermatit eşlik eder. Yine besin alerjisi olan çocukların da % 27’sinde egzema ve deri alerjileri saptanmıştır (53,54). Genellikle bebeklik döneminde ba lar. Besine bağlı atopik dermatit, şüpheli besinin alınmasıyla alevlenir ve diyetten çıkarılmasıyla düzelir (55) . Atopik dermatit hastalarında besinle ilişkili alevlenmeler hem İgE aracılı hem de Non-İgE aracılı olmaktadır. Bazı çalışmalarda, besin alerjisi olan hastalarda atopik dermatit hastalığının şiddetli seyrettiği gösterilmiştir. _ Orta şiddette atopik dermatiti olan hastaların % 33’ünde, ağır şiddette atopik dermatiti olan hastaların ise % 93’ nde besin alerjisi saptanmıştır (56,57).

2.6.6. Non-İgE aracılı solunum sistemi reaksiyonları- Heiner sendromu

Heiner sendromu (besin ilişkili kronik pulmoner hastalık), ilk olarak ya ları 6 hafta ile 17 ay arası değişen altı süt çocuğunda tanımlanmıştır. Kronik  ks r k,

tekrarlayan ateş, takipne, hışıltı, ral ve genel durum düşkünlüğü ile seyreden akciğer infiltrasyonu ve ailede inek sütü alerji öyküsü ile karakterizedir (58). Akciğer grafisinde yama tarzında infiltrasyonlar, konsolidasyon, atelektazi, plevral kalınlaşma ve hiler lenfadenopati görülebilir. Çok nadir bir hastalık olmasına rağmen, tedavi edilemeyen, tekrarlayan akciğer yakınmaları olan çocuklarda akılda bulundurulması gerekir. Bu hastalar inek sütü eliminasyonu ile takip edilip, serum bovine spesifik İgE düzeylerine bakılabilir (59).

2.6.7. Non-İgE aracılı gastrointestinal besin alerjileri (Non-İgE GI-BA)

Non-İgE aracılı gastrointestinal besin alerjileri, İgE aracılı besin reaksiyonlarından farklı olarak çoğunlukla subakut ve kronik klinik bulgularla karşımıza çıkmaktadır. Bu grup içerisinde besin protein ilişkili enterokolit sendromu (BPİES), besin protein ilişkili alerjik proktokolit (BPİAP), besin protein ilişkili enteropati (BPE), çölyak hastalığı, inek sütü ilişkili demir eksikliği anemisi sayılmaktadır (5,60,61). Ayrıca bir grup hastada gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH), kolik ve kabızlıkla giden gastrointestinal bulguları da non-ige besin alerjisi ile ilişkilendirilmiştir (62).

Non-İgE aracılı gastrointestinal besin alerjileri benzer klinik bulgulara sahip olmalarına rağmen besinin alımından bulguların ortaya çıkış zamanı ve bulguların ağırlığı gibi özellikleriyle birbirlerinden ayırt edilebilir.

2.6.7.1. Gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH)

Gastroözefageal reflü (GÖR), mide içeriğinin özefagusa kaçmasıyla oluşan fizyolojik bir olaydır. Ancak bazen şiddetli olduğunda süt çocuklarında kusma, öksürük, ağlama ve beslenme reddi gibi belirtilere yol açabilir (63). Gastroözofageal reflüsü olan süt çocuklarının çoğu, tedaviye gerek kalmaksızın bir yaş itibarıyla iyileşir (64). GÖRH ise, GÖR'nün özefajit, özefageal peptik darlık, barrett özefagus, pulmoner hastalık gibi komplikasyonlara neden olduğu durumdur. Besin alerjenlerinin GÖRH'nda rolü uzun süredir tartışılmaktadır. Iacono ve arkadaşları (65) tarafından yapılan çalışmada, GÖRH olan süt çocuklarının % 41'inde belirtilerin, inek sütü ve ürünleri diyetiyle azaldığı ve oral besin yükleme testi ile şiddetlendiği saptanmıştır. İnek sütü ve ürünlerinin gastrik disritmi, gastrik boşalmada gecikme, uzamış gastrik distansiyon ve reflü epizodlarında artışa neden olduğu bildirilmiştir (66,67).

2.6.7.2. Alerjik eozinofilik özefajit

Eozinofilik özefajit, yutma güçlüğü, beslenme reddi dolayısıyla da kilo alamama ve standart antireflü tedaviye yanıtı olmaması ile karakterize özefagusun inflamatuvar bir hastalığıdır (68). Klinik belirtileri arasında postprandial kusma, diyare, nadiren kanlı gaita görülebilir. Daha ağır vakalarda demir eksikliği anemisi ve protein kaybettiren enteropatiye bağlı hipoproteinemi ve ödem görülebilir (69).

Hastalık ilk olarak çocuklarda tanımlanmış olsa da erişkinlerde de sık görüldüğü farkedilmiştir. Tanıda altın standart biyopsidir. Özefagus üst ve alt segmentlerinden alınan biyopside 40x büyütmede her alanda 15'den fazla eozinofil görülmesi ile tanı konur. Süt çocuklarında çoklu besin alerjileriyle ilişkilidir. Patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamış olmakla beraber, aktive T hücreleri ve eozinofillerden salınan proinflamatuvar mediyatörler suçlanmaktadır. Tedavide hipoalerjen diyetten ve steroid tedavisinden fayda görülür (67,70).

2.6.7.3. İnfantil kolik

İnfantil kolik, yaşamın ilk haftalarında başlayan, açıklanamayan ve yatıştırılamayan ağlama krizleriyle karakterizedir. Üç haftadır devam eden, haftada 3 günden fazla, günde 3 saatten fazla süren irritabilite, huzursuzluk ve ağlama nöbetleri olarak tanımlanmıştır (71). İnfantil kolik yaşamın ilk ayındaki bebeklerin % 9 ile % 19 'unu etkilediği bildirilmiştir (72).

İntestinal immatürite, muhtemel bir otonomik dengesizliğe bağlı artmış motilite, fekal mikrobiyota farklılıkları, yanlış beslenme teknikleri gibi nedenlere bağlanmıştır (73). Besin alerjenlerinin infantil kolikte rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak yapılan sistematik derlemelerde hipoalerjen hidrolize mamalarla, soya bazlı mamalarla beslenme veya anne sütü alan bebeklerde annenin inek sütü eliminasyon diyeti yapmasıyla klinik belirtilerde azalma olduğu gösterilmiştir (74-77). Ancak bu çalışmaların metodları tartışmalıdır. İnfantil kolik olgularının çoğu üç ay civarı kendiliğinden düzelmekte olduğu bilinmektedir ve bu çalışmalarda besin eliminasyonuna yanıt da yine üç ay civarı değerlendirilmiş olup hastalığın doğal seyriyle mi besin eliminasyonu ile düzeldiği tartışmalıdır (78).

2.6.7.4. Kabızlık

Kronik kabızlık, sekiz haftadan uzun süren, seyrek, sert ve topaklaşmış dışkılamadır. Çoğunlukla dışkı kaçırma, dışkı tutma davranışı ve ağrılı dışkılama ile birlikte (79).

Kabızlık, çocukların % 30'undan fazlasını etikelemekte olup, pediatri poliklinik başvurularının neredeyse % 3-5'i kabızlık şikayetiyle olmaktadır (80). Kabızlığın en başta gelen nedeni beslenmedir. Lif yoksunu işlenmiş gıdaların çok tüketilmesi kabızlığa neden olmaktadır (81-83). İnek sütünün kabızlıktaki rolü tartışmalıdır. Ancak genellikle anne sütü ile beslenen bebeklerde inek sütü bazlı mamalarla beslenmeye geçildiğinde ılımlı kabızlık bildirilmiştir (84). İnek sütü ve ürünlerinden fakir beslenmenin kabızlığı azalttığına dair birkaç ileriye dönük klinik çalışma mevcut olup, bu çalışmalarda diyetle fayda görme oranı % 28'den % 78'e gibi geniş bir aralıktadır. Kronik kabızlığı olup inek sütü eliminasyon diyeti uygulanan ve bundan fayda gören hastaların çoğunda atopik öykü eşlik etmektedir (85,86).

2.6.7.5. Besin protein ilişkili enteropati (BPE)

BPE, daha çok kronik diyare ile seyreder. Kronik BPİES den farklı olarak bu kronik ishal metabolik bozukluklara veya ciddi dehidratasyona neden olmaz.

BPE'ye en sık neden olan besinler sırasıyla inek sütü, yumurta, soya olarak belirlenmiştir (87,88).

Hastaların endoskopik incelemelerinde bulgular çölyak hastalığına benzemektedir, özellikle villus yapısında hasar izlenmektedir (89). Bu hasardan T-helper 2 lenfositler ve eozinofiller sorumlu gösterilmiştir (90). Mukozada lokal İgE artışı saptanmakta iken sistemik besin spİgE düzeyleri normal saptanmıştır (91). Anlamlı bulguları nedeniyle diğer non-İgE gastrointestinal besin alerjilerinde önerilmezken, BPE de tanının mutlaka biyopsi ile desteklenmesi önerilmektedir.

2.6.7.6. Besin Proteini ilişkili Enterokolit Sendromu (BPİES)

BPİES genellikle süt çocuklarında, tekrarlayan, ısrarlı kusma ve diyare ile başlamaktadır. Bu belirtilerle süt çocuklarında ciddi dehidratasyon ve letarjiye neden olabilmektedir (92). Akut BPİES kliniği, süt çocuğu ve küçük çocuklarda sorumlu gıdanın tüketilmesinden yaklaşık 1-3 saat içerisinde fişkirir tarzda kusma ile başlayıp

2-10 saat içerisinde kanlı veya mukuslu ishal ile devam etmektedir. Bu akut hastalık durumunda çocuk soluk, düşkün ve letarjik görünmektedir. Hatta bazı hastalarda hipotansiyon ve hipovolemik şok bildirilmiştir (93). İnfantil kronik BPİES ise daha çok hayatın ilk günlerinde inek sütü veya soya bazlı formüla mama ile beslenen bebeklerde intermittan kusma ve kronik ishal ile seyretmektedir. Bu bebeklerde letarji, metabolik asidoz, hipoalbuminemi, kilo kaybı ve ciddi dehidratasyon saptanmış olup sıklıkla nekrozitan enterokolit ve sepsis tanılarıyla karıştırılmaktadır (94,95). BPİES'e neden olan besinler, inek sütü ve soya olarak bulunmuştur. Hastaların % 60'ı bunlardan sadece birine duyarlı iken % 40'ı her ikisine de duyarlı bulunmuştur. Nadiren pirinç, yulaf, yumurta beyazı, tavuk, hindi, bezelye ve yer fıstığı nedeni BPİES olguları tanımlanmıştır (96-98).

2.7. Besin protein ilişkili allerjik proktokolit (BPİAP)

2.7.1. BPİAP-genel bilgiler

Besin-proteini ilişkili allerjik proktokolit (BPİAP), ilk olarak Lake ve ark. (6) tarafından 1982 yılında yaşamın ilk bir ayında anne sütü ile beslenmekte iken rektal kanama ile başvuran altı vakada tanımlanmıştır. Yıllar içerisinde bu olgulara farklı isimler takılmıştır: allerjik kolit, besin ilişkili proktit, eozinofilik proktit, anne sütü ilişkili proktokolit, vs.

İlk zamanlarda, anne sütü ile beslenen bebeklerde tanımlanan bu durum daha sonraları inek sütü veya soya bazlı formula mama veya nadiren kısmi hidrolize formula mama alan bebeklerde de bildirilmiştir. Hastaların % 60'ı anne sütü ile beslenirken, annenin inek sütü ve ürünlerini, soya veya yumurta tüketmesi ile belirtiler ortaya çıkmıştır. Standart formüla mamalar ile beslenen bebeklerde ise çoğunlukla inek sütüne reaksiyon gelişirken, küçük bir kısmında soyaya karşı da reaksiyon gelişmiştir (6,21). Anne sütüyle beslenirken bulguları ortaya çıkan bebeklerin klinik başlangıçları daha ileri aylarda olup, histolojik bulguları da daha hafif bulunmuştur (6,20,99).

BPİAP, tipik olarak hayatın ilk aylarında başlayan rektal kanama ile karakterizedir. Bir yaşın altındaki bebeklerde kolit nedenlerinin başında gelmektedir (60,100,101). Bu hastaların tipik özelliği iyi görünümlü olmaları ve klasik enterokolit olgularından daha iyi bir seyir izlemeleridir.

Belirtiler genellikle yaşamın 2-8 haftasında ortaya çıkmaktadır. Ancak ilk haftada belirtileri başlayan vakalar da bildirilmiştir (102). Belirtilerin başlangıcı, reaksiyona neden olan besinin alımından kısa bir süre sonra (12 saatten kısa) olabilir. Ancak çoğu vakada bu başlangıcı daha uzun sürmektedir.

Bu hastalarda kanlı dışkılamaya sıklıkla mukuslu dışkı da eşlik etmektedir. Hastaların dışkıları genellikle kan ile bulaşmış normal veya yumuşak kıvamdadır. Hafif şiddette ishal ve barsak hareketlerinde artış veya kolik eşlik edebilir. Ancak hastaların kilo alımı ve büyümesi normaldir. Fizik incelemede belirgin karın şişkinliği veya başka bir patolojik bulgu saptanmaz. BPIAP tanısı ile takip edilen hastalarda ılımlı bir anemi veya ılımlı hipalbuminemi gelişebilir. Bazı hastalarda serum İgE düzeylerinde yükseklik saptanmıştır. Hastaların yaklaşık %30'unda gaz, % 27'sinde aralıklı kusma, % 20'sinde karın ağrısı ve % 27'sinde dışkılama zorluğu görülebilir (103).

Anne sütü ile beslenen bebeklerde bulgular çoğunlukla anne diyetinden inek sütü ve ürünlerinin çıkarılmasıyla gerilemektedir. Annenin diyet yapmasına rağmen devam eden bulgular varlığında diğer olası alerjen gıdaların diyetten çıkarılması ile düzelme sağlanabilmektedir. Ancak bazı vakalarda bulgular devam etmektedir. Bunun nedeni tespit edilemeyen gıda alerjenleri veya bebeğin insan süt proteinlerine karşı reaksiyon vermesi olabilir. Bu durumlarda amino asit bazlı mamalardan fayda görülmektedir(103).

Non-İgE aracılı gastrointestinal besin alerjileri, benzer klinik bulgulara sahip olmalarına rağmen besinin alımından bulguların ortaya çıkış zamanı ve bulguların ağırlığı gibi özellikleriyle birbirlerinden ayırtedilebilir. Genel klinik özellikleri ile karşılaştırması aşağıdaki tabloda verilmiştir (tablo 4).

Tablo 4. Non-İgE Gİ-BA karşılaştırması

	BPIES	BPIAP	BPE
Semptomların başlangıç yaşı	Antijene maruz kalma yaşıyla ilişkili; genellikle 1 gün ile 1 yaş arası değişken; katı gıdalarla ilişkili daha geç olabilir, örneğin tavuk, yumurta ve deniz ürünleri	Hayatın ilk günleriyle 6 ay arası, sıklıkla 1-4 haftalar arasında; inek sütü, yumurta ve buğdaya daha geç başlangıçlı daha büyük vakalar bildirilmiştir	Antijene maruz kalınan yaş ile ilişkili; 2 yaşında üzerinde inek sütü ve soya ile ilişkili bildirilmiştir
Neden olan besinler			
En sık	İnek sütü, soya, pirinç, yulaf, yumurta	İnek sütü, soya	İnek sütü, soya
daha az sıklıkta	Çok sayıda farklı gıda bildirilmiştir	Buğday, yumurta	Buğday, yumurta
≥2 gıdaya karşı reaksiyon	35%den fazla; ABD’de 40% hem inek sütü hem soya bildirilmiş	20% den fazlası inek sütü ile birlikte farklı gıdalara karşı	Nadir
IgE pozitifliği	35%den fazla, özellikle de inek sütü nedenli BPIES’da	İnfanlarda nadir bildirilmiş; daha büyük çocuklarda 19%dan fazla bildirilmiş	Yok
Semptomların başlangıcında beslenme şekli	Formüla veya anne sütü	Anne sütü veya inek sütü bazlı/soya bazlı formüla	İnek sütü veya soya bazlı formüla
Atopi öyküsü	Değişken	Değişken	Değişken
Ailede atopi öyküsü	40% - 70%	25%’ten fazla	Bilinmiyor
Kişisel atopi öyküsü	30%’den fazla	20%’ den fazla	22%
Semptomlar			
Kusma	İsrarlı ve tekrarlayıcı	Az	Aralıklı
İshal	Ciddi	Hafif	Orta
Kanlı dışkılama	Ciddi kronik FPIES vakalarında	Belirgin	Nadir
Ödem	Ciddi kronik FPIES vakalarında	Hafif/nadir	Orta
Şok	15%	Yok	Yok
Gelişim geriliği	Orta-ciddi	Yok	Orta
Hipotermi	Var (<25%)	Yok	Yok
Laboraturar bulguları			
Anemi	Orta	Hafif/nadir	Orta
Hipoalbuminemi	Akut	Hafif/nadir	Orta
Methemoglobinemi	Nadir	Yok	Yok
Asidemi	Nadir	Yok	Yok
Malabsorpsiyon	Yok	Yok	Var
Nötrofil hakimiyetinde lökositoz	Belirgin	Yok	Yok
Trombositoz	Orta	İlımlı	Yok
Alerji testleri			
Cilt prick testi	4% - 30% pozitif	Negatif	Negatif

	BPIES	BPIAP	BPE
Serum spesifik İgE düzeyleri	4% - 30% pozitif	Negatif	Negatif
Total IgE	Normal veya artmış	Normal veya artmış	Normal
Eozinofili	Yok	Nadir	Yok
Kronik semptomlu vakaların biyopsi bulguları			
Villöz atrofi	Yama tarzı, değişken	Yok	Değişken
kolit	Belirgin, rektal ülserler	Fokal	Yok
Mukozal erozyon	Nadir	Nadir, lineer	Yok
Lenfonodüler hiperplazi	Yok	Sık	Duodenum ve kolonda
Eozinofil	Belirgin, kript abseleri	Belirgin, kript abseleri; lamina propriada 10 büyük büyütmede >60 eozinofil şiddetle düşüdür	Az sayıda
Besin yükleme testi	1-3 saat içinde kusma, letarji, solukluk, 5-8 saat içinde ishal. Hastanede yapılması önerilir	12 saat ile günler içerisinde gözle görülür kanlı dışkılama. Hastane dışında yapılabilir Genellikle gereksiz	40-72 saat içerisinde kusma ve/veya ishal. Genellikle gereksiz
Tedavi	Besin eliminasyonu; akut BPIES’unda bulgular saatler içinde gerilerken kronik BPIES’unda 3-10 gün sürebilir. 80% hidrolize mamalara yanıt verir; soya bazlı formülal gözetim altında denenebilir; yeniden besin verilmesi 12-24. ayda	Besin eliminasyonu anne diyetinden veya hipoallerjen formüla, 10% vaka aminoasit bazlı formula gerekebilir; yeniden besin verilmesi 12. ayda	Besin eliminasyonu, semptomlar 1-3 haftada geriler, yeniden besin verilmesi ve biyopsi tekrarı 1-2. yaşta
Doğal gidişat	Popülasyonlarda değişken, inek sütü 3-5 yaş arasında düzelme eğiliminde; pirinç 50% 5 yaşında düzelme eğiliminde	Çoğunlukla 1 yaş civarı düzelmekte	Çoğunlukla 24-36 aylarda düzelmekte
Besinin tekrar diyetle alınması	Hastane şartlarında gözetim altında besin yükleme testi önerilir	Evde, kademeli artırma önerilir	Evde, kademeli artırma önerilir
Patofizyoloji			
T-hücre cevabı	sonuçsuz	Bilinmiyor	Artmış intestinal intraepitelyal baskılayıcı/sitotoksik CD8+ T hücre oranı
B-hücre cevabı	Yok	Bilinmiyor	Yok
Sitokin dengesizliği	Azalmış TGF- β , artmış TNF- α ve IFN- γ	Bilinmiyor	Jejunal biyopsilerde artmış IFN- γ ve IL-4 seviyeleri

2.7.2. BPİAP-tanı

BPİAP tanısında ilk aşama, çocuklarda görülen diğer rektal kanama nedenlerinin dışlanmasıyla başlamaktadır (Tablo 5). Ayırıcı tanı yapıp diğer patolojiler dışlandıktan sonraki aşama ise klinisyenin aklına besin alerjisi olasılığının gelmesiyle başlar. Belirti paterninin klinisyen tarafından iyi bilinmesi tanıda kolaylık sağlar.

Ancak, tanısız test yokluğu sıklıkla tanıda gecikmelere neden olur (94). Non-İgE besin alerjileri arasında klinik benzerlikler yine tanıda güçlükler neden olmaktadır. Bu durumu kolaylaştırmak için Non-İgE besin alerjileri ayırımında tanısız kriterler oluşturulmuştur (Tablo 6) (62).

Tablo 5. Çocuklarda rektal kanamada ayırıcı tanılar

Ciddi kanama	Nekrozitan enterokolit Sepsis Hirschsprung hastalığı İntusepsiyon Volvulus BPİES
İlımlı/hafif kanama	Anal fissür Perianal dermatit Gastrointestinal enfeksiyonlar Koagülasyon bozuklukları K vitamini eksikliği BPİAP

Tablo 6. Non-IgE gastrointestinal besin alerjilerinde tanı kriterleri

BPIES	BPIAP	BPE
1.Semptom başlangıcında 2 yaşından küçük olmak(çok sıklıkla ancak zorunlu değil)	1.Sağlıklı görünümde infantta az miktarda kanlı dışkılama	1. Semptom başlangıcında 9 aylıktan küçük olmak
2.Sorumlu gıdaya maruziyet sonrası 2-4 saat içinde gelişen projektil kusma, solukluk, letarji. Bu semptomların saatler içerisinde gerilemesi (genellikle 6 saat). İshal daha az sıklıkta olup 5-10 saate kadar uzayabilir.	2.sorumlu gıdaların diyetten eliminasyonu ile bulguların tekrarlamaması	2.Sorumlu gıdaya maruziyet sonrası kusma ve gelişim geriliği gibi semptomlara neden olması ve bu semptomların başka bir hastalıkla açıklanamaması
3.IgE aracılı reaksiyon düşündüren bulguların olmaması	3.Rektal kanamanın diğer nedenlerinin dışlanması	3.Semptomatik hastada ince barsak biyopsisi ile tanı konfirmasyonu: villöz hasar, krip hiperplazisi ve inflamasyonun gösterilmesi
4.Sorumlu gıdanın diyetten eliminasyonu ile bulguların tekrarlamaması		4.Sorumlu besinin eliminasyonu ile semptomların haftalar içerisinde gerilemesi ve biyopsi bulgularının aylar içerisinde düzelmesi
5.Tipik semptomların sorumlu gıdayı alma sonrası tekrarlaması (2 tipik epizod varlığında besin yükleme testi gerekmez) veya besin yükleme testinde tipik semptomların tekrarlaması		
*Modifiye Powell tanı kriterleri (sopo et al. 2013). Tanımlanmış tanı kriterleri olmamakla birlikte bu kriterler klinisyenler tarafından kullanılan kriterlerdir.		

2.7.3. Besin Proteinlerinin Tanısal ve Tedavi amaçlı Eliminasyonu

BPIAP'te tanının temelini besinin diyetten çıkarılması oluşturmaktadır. Bebek ek gıda alıyorsa bebeğin diyetinden tüm şüpheli gıdalar kesilmelidir. Anne sütü alan bebeklerde annenin diyetinden alerjen gıda kesilmelidir. Anneler diyetlerinden bütün süt ve süt ürünlerini çıkararak emzirmeye devam etmeleri teşvik edilmelidir. Besin protein kaynaklarını elemek için iyi bir diyet danışmanlığı şarttır.

Bebek destek tedavisi veya ilaç alıyorsa bu ürünlerde inek sütü proteini içermemesi gereklidir.

Diyetten çıkarma süresi, bulguların düzelip düzelmediğini belirlemek amacıyla yeterince uzun olmalıdır. İki saat içinde kusma, egzema alevlenmesi, anjoödem gibi erken reaksiyon gösteren hastalarda eliminasyon süresi 3-5 gün arasında olmalıdır. Rektal kanama gibi geç reaksiyonları olan hastalarda süre 1-2 hafta arasında değişmektedir. Büyüme gelişme geriliği, kronik diyare gibi gastrointestinal belirtileri olan hastalarda inek sütü eliminasyonu 2-4 hafta sürmelidir.

Lake ve ark. (6), rektal kanama geçene kadar kazein hidrolizat mamalarla beslenme önermişlerdir. Tipik olarak BPIAP'te belirgin rektal kanama 72-96 saat içerisinde gerilemektedir.

Hastaların % 40'ında hem inek sütü proteinine karşı hem de soya proteinine karşı reaksiyon geliştiğinden soya bazlı mamaların kullanımı önerilmemektedir (104). Çoğu bebek kazein hidrolizat mamaları iyi tolere edebilmektedir, ancak bazı hastalarda amino-asit bazlı formula mama kullanımı gerekmektedir. DRACMA (23) önerilerinde de BPIAP tanılı hastalar için öncelikle anne diyetinden besin eliminasyonu, formüle mama kullanılacakca yoğun hidrolize kazein bazlı formüle kullanımı, eğer yanıt alınamıyorsa aminoasit bazlı formüle kullanımı önerilmiştir. Soya bazlı formülalar BPIAP'te önerilmemektedir.

Diyet yaklaşımı iki türdür. Birinci yaklaşımda, başlangıçta tüm olası alerjenler diyetten uzaklaştırılmakta ve aşamalı olarak eklenerek belirtiler takip edilmektedir. İkinci yaklaşım ise bunun tam tersi olarak, en olası tek alerjenden başlayarak belirtiler kaybolana dek sıra ile diyetten uzaklaştırma yöntemidir. Diyet yöntemi seçimi hastanın klinik ciddiyetine göre değişmektedir (105).

Emzirme akademisinin (106), 2011 yılında yayınladığı klinik protokolde anne sütü ile beslenen BPIAP tanılı bebeklerde öneriler şu şekildedir:

1. Ciddi BPIAP veya BPIES şüphesi olan vakalar: büyüme-gelişme geriliği olan, serum hemoglobin düzeyinde düşüşe neden olan orta-ciddi kanlı dışkılama, protein kaybettiren enteropati eşlik etmesi durumlarında hasta çocuk alerji-immünolojiye sevk edilmeli ve bu esnada mutlaka anneye

besin eliminasyonu diyeti ile birlikte 1000 mg/gün kalsiyum desteği başlanmalı. Eğer hastada ciddi anemi veya hipoalbuminemi gelişıyorsa anne sütü alımı kesilerek amino-asit bazlı formüla mama başlanmalıdır.

2. Hafif-orta BPIAP vakaları: gaitada gizli kan pozitifliği veya az miktarda görünür kanlı dışkılama, kilo alımı ve büyüme-gelişme normal, hemoglobin ve albumin düzeyleri normalse, 2-4 hafta süre ile annede besin eliminasyonuna ve kalsiyum desteğine başlanmalı ve anne sütü ile beslenme desteklenmelidir.
3. Hafif-orta vakalarda eliminasyon sonrası bulgularda gerileme görüldükten sonra şüpheli besin tekrar diyetle alınarak takip edilmelidir. Semptomlar tekrarlar ise tanı kesinleştirilerek eliminasyona en az 6 ay, veya en az 9-12 aylık olana dek devam edilmelidir.
4. Hafif-orta vakalarda, eliminasyon sonrası bulgularda gerileme görülmüyorsa, yumurta, buğday, kuruyemişler, deniz ürünleri gibi o toplumda sıklıkla görülen besin alerjilerine göre eliminasyona devam edilmelidir. Bu sırada hasta yakinen kilo alımı açısından değerlendirilmelidir. Hemoglobin ve serum albumin seviyelerinin de takibi önerilmektedir. Eliminasyona devam edilmesine rağmen bulguları devam eden ancak iyi görünümde olan hastaların annelerine pankreatik enzim başlanması önerilir. Eğer hastada bulgularla birlikte büyümede gerileme, serum hemoglobin ve albumin düzeylerinde düşüş saptanırsa anne sütü alımının kesilmesi ve hipoalerjenik formüla mama başlanması düşünülür.

2.7.4. Oral Besin Provokasyon Testi (BPT)

Bulguların gerilemesinden sonra yapılacak olan oral besin provokasyon testi (BPT) ile tanı kesinleştirilebilir. BPT hala tanıda altın standarttır. Yanlış pozitif BPIAP tanılarını azaltmak için BPT şiddetle önerilmektedir. Tıbbi harcamaların azaltılması ve aile endişesi nedeniyle yanlış tanıların önüne geçilmelidir (107).

BPIAP olgularında belirtilerde düzelme gördükten 4-8 hafta sonra BPT hastane dışında, alerji günlüğü tutularak yapılabilir.

DRACMA'ye (108) göre oral BPT endikasyonları şunlardır:

1. Akut reaksiyonlardan sonra inek sürü alerjisinin ilk tanısı

2. İnek sütü proteinlerine tolerans derecesinin belirlenmesi
3. İnek sütü alerjisinin klinik olarak takibi
4. Subjektif yakınmaları olan birkaç diyet kısıtlaması olan hastada inek sütü alerjisinin değerlendirilmesi
5. Kronik durumlarda olası akut reaksiyonların dışlanması
6. Çapraz reaksiyon veren besinlerin değerlendirilmesi (sığır eti, süt, keçi sütü gibi)
7. İşlenmiş/ısıtılmış besinlerin tolerans değerlendirilmesinde çalışma/ araştırma amacıyla.

Oral BPT önerilmediği durumlar (109):

1. Yakın zamanda şiddetli sistemik reaksiyon veya anafilaksi öyküsü olması.
2. Beta bloker kullanan veya epinefrin kullanımı kontraendike olan hastalar
3. Mevsimsel alerjisi olan hastalarda mevsim sırasında

Oral BPT üç yolla yapılabilir: 1) Açık besin yükleme testi: Getirilen süttten hem hasta hem de doktor haberdardır. 2) Tek kör besin yükleme testi: Getirilen süttten sadece doktor haberdardır. 3) Çift körlü besin yükleme testi: Getirilen süttten hem hasta hem de doktor bihaberdir.

Oral besin yükleme testi yapılmadan önce hastanın hazırlığı yapılmalıdır. Besin yükleme testini etkileyebilecek olan ilaçlar (antihistaminik gibi) kesilmelidir. Acil yardımın hazır olduğu koşullarda düşük dozdan başlayarak artan dozlarda verilir. Anafilaksi öyküsü olan hastaların tanıları öykü ve laboratuvar testleriyle konulamıyorsa, besin yükleme testleri yoğun bakım şartlarında yapılmalıdır. Non-IgE reaksiyonlarda yeni besinlerle denemeler arasında en az 3-5 gün olmalıdır. Provokasyon esnasında semptomları beliren hastaların şikayetleri gerilemeden, verilen ilaçların etkisi geçmeden bir sonraki provokasyon aşamasına geçilmemelidir. Yapılan klinik değerlendirme ve testlerden sonra besinin tanımlanan yakınmalara yol açıp açmadığı konusunda hala karar verilemediyse, ya da besin toleransının kazanılıp kazanılmadığını belirlemek amacı ile oral yükleme testleri uygulanabilir. Oral BPT reaksiyonun patofizyolojisi konusunda bilgi vermez. Açık provokasyon testleri birçok gıda test edilmesi gerektiği durumlarda tercih edilen, ancak hata payı bulunan testlerdir. Tek kör provokasyon testlerinde hata payı az da olsa bulunmaktadır. Çift kör testler, hekim veya hastaya bağlı hatayı en aza indiren testlerdir, bilimsel

çalışmalarda tercih edilmektedir. Besin alerjisi tanısında altın standart test olarak kabul edilmektedir. Ayrıca gıda katkı maddelerine (boya, koruyucu ve tatlandırıcı maddeler) karşı reaksiyonların değerlendirilmesinde neredeyse tek yöntemdir. Zahmetli, zaman alıcı ve pahalı testler olduğundan seçilmiş olgulara uygulanmalı ve genellikle ilk aşamada açık provokasyon uygulandıktan sonra eğer test pozitif olup şikayetlerin psikojenik olma ihtimali varsa çift kör test gündeme gelmelidir (110,111).

Doğumdan bir yaşına kadar, besin yükleme testi, inek süt proteini içeren standart formula mama ile yapılmalıdır. On iki aylıktan sonra pastörize inek sütü ile test yapılabilir. Oral süt yükleme testi başlangıç dozu, bir reaksiyonu uyatabilecek dozdan daha düşük olmalıdır. On beş dakika ara ile 0,1 cc (3 mg) ile başlanıp 0,3 cc (10 mg), 0,9 cc (30 mg), 3 cc (100 mg), 9,1 cc (300 mg), 30 cc (1000 mg) ve 90 cc (3000 mg) süt verilip sonlandırılır (112). Reaksiyon ortaya çıkmazsa, süte evde en az 2 hafta süreyle her gün en azından 200 ml ile devam edilmelidir. Geç reaksiyonları belgelemek üzere ebeveynlerle telefon ile iletişime geçilmelidir. Sütle yapılan oral yükleme testi testi ilk objektif belirti görüldüğünde sonlandırılır. Bu belirtiler şunlardır: jeneralize ürtiker, eritematoz döküntü, kaşıntı, kusma, karın ağrısı, burun tıkanıklığı, tekrarlayan hapsirik atakları, rinokonjonktivit, stridor, laringospazm, öksürük, hışıltı, davranış değişiklikleri, hipotansiyon (kan basıncında % 20'den fazla azalma), anafilaksi. Test ani gelişen tipik reaksiyonların görülmesiyle kolayca pozitif kabul edilebilirken, negatif kabul edilmesi için uzun bir takip süresince şikayetlerin olmaması gerekir (113).

2.7.5. Spesifik İgE (sp İgE) lm ve Deri Prick Testi (DPT)

Klinik uygulamada, sp IgE lm ve DPT her yaş grubu için yararlı testlerdir. Süt sp IgE varlığı ve/veya inek sütüne karşı pozitif DPT, IgE aracılı immunolojik bir süreç varlığını gösterir (60). Ancak, sp IgE ve DPT tek başına anlamlı değildir. Tıbbi yk ve BPT ile birlikte değerlendirilmelidir. Antikor titresi ne kadar yüksekse ve DPT reaksiyonunun çapı ne kadar büyükse, besin proteinlerine karşı alerji gelişimi riski ve allerjinin devam etme olasılığı o derece yüksektir (114). Gastrointestinal bulguları olan çocuklar, cilt bulguları olan çocuklarla kıyaslandığında negatif sp IgE llme olasılığı daha yüksektir. Negatif sonuç bulunması besin alerjisi olasılığını dışlamaz. Besine spesifik IgE lm RAST (Radialergosorbant test), CAP system

FEIA (Pharmacia & Upjohn Bridgewater, NJ) yöntemleri yapılmaktadır. RAST radyonukleid ile işaretlenmiş antiIgE antikorları kullanılarak sp IgE düzeyini kantitatif olarak değerlendiren bir testtir. Duyarlılığı, özgüllüğü ve negatif tahmin değeri düşüktür. Son dönemlerde yerini belirleyici değeri daha yüksek ve bir 'fluoroenzimeimmunoassay' yöntemi olan CAP sistem FEIA yöntemine bırakmıştır (60). Duyarlılığı DPT'ne benzerdir. Deri prick testi uygulanırken 1:20 veya 1:10 dilüsyonundaki gliserinli besin extreleri, pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak serum fizyolojik uygulanmaktadır (115). Ön kol ya da sırt bölgesinde epidermis bir iğne/lancet yardımıyla delinir. O bölgede oluşan reaksiyon 15-20 dakika sonra ölçülür. Negatif kontrole göre 3 mm'den büyük lezyonlar anlamlı kabul edilmektedir (115). DPT'nin duyarlılığı % 80'den fazla, özgüllüğü % 50 değerindedir. Besin alerjisi olan hastaların ancak yarısında DPT pozitifdir. Birçok sebze ve meyvenin alerjenleri stabil olmadığından ticari extreler yerine taze meyve sebze ile yapılan deri prick testi daha anlamlıdır. 'Prick to prick' şeklinde adlandırılan testte ise taze meyve ve sebzeye batırılan lanset ile epidermise de batırılmakta ve oluşan reaksiyon ölçülmektedir. 'Prick to prick' testinin alerjik bireylerde alerjinin saptanabilmesinde daha anlamlı olduğu kabul edilmektedir (116,117). Çocukluk döneminde cilt hassasiyeti düşük olduğu için alerjisi bulunan hastalarda dahi cilt testleri yalancı negatif olabilmektedir. Buna ek olarak, klinik olarak besin alerjisi gerileyen çocuklara da yapılan deri testinde duyarlılığın devam ettiği görülebilmektedir. Bu durumlarda oral yükleme testi yapılmalıdır (118).

Son yapılan çalışmalarda ise deri prick testi, deri yama testi ve serum İgE düzeylerinin BPİAP tanısında faydasız olduğu bulunmuştur (5,60).

2.7.6. Atopi Patch (Yama) Testi (APT)

APT, dermatolojik alerji alanında son yıllarda üzerinde en çok çalışılan konulardan birisidir. Basitçe, aeroallerjenler ve/veya besinlerle tetiklendiği düşünülen olgularda uygulanan ve 48-72 saat sonra ekzematöz deri lezyonlarının gelişimine dayanarak değerlendirilen bir tanı yöntemidir. APT uygulanan alanlardan yapılan deri biyopsilerinde, uygulanan alerjen ya da alerjenlere özgüllük gösteren T lenfositlerin varlığı ise hücresel düzeydeki yanıtların önemini ortaya koymaktadır. Bir çalışmada atopik dermatitli çocuklarda yama testinin besinlere karşı erken ve geç reaksiyonların gelişme olasılığını ve besin yükleme testine bağlı geç bulguları diğer

testlere göre daha iyi belirlediği gösterilmiştir (119). Besinlerle yapılan APT’de üç ya da dört ana besin kullanılmaktadır. Bunlar; inek sütü, yumurta, buğday unu ve bazı çalışmalarda panele eklenen soya sütüdür. Birer damla (50 µl) süt, çırpılmış yumurta, soya sütü ve 10 ml suda çözünmüş 1 gr un, filtre kağıdına emdirilip, yapışkan bantlar üzerine yerleştirilmiş 12 mm çaplı alüminyum bölmeler içinde (“Finn chamber”) hastaların sırtlarına uygulanır. Klasik olarak cilt üzerinde kalma süresi 48 saattir. Ancak; bazı araştırmacılar, taze besinlerde gelişebilecek çürümenin/bozulmanın yalancı pozitif sonuçlara yol açabileceğini belirterek, 24 saatlik ciltte kalma süresi önermektedirler (118). Değerlendirme 48 ve 72. saatlerde yapılmaktadır.

2.7.7. Endoskopi/Biyopsi

Başka tanı testleri ile açıklanamamış inatçı gastrointestinal bulgular, demir eksikliği veya gelişme geriliği olan çocuklara üst/alt endoskopi uygulanması uygundur.

BPİAP patolojisi hakkında yeterli çalışma olmadığından endoskopik bulgular açısından bilginiz sınırlıdır. Hastalığın iyi seyri, hasta çocukların büyüme-gelişmelerin çoğunlukla normal olması nedeniyle çoğu hastaya endoskopik inceleme yapılmamaktadır. FPİAP özellikle rektosigmoid kolonu etkilemektedir. Az sayıda vakaya yapılan alt gastrointestinal sistem endoskopik girişimlerde fokal eritem ve lenfoid nodüler hiperplazi saptanmıştır (99,101,120). Bu hastalarda her alanda on adet üzerinde eozinofili ve intraepitelyal CD8 lenfosit artışı saptayan çalışmalar mevcuttur (121).

2.7.8. BPİAP-doğal seyir

BPİAP tanısı ile izlenen bebeklerde 1 ile 3 yaş arasında tolerans gelişmektedir. Vakaların çoğu 1 yaşından itibaren klinik tolerans geliştirmektedir(122). Oral BPT genellikle her 12-18 ayda bir tolerans gelişimini değerlendirmek açısından önerilmektedir (61). Ancak BPT zamanlaması hastanın öyküsüne, spesifik İgE pozitifliğine ve sosyokültürel nedenlere göre değişebilmekte ve klinisyenin zamanlamaya karar vermesi daha uygun görülmektedir.

Uzun dönem prognoz yüz güldürücüdür. On yıldan uzun süre izlenen hastalarda inflamatuvar barsak hastalığı geliştiğine dair hiçbir kanıt bulunmamaktadır(99,123).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların seçimi ve kayıtlar

Bu çalışma Ocak 2013- Ocak 2017 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği bünyesinde Çocuk Gastroenteroloji ve Çocuk Alerji-immünoloji polikliniklerince, besin protein ilişkili alerjik proktokolit tanısı (BPİAP) ile izlenen 276 hastadan çalışma kriterlerini sağlayan 123 hasta ile yapılmıştır.

Çalışmamız, kesitsel ve geriye dönük bir çalışmadır.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. Dahil edilecek hastalar tanı anında 0-2 yaş grubunda olmalıdır
2. Hastaların besin ilişkili gastrointestinal sistem bulguları olmalıdır
3. Hastalar en az 1,5 yaşına dek veya hastalık sonlanana dek takip edilmiş olmalıdır

Çalışmadan çıkarılma kriterleri:

1. Gastrointestinal bulgulara veya kanamaya neden olan diğer hastalıkların saptanması (enfeksiyonlar, anal fissür, kanama bozuklukları, invajinasyon, volvulus, hirschprung hastalığı, nekrozitan enterokolit, inflamatuvar barsak hastalığı)
2. Tanı anında 2 yaş üzerinde olan hastalar

Hastalara ait demografik, klinik özellikler ve laboratuvar testleri hazırlanan anket formuna göre incelenmiştir. Anket formu EK1 de sunulmuştur.

Hastalara ait demografik ve klinik bilgileri içeren ana başlıklar aşağıdaki gibidir;

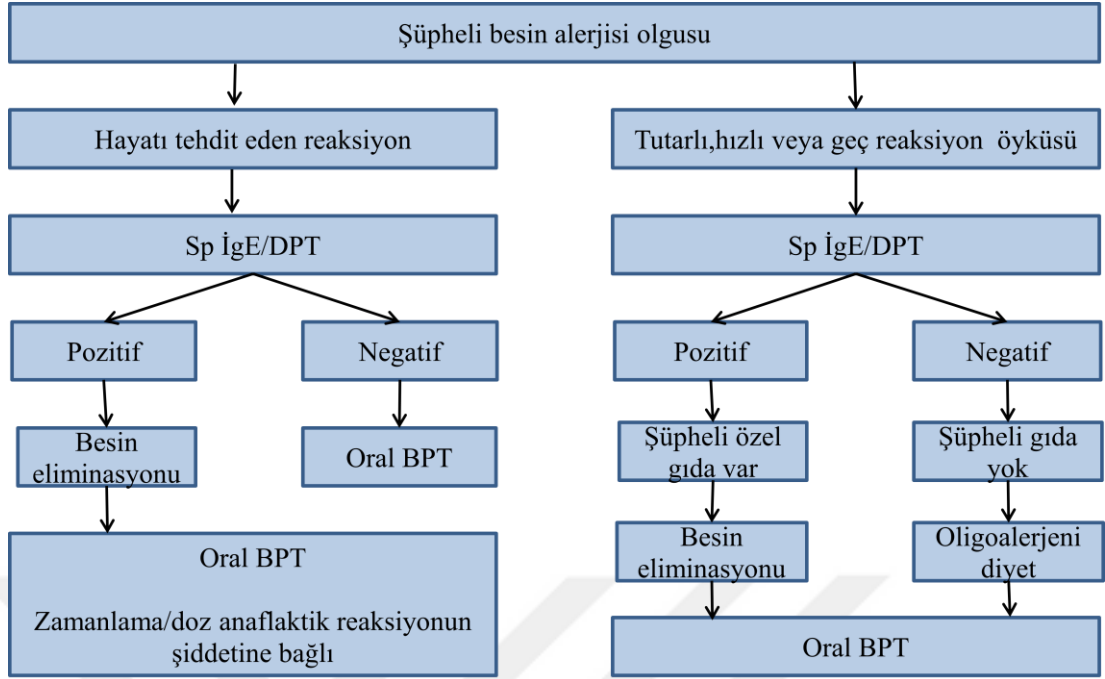
1. Ad-soyad
2. Cinsiyet
3. Tanı yaşı (ay)
4. Semptomların başlangıç yaşı (ay)
5. Başvuru yakınmaları
6. Başvuru anında beslenme şekli
7. Beslenme öyküsü: anne sütü alım süresi(ay) ve ek gıda başlama yaşı(hafta)

8. Özgeçmiş: yenidoğan döneminde antibiyotik kullanım öyküsü, doğum şekli, doğum kilosu, diğer alerji öyküsü, rotavirüs aşılama öyküsü ve semptomlara etkisi
9. Soygeçmiş: ailede atopi öyküsü, akraba evliliği, annede gebelikte sigara kullanımı ve gebelikte antibiyotik kullanımı
10. Vücut ağırlığı ve yaşa göre ağırlık persentili
11. Laboratuvar: Anemi/eozinofili varlığı, total IgE düzeyi, immünglobulin düzeyleri, C-reaktif protein düzeyi, 1. yaşta kalsiyum/fosfor/alkalen fosfataz düzeyleri
12. Alerji çalışmaları: cilt prick testi, besin sp IgE düzeyleri, atopi patch testi
13. Probiyotik kullanımı ve süresi
14. Besin yükleme testi: bulgular, süreleri
15. Uygulanan besin eliminasyonu: proktokolite ve diğer atopik durumlara neden olduğu saptanan besinler
16. Anne diyetinde kaçak olup olmadığı
17. Diyet sonrası düzelen ilk bulgu ve süresi
18. Proktokolit bulgularının düzeldiği yaş

Hastaların dosya kayıtları ayrıntılı olarak incelenmiş ve not edilmiştir. Poliklinik kayıtlarına ek olarak tolerans değerlendirilmesi zamanında hastalarla telefon görüşmeleri yapılmıştır. (Bunu farklı nasıl söyleriz) bence hiç söylemeyelim zaten sonrasında bahsediyorum.

3.2. Olguların tanısı

Hastaların tanısı EAACI food allergy and anaphylaxis guideline (5) önerilerine göre sistematik olarak değerlendirildi ve BPIAP tanısı konuldu (Şekil 1). Kanlı dışkılama ve/veya mukuslu dışkılama şikayetleri ile kliniğimize başvuran tüm hastalarda öncelikli olarak bu kliniğe neden olabilecek diğer tanılar (enfeksiyonlar, anal fissür, kanama bozuklukları, invajinasyon, volvulus, hirschprung hastalığı, nekrozitan enterokolit, inflamatuvar barsak hastalığı) dışlandı. Fizik bakıda tüm sistemler değerlendirildi, başvuru anında vücut ağırlık persentilleri kaydedildi. Besin alerjisi şüphesi oluştuktan sonra hastaların alerji öyküsü detaylandırıldı.



Şekil 1. Besin alerjisi tanı akış şeması

3.2.1. Besin spesifik İgE ölçümü ve deri prick testi

BPIAP ön tanısı olan hastalarda, duyarlanma durumu serum besin sp İgE düzeyleri ve/veya deri prick testi (DPT) ile değerlendirildi. Özellikle atopik dermatit, tekrarlayan hışıltı gibi ek atopik hastalık düşündüren bulguları olan hastalarda serum spİgE ölçümü ve DPT yapıldı.

DPT, acil müdahale edilebilecek alet ve ekipmanın bulunduğu bir ortamda gerçekleştirildi. Test sırasında adrenalin, antihistaminik ve kortikosteroid hazır bulunduruldu. öncesinde her çocuğun vital bulguları (nabız, solunum sayısı ve kan basıncı) ölçüldü ve fizik muayeneleri yapılarak yazılı olarak kaydedildi. Kliniğe gelen hastaların önkollarına sorumlu besinlerin ticari şekilleri ile deri testleri (Stallargenes SA. Antony France) yapıldı. DPT, inek sütü, soya, yumurta, buğday, balık, susam ve fıstık gibi en sık rastlanan besinler ile prick mikroiğneleme yöntemi ile yapıldı. Ailenin özellikle şüphelendiği, bunlar dışında kalan şüpheli besinler ile prick-to-prick metoduyla yapıldı. Pozitif kontrol olarak histamin (10mg/ml) ve negatif kontrol için serum fizyolojik kullanıldı. Deri reaksiyonları 20 dakika sonra değerlendirildi. 3 mm'nin üzerinde olan karakteristik reaksiyonlar 'pozitif deri prick testi' olarak kabul edildi.

Şüpheli besinlere ait serum spesifik IgE İmmunoCAP kullanılarak çalışıldı.(PHADIA AB,Uppsala, Sweden). Serum spesifik IgE düzeyi 0.10 kU/l'nin üzerinde ise sensitizasyon olduğu kabul edildi.

3.2.2. Deri yama testi

Birer damla (50 µl) süt, çırpılmış yumurta, soya sütü ve 10 ml suda çözünmüş 1 gr un ve negatif kontrol amaçlı serum fizyolojik filtre kağıdına emdirilip, yapışkan bantlar üzerine yerleştirilmiş 12 mm çaplı alüminyum bölmeler içinde ("Finn chamber") hastaların sırtlarına yapıştırıldı. Test yapılan bölge 48. ve 72. saatlerde European Task Force for atopic Dermatitis Consensus Report (124) önerilerine göre değerlendirildi.

3.2.3. Tanısal amaçlı besin eliminasyonu

Anne sütü ile beslenen hastaların annelerinin diyetlerinden, ek gıda alanların da kendi diyetlerinden tanısal olarak besin eliminasyonu yapıldı. Besin eliminasyonuna en sık bilinen besin olan süt ve ürünlerinden başlandı. Anneler veya çocuğa bakım veren kişilere besin eliminasyonu ayrıntılı olarak anlatıldı. Standart formula mama ile beslenen bebeklerde de, çalışmanın yapıldığı yıllarda tam/kısmi hidrolize formula mamalar bulunmadığından, aminoasit bazlı formula mama başlandı. 2-4 hafta süren besin eliminasyonu sonrası tüm hastalarda klinik belirtilerde ve şikayetlerde gerileme kaydedildi. Ayrıca ilk kaybolan şikayet ve süresi kaydedildi. Belirtileri devam eden hastalarda sıklık sırasına, ailenin şüphesine ve bulgularına göre diğer besinler (yumurta, buğday gibi) de diyetten çıkarıldı. Süt, yumurta ve buğdayın beslenmeden çıkarılmasına rağmen, belirtileri devam eden hastalara elementer beslenme ve aminoasit bazlı formula mama başlandı veya öyküde şüphelenilen diğer nadir besinler de beslenmeden çıkarıldı.

3.2.4. Oral besin provokasyon (yükleme) testi

2-4 hafta süren besin eliminasyonu ve şikayetlerin kaybolduğunun değerlendirilmesi üzerine hastalara, hastanın belirtilerinin şiddetine göre evde veya hastanede oral besin provokasyon (yükleme) testi (BPT) yapıldı. Tüm hastalara Açık BPT yapıldı. Oral BPT yapılan tüm hastalar tekrar değerlendirildi ve belirtilerin tekrarladığı gözlemlendi. Ayrıca hangi belirtilerin BPT ile kaçınıcı saatte ortaya çıktığı da kaydedildi.

Provokasyon testleri ve protokolleri Dünya Allerji Organizasyonu (WAO) Besin allerji çalışma grubu ve Avrupa Allerji İmmünoloji Akademisi (EAACI) önerilerine uyularak yapıldı (7,109,125,). Bütün hastalara açık besin yükleme testi yapıldı. Besinin verilme doz aralıkları 15 dakika idi ve aşağıda belirtilen arttırılmış dozlarda verildi (125):

Fıstık ve ceviz	6 mg, 12, 48, 240, 480, 1200, 2000 mg.
Fındık	12, 25, 100, 500, 860, 2500, 4000 mg
Süt	0,1 ml,05, 1, 3, 10, 30, 50, 100, 200 ml
Yumurta	0,5 gr, 1, 3, 6, 10, 15, 16, 32 gr

Testin herhangi bir aşamasında bir belirtilerin ortaya çıkması ile test sonucu pozitif kabul edildi. Reaksiyon gelişmediğinden emin olunduğunda şikayet bildirilen besinlere karşı diyeti açıldı ve günlük pişmiş olarak yedirildi. Her çocuk, provokasyondan sonra dört saat gözlem altında tutuldu. Provokasyonun bitiminden 24,48,72 saat, 1 hafta ve sonrasında da belirti olduğunda aileler tarafından haber verilmek üzere telefon ile görüşülerek herhangi bir belirti olup olmadığı sorgulandı.

Klinisyenin kararına göre evde BPT yapılan hastaların anneleri veya bakım veren kişilere besinin hazırlanışı, miktarı ve arttırma günleri ayrıntılı olarak anlatıldı. Yine 24, 48, 72 saatlerde, 1. hafta sonunda ve sonrasında da belirti olduğunda aileler tarafından haber verilmek üzere telefon ile görüşülerek herhangi bir belirti olup olmadığı sorgulandı.

3.2.5. Endoskopik/Histolojik değerlendirme

Endoskopik değerlendirme besin eliminasyonuna rağmen bulguları devam eden, çok miktarda rektal kanaması olan hastalara diğer rektal kanama nedenlerini dışlamak amaçlı videokolonoskop (Olympus, Tokyo, Japan) ile çocuk gastroenteroloji uzmanı tarafından yapıldı. Her hastada, rektosigmoid bölgeden en az dört biyopsi örneği alınarak histolojik incelemeye gönderildi. Histolojik inceleme, hastanemiz patoloji kliniği tarafından değerlendirildi.

3.3. Olguların takibi ve sorumlu besinin tekrar diyetle eklenmesi

Tüm bu aşamalardan sonra BPIAP tanısı konularak hastalara ve anne sütü alan bebeklerin annelerine tedavi amaçlı besin eliminasyon diyeti anlatıldı.

Tüm hastalara en az 9 aylık olana dek, eliminasyon diyeti uygulandı. 9. Aydan itibaren 3 - 6 ay aralar ile hastalar tekrar değerlendirildi. Belirtileri tamamen gerilemiş, herhangi bir şikayeti olmayan, sağlıklı büyüme-gelişme gösteren hastalara, başlangıç belirtilerinin şiddeti ve süresine göre evde veya hastanede BPT tekrarlandı. BPT sonrası belirtileri tekrarlamayan hastalarda tolerans gelişimi gerçekleştiği kabul edildi ve takipten çıkarıldı. BPT sonrası belirtileri tekrarlayan hastalar, tekrar eliminasyon diyetine alınarak 3-6 ay aralıklarla takip edildi ve uygun koşullarda BPT tekrarlandı.

3.4. Diğer laboratuvar tetkikleri ve ölçümler

3.4.1. Hemogram

Hemogram örnekleri hastanemizde, Sysmex xe 2100 cihazında, floresans akış sitometrisi yöntemi ile çalışılmıştır.

Hastaların tanı anında bakılan hemogram incelemesinde eozinofili olup olmadığı kaydedildi. Eozinofili, eozinofil yüzdesi $\geq 4\%$ veya eozinofil sayısı $\geq 400/Ul$ olarak alındı. Aynı zamanda hastaların eozinofil sayıları da kaydedildi.

3.4.2. Serum total İgE ölçümü

Hastaların tanı anında serum total İgE düzeyleri, hastanemizde electrochemiluminescence yöntemi ile çalışıldı. Yaşa göre normal değerler baz alındığında hastalarımızın tamamı 1 yaşın altında olduğundan total İgE düzeyi ≥ 15 IU/ml yüksek kabul edildi. Tüm hastaların serum total İgE düzeyleri kaydedildi.

3.4.3. Serum immunglobulin A/G/M düzeyleri

Serum immunglobulin A, G ve M düzeyleri hastanemizde, Siemens BN prospec system ile nefelometrik olarak ölçülmüştür.

Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed.2007 (126) yaşa göre serum immunglobulin düzeyleri baz alınarak hastalarda hipogamaglobulinemi olup olmadığı kaydedildi.

3.4.4. Serum kalsiyum (ca), fosfor (p) ve alp (alkalen fosfataz) düzeyleri

Hastaların 1 yaşında serum kalsiyum (ca), fosfor (p) , alkalen fosfataz (alp) düzeyleri hastanemizde, kalsiyum, Roche cobas 8000 otoanalizör sistem c 702 modülünde, NM-BAPTA metodu ile, fosfor fosfomolibdat kompleksi yöntemi ile,

alkalen fosfataz ise kolorimetrik olarak çalışılmıştır. Serum ca/p/alp düzeyleri ile metabolik bozukluk olup olmadığı kaydedilmiştir.

3.4.5. Vücut ağırlığının değerlendirilmesi

Tüm hastalar, her muayenede vücut ağırlıkları izlenerek Olcay Neyzi (127) Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerlerine göre persentil değeri olarak kaydedildi.

3.5. Etik konular

Çalışmanın klinik aşaması için 04/07/2017 tarihli toplantı sonucunda 836 numaralı karar ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonundan etik kurul izni alındı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 22.0 paket programında (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ölçümle elde edilen özellikler için ortalama ($\pm$ standart sapma), median değer (minimum ve maksimum), kategorik özellikler için sayı ve % şeklinde gösterildi. Kategorik karşılaştırmalar için Ki-Kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. BPİAP prevalansı

Bu çalışma yapılırken, 2013-2017 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine başvuran tüm hastalar arasında, tüm besin alerjisi olguları taranmıştır. 2013-2017 yılları arasında başvuran toplam hasta sayısı 266827 olup, bunlardan 2212 hasta İgE aracılı veya Non-İgE aracılı besin alerjisi tanısı almıştır. Hastanemize başvurularda besin alerjisi sıklığı % 0,8 olarak saptanmıştır. Tüm Non-İgE gastrointestinal sistem alerjisi tanısı alan hasta sayısı 321 olup toplam başvuran hasta sayısına oranı % 0,1 , tüm besin alerjilerine oranı % 14,5 tir. Bunlardan besin protein ilişkili alerjik proktokolit tanısı alan hasta sayısı 276'dır, yine tüm başvuran hasta sayısına oranı % 0,1 ve tüm besin alerjileri arasında sıklığı %12,4, tüm Non-İgE gastrointestinal sistem alerjileri arasında sıklığı ise % 85,9 olarak saptanmıştır.

4.2. Demografik bulgular ve prognozla ilişkileri

Çalışmaya dahil edilen 123 hastanın demografik bilgilerinin özeti aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo 7). Çalışmaya alınan hastaların 69'u (% 56,1) erkek, 54'ü (% 43,9) kız iken, belirtilerin başlama yaşı ortalaması $2,69 \pm 2,31$ ay, tanı yaşı ortalaması $2,69 \pm 2,31$ ay olarak tespit edildi. Şikayetlerin başlama yaşı gruplandırıldığında, 0-3 ay arasında 86 (% 69,9), 3-6 ay arasında 30 (% 24,4), 6-9 ay arasında 4 (% 3,3) ve 9-12 ay arasında 3 (% 2,4) idi. BPİAP belirtilerinin başlangıcı çoğunlukla ilk 6 ayda ve özellikle de ilk 3 ayda olduğu görülmektedir. Belirtilerin başlama yaşı ile proktokolit düzelme yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,313$).

Hastaların doğum öykülerine göre 70'i (% 56,9) sezaryen sekiyo (C/S) ile, 53'ü (% 43,1) ise normal spontan vajinal yol (NSVY) ile doğmuştur. Hastaların tamamı zamanında doğum olup prematüre, postmatüre hasta bulunmamaktadır. Doğum ağırlıklarına göre 4000 gram üzerinde (LGA, large for gestational age) 6 (% 4,6), 2500-4000 gram arasında (normal doğum ağırlığı) 113 (% 91,9), 1500-2500 gram arasında düşük doğum ağırlığı (LBW, low birth weight) 4 (% 3,3) bulunmuştur. 1500-1000 gram arasında çok düşük doğum ağırlığı (VLBW, very low birth weight)

veya ≤ 1000 gram ağırlığında aşırı düşük doğum ağırlığı (ELBW, extremely low birth weight) hasta bulunmamaktadır.

Semptomların başlangıcında beslenme şekilleri sorgulandığında, hastaların 72'si (% 58,5) sadece anne sütü ile beslenirken, 4'ü (% 3,3) sadece standart formüla mama ile, 25'i (% 20,3) anne sütü ve standart formüla mama ile, 13'ü (% 10,6) anne sütü ve ek gıda ile, 5'i (% 4,1) standart formüla mama ve ek gıda ile, son olarak 4'ü (% 3,3) her üçü ile de beslenmekteydi. Semptomların başlangıcında beslenme şeklinin proktokolit düzelme ayı ile yapılan analizinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($F=0,31$, $df=2$, $p=0,97$).

Hastaların anne sütü alma sürelerinin ortalaması $15,35 \pm 8,19$ ay olup, dağılım aralığı geniş olduğundan median değeri daha anlamlı olup 18 ay (0-36 ay) olarak saptanmıştır. Hastalar, anne sütü alım süresi 6 aydan kısa ve uzun olmak üzere iki gruba ayrıldığında, hastaların 15'inin (% 12,2) 6 aydan kısa süre anne sütü aldığı, 108'inin (% 87,8) ise 6 aydan uzun süre anne sütü aldığı saptanmıştır. Anne sütü alım süresinin proktokolit düzelme yaşına etkisi anlamlı saptanmamıştır ($p=0,052$). Anne sütü alım sürelerine göre gruplandırılan hastaların düzelme yaş grupları karşılaştırması aşağıdaki tabloda (Tablo 8) görüldüğü gibi, anne sütü alım süresi uzadıkça, ilk 1 yaşta düzelme oranlarının arttığı dikkat çekmektedir.

Hastaların ek gıdaya başlama yaşları ay olarak kaydedilmiştir ve The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) tarafından belirlendiği üzere erken (0-17 hafta), zamanında (17-26 hafta) ve geç (≥ 26 hafta) olmak üzere gruplandırılmıştır. Buna göre, hastaların 8'i (%6,5) 17 haftadan erken, 98'i (% 79,7) zamanında ve 17'si (% 13,8) geç ek gıdaya başlangıç yapmıştı. Erken ek gıda başlayan hastaların tamamı hastanın kilo alımında durma nedeni kendi inisiyatifleriyle başladıklarını belirtmiştir. Geç başlayan hastaların anneleri ise çoklu besin alerjisi olması nedeniyle diğer gıdalardan çekindiklerini, dolayısıyla ek gıdaları ertelediklerini ifade etmişlerdir. Ek gıda başlama yaşı ve proktokolit düzelme yaşı arasında yapılan varyans analizinde anlamlı fark saptanmamıştır ($F=1,52$, $df=2$, $p=0,22$).

Gebelikte sigara kullanımı 31 (% 25,2) hastada saptanırken, kalan 92 (% 74,8) hastanın annesi sigara kullanmadığını bildirdi. Gebelikte sigara kullanımının proktokolit düzelme ayı ile ilişkisi saptanmadı. Gebelikte antibiyotik kullanım

öyküsü 34 (% 27,6) hastada vardı, yine proktokolit düzelme yaşına etkisi saptanmadı. Hastaların yenidoğan döneminde çeşitli nedenlerle antibiyotik kullanımı 27 (% 22) idi ve proktokolit düzelme yaşı ile ilişkisi saptanmadı.

Ailede, anne, baba veya kardeşlerde atopi öyküsü 61 (% 49,6) hastada pozitif. Annede atopi öyküsü 35(% 28,5), babada atopi öyküsü ise 23(% 18,7) hastada pozitif. Ailede atopi varlığının proktokolit düzelme yaşına etkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,263). Aynı ayrı annede atopi varlığı ve babada atopi varlığının prognoza etkisi istatistiksel anlamlı bulunmadı (p=0,336 ve p=0,712).

Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri ve prognoza etkileri

Ölçüm	Değer	Proktokolit düzelme yaşı ile ilişki
Cinsiyet		
Erkek	69 (%56,1)	P=0,418
Kız	54 (%43,9)	
Semptomların başlama yaşı (ay)	2,69 ± 2,31 2 (0-12)	P=0,313
Tanı yaşı (ay)	4,73±3,06 4 (0,5-14)	
Doğum şekli		
C/S	70 (%56,9)	
NSVY	53 (%43,1)	
Doğum kilosu		
LGA	6 (%4,6)	
Normal	113 (%91,9)	
LBW	4 (%3,3)	
VLBW ve ELBW	0	
Yenidoğan döneminde antibiyotik kullanımı	27 (%22)	P=0,116
Gebelikte antibiyotik kullanımı	34(%27,6)	P=0,351
Gebelikte sigara kullanımı	31 (%25,2)	P=0,213
Beslenme şekli		P=0,970
anne sütü	72 (%58,5)	
formül mama	4 (%3,3)	
anne sütü ve formül mama	25(%20,3)	
anne sütü ve ek gıda	13 (%10,6)	
formül mama ve ek gıda	5 (%4,1)	
anne sütü, formül mama ve ek gıda	4 (%3,3)	
Anne sütü alma süresi (ay)	15,35±8,19 18 (0-36)	P=0,052
Ek gıda başlanma yaşı (ay)		P=0,220
0-17 hafta	8(%6,5)	
17-26 hafta	98(%79,7)	
≥26 hafta	17(%13,8)	
Ailede atopi		
Herhangi bir bireyde	61 (%49,6)	P=0,263
Annede	35 (%28,5)	P=0,336
Babada	23(%18,7)	P=0,712

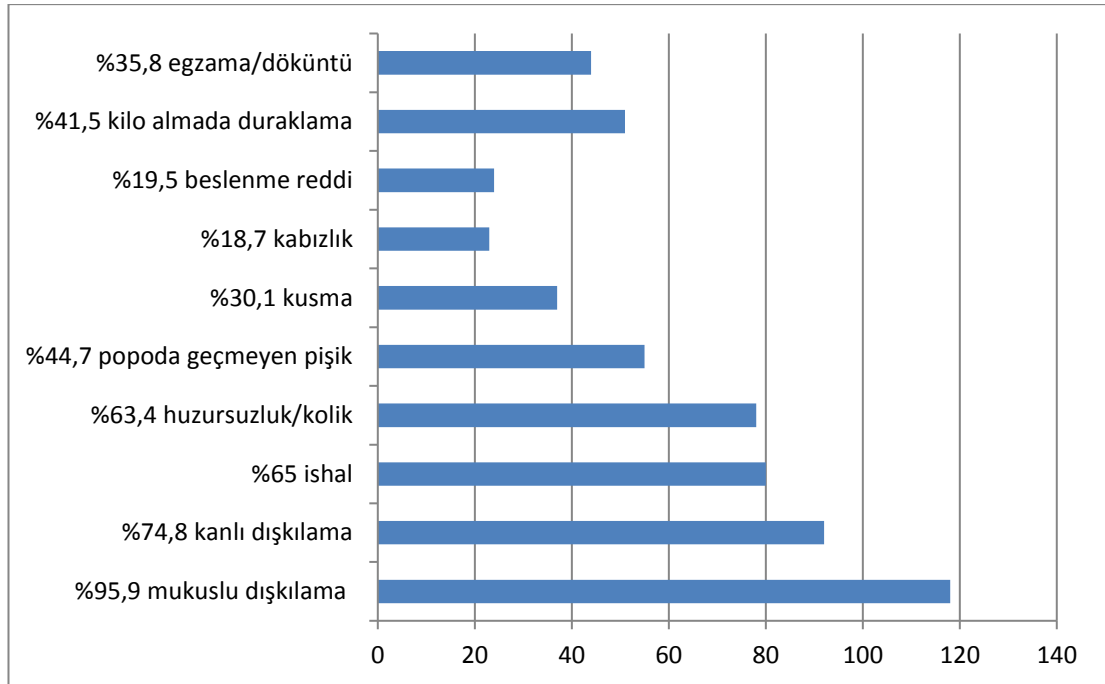
Semptomların başlama yaşı, tanı yaşı ve anne sütü alma süresi ortalama±standart sapma, medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir, diğer değerler sayı (yüzde) olarak verilmiştir.

Tablo 8. Anne sütü ile beslenme süreleri ve prognoza etkisi

Anne sütü alma süresi (ay)	1 yaşında düzelen hasta sayısı	2 yaşında düzelen hasta sayısı	>2 yaşında düzelen hasta sayısı
0-6 ay	4 (%26,7)	7 (%46,7)	4 (%26,7)
6 ay ve üzeri	59 (%54,6)	39 (%36,1)	10 (%9,3)

4.3. Hastaların klinik belirtileri ve şikayetleri

Hastaların başvuru anında belirti ve şikayetleri sorgulandığında en sık mukuslu dışkı 118 (% 95,9) görülmektedir. Kanlı dışkılama 92 (% 74,8) hastada görülürken diğer belirtiler sırası ile ılımlı kusma 37(% 30,1), ılımlı ishal 80 (% 65), kabızlık 23 (% 18,7), huzursuzluk/kolik 78 (% 63,4), beslenme/emme reddi 24 (% 19,5), popoda geçmeyen/yineleyen pişik 55 (% 44,7), kilo almada duraklama 51 (% 41,5) ve egzama/döküntü 44 (% 35,8) hastada kaydedildi (Şekil 2).



Şekil 2. Semptomların sıklığı

4.4. Oral besin provokasyon (yükleme) testi ve bulgular

Açık yükleme olarak yapılan oral besin yükleme testi sonucu tüm hastalarda pozitif. Hastalarda klinisyenin ve ailenin   phelendiği gıdalarla yapılan oral besin yükleme testi sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Oral besin yükleme testi, süt ile 122 hastada yapıldı. Bu hastaların tamamında gastrointestinal sistem bulguları saptandı ve süt tüm hastalarda proktokolite neden olan gıda olarak kabul edildi. Süt ile oral besin yükleme testinde gelişen bulgular, bulgu oluşma süresi ortalama, standart sapma, median, minimum ve maksimum değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 9).

Yumurta ile yapılan oral besin yükleme testi 46 hastaya uygulanmış olup, bunların 20'sinde gastrointestinal sistem bulgularına neden olurken, 24' nde cilt bulguları ve 2'sinde hı ıltılı solunuma neden olmuştur. Dolayısıyla 20 hastada yumurta proktokolite neden olan gıdalar arasında kabul edilirken, diğer 26 hastada eşlik eden atopik dermatit ve astıma neden olduğu kabul edilmiştir. Yumurta ile oral besin yükleme testinde gelişen bulgular, bulgu oluşma süresi ortalama, standart sapma, median, minimum ve maksimum değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Buğday ile yapılan oral besin yükleme testi 8 hastada uygulanmıştır. Bu hastaların 7'sinde gastrointestinal sistem bulguları ortaya çıkması ile proktokolite neden olan gıdalardan kabul edilerek diyetten çıkarılmıştır. Sadece 1 hastada buğday provokasyonu ile döküntü geli mi  olup, bu hastanın cilt prick testinde buğdaya reaksiyon saptanmıştır, dolayısıyla atopik dermatite neden olan gıda olarak kabul edilmiştir.

Kuruyemi lerden şüphelenilen 2 hastaya, ceviz ve yer fıstığı ile yapılan oral besin yükleme testinde, her 2 hastada da cilt bulguları geli mi tir. Bu hastalardan birinde ceviz spesifik IgE yüksekliği olup, IgE aracılı atopik dermatite neden olduğu, diğer hastada ise yer fıstığı ile cilt prick testinde reaksiyon olmasından dolayı yine atopik dermatit nedeni olarak d   n lm  tur.

Sadece 1 hastada balık ve deniz ürünleriyle yapılan oral besin yükleme testinde, hastada mukuslu ishal bulguları 1. Saatte ortaya çıkması ile test pozitif kabul edilmiş ve proktokolite neden olan gıda kabul edilerek diyetten elimine edilmiştir.

Tablo 9. Oral besin provokasyon testinde bulgular ve süreleri

	Hasta sayısı	Bulgu süresi(saat)	
Süt yükleme testinde bulgu	122		
Kusma	1 (%0,8)	2 ±0	
İshal	32 (%26,2)	15,84 ±14,38	12 (2-72)
Kanlı dışkılama	15 (%12,3)	18,46 ±10,86	12 (1-48)
Mukuslu dışkılama	61 (%50)	26,72 ±16,93	24 (2-72)
Huzursuzluk/kolik	13 (%10,7)	10,92 ±11,70	6 (4,48)
Döküntü	0	-	
Wheezing	0	-	
Yumurta yükleme testinde bulgu	46		
Kusma	0	-	
İshal	3 (%6,5)	14 ±9,16	12 (6-24)
Kanlı dışkılama	3 (%6,5)	28 ±18,33	24(12-48)
Mukuslu dışkılama	12 (%26,1)	19,5 ±8,53	24(6-36)
Huzursuzluk/kolik	2 (%4,3)	12 ±0	
Döküntü	24 (%52,2)	4,56 ±5,60	2(0,1-24)
Wheezing	2 (%4,3)	4 ±2,82	4(2-6)
Buğday yükleme testinde bulgu	8		
Kusma	0	-	
İshal	2 (%25)	9 ±4,24	9 (6-12)
Kanlı dışkılama	2 (%25)	24,5 ±33,23	24,5 (1-48)
Mukuslu dışkılama	2 (%25)	9 ±4,24	9 (6-12)
Huzursuzluk/kolik	1 (%12,5)	12 ±0	
Döküntü	1 (%12,5)	1 ±0	
Wheezing	0	-	
Kuruyemiş yükleme testinde bulgu	2		
Kusma	0	-	
İshal	0	-	
Kanlı dışkılama	0	-	
Mukuslu dışkılama	0	-	
Huzursuzluk/kolik	0	-	
Döküntü	2 (%100)	0,55 ±0,63	0,55 (0,1-1)
Wheezing	0	-	
Balık /Deniz ürünleri yükleme testinde bulgu	1		
Kusma	0	-	
İshal	1	1 ±0	
Kanlı dışkılama	0	-	
Mukuslu dışkılama	0	-	
Huzursuzluk/kolik	0	-	
Döküntü	0	-	
Wheezing	0	-	

*Hasta sayısı ve yüzdesi olarak,
 Bulgu süresi ise ortalama,standart sapma
 Median (minimum-maksimum) verilmiştir

4.5. Hastalara uygulanan besin eliminasyon diyetleri ve yanıtları, besinlere göre prognoz

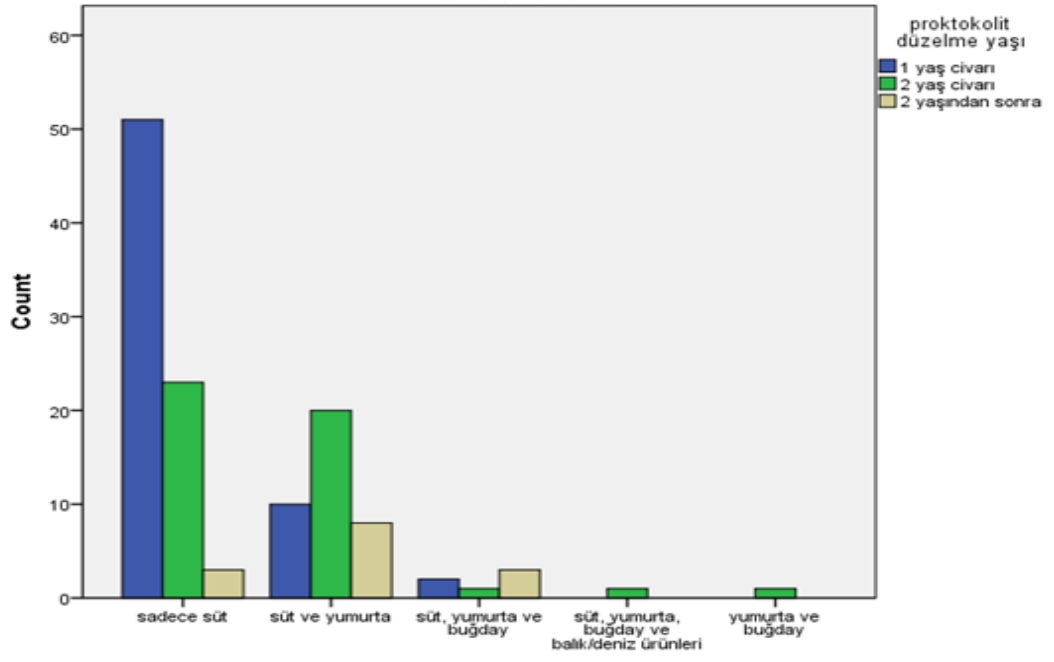
Oral besin yükleme testine göre, proktokolite neden olan veya ek atopik hastalık ile ilgili olduğu düşülen gıdalara bakıldığında 122 (% 99,2) süt ve ürünleri, 46 (% 37,3) yumurta, 8 (% 6,5) buğday, 2 (% 1,6) kuruyemiş, 1 (% 0,8) balık/deniz ürünleri alerjisi saptanmıştır. Bunlar gruplandırıldığında, tüm diyetle göre 77 (% 62,6) hastada tekli (sadece süt ve ürünleri) besin alerjisi saptanmıştır. Çoklu besin alerjisi olan hasta sayısı 46 (%37,4) saptanmıştır. Yapılan ki-kare analizinde proktokolit düzelme yaşında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,000$). Buna göre sadece süt ve ürünleri alerjisi saptanan hastaların 51'i (% 66,3) 1 yaşında, 23'ü (% 29,9) 2 yaşında, 3'ü (% 3,9) 2 yaşından sonra düzelmiş olup, süt ve yumurta birlikteliğinde sırası ile 10 (% 26,3) 1 yaşında, 20 (% 52,6) 2 yaşında, 8 (% 21,1) 2 yaşından sonra, süt, yumurta ve buğday alerjisi birlikteliğinde sırası ile 2 (% 33,3) 1 yaşında, 1 (% 16,7) 2 yaşında, 3 (% 50) 2 yaşından sonra, süt, yumurta, buğday ve balık/deniz ürünleri alerjisi olan 1 hasta 2 yaşında, yumurta ve buğday alerjisi olan 1 hasta ise 2 yaşında düzelmiştir.

Oral besin yükleme testine göre proktokolite neden olduğu düşülen gıdalara bakıldığında ise, süt ve ürünleri 122 (% 99,2), yumurta 20 (% 16,2), buğday 7 (% 5,6), balık/deniz ürünleri 1(% 0,8) alerjisi saptanmış olup, kuruyemişlerin proktokolite neden olduğu hasta bulunmamaktadır. Buna göre gruplandırıldığında tekli (sadece süt ve ürünleri) besin alerjisi olan hastalar 101(% 82,1) iken çoklu besin alerjisi 22 (% 17,9) olarak saptanmıştır. Yapılan ki-kare testinde, proktokolit düzelme yaşında yine anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Buna göre ise sadece süt ve ürünleri alerjisi saptanan hastaların 59'u (% 58,4) 1 yaşında, 35'i (34,7) 2 yaşında, 7'si (%6,9) 2 yaşından sonra düzelmiş olup, süt ve yumurta birlikteliğinde sırası ile 3 (% 20) 1 yaşında, 8 (% 53,3) 2 yaşında, 4 (% 26,7) 2 yaşından sonra düzelmiştir. Süt, yumurta ve buğday alerjisi birlikteliğinde 1 yaşında düzelen hasta bulunmazken, 1 hasta (%25) 2 yaşında, 3 (%75) 2 yaşından sonra düzelmiştir. Süt, buğday ve balık/deniz ürünleri alerjisi olan 1 hasta 2 yaşında, süt ve buğday alerjisi olan 1 hasta 1 yaşında ve son olarak yumurta ve buğday alerjisi olan 1 hasta ise 2 yaşında düzelmiştir.

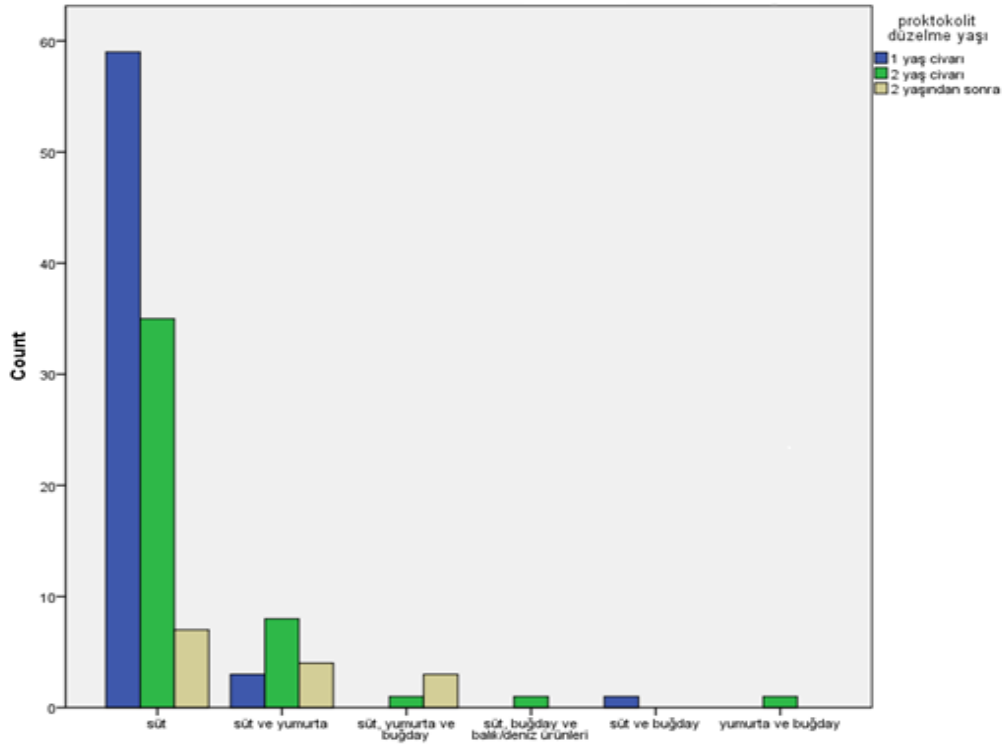
Tüm bu veriler aşağıdaki tablo (Tablo 10) ve şekillerde (Şekil 3 ve 4) özetlenmiştir.

Tablo 10. Diyetten çıkarılan besinler ve prognoza etkileri

Elimine edilen tüm besinlere göre oranlar		
Süt ve ürünleri	122(%99,2)	
Yumurta	46(%37,3)	
Buğday	8(%6,5)	
Kuruyemişler	2(%1,6)	
Balık/deniz ürünleri	1(%0,8)	
Tüm besinlere göre hasta grupları		
Sadece süt ve ürünleri	77(%62,6)	
Süt/ürünleri + yumurta	38(%30,9)	
Süt/ürünleri + yumurta + buğday	6(%4,9)	
Süt/ürünleri + yumurta + buğday + balık/deniz ürünleri	1(0,8)	P=0,000*
Yumurta + buğday	1(%0,8)	
Toplam çoklu besin allerjisi	46 (%37,4)	
BPIAP'ten sorumlu besinlere göre oranlar		
Süt ve ürünleri	122(%99,2)	
Yumurta	20(%16,2)	
Buğday	7(%5,6)	
Kuruyemişler	0	
Balık/deniz ürünleri	1(0,8)	
BPIAP'ten sorumlu besinlere göre hasta grupları		
Sadece süt ve ürünleri	101(%82,1)	
Süt/ürünleri + yumurta	15(%12,2)	
Süt/ürünleri + yumurta + buğday	4(%3,3)	
Süt/ürünleri + buğday + balık/deniz ürünleri	1(0,8)	P=0,001*
Yumurta + buğday	1(0,8)	
Süt/ürünleri + buğday	1(0,8)	
Toplam çoklu besin allerjisi	22(%17,9)	
*istatistiksel anlamlı veriler		



Şekil 3. Proktokolite neden olan veya ek atopik hastalık ile ilgili olduğu düşünülen gıdalar ve prognoz



Şekil 4. Proktokolite neden olduğu düşünülen gıdalar ve prognoz

4.6. Tekli besin ve çoklu besin ilişkili BPİAP olgularının özelliklerinin karşılaştırması ve prognoz

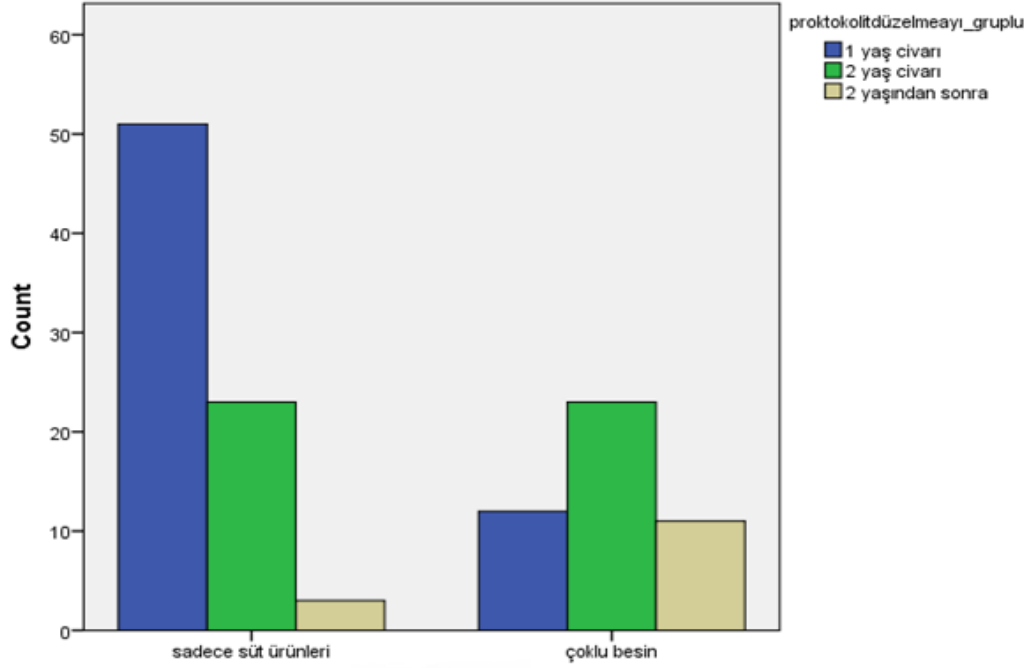
Tek bir besine (süt ve ürünleri) alerjisi olan hastalar ile birden fazla besine (çoklu) alerjisi olan hastalar demografik ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılmıştır. Cinsiyet, semptomların başlangıcındaki beslenme şekli, ek gıdaya başlama yaşı ve ailede atopi öyküsü varlığı açısından 2 grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Semptomların başlangıç yaşı tekli besin alerjisinde $2,756 \pm 2,01$ ay iken çoklu besin alerjisinde $2,597 \pm 2,75$ ay olup istatistiksel anlamlı derecede çoklu besin alerjisinde daha erken saptanmıştır. Eşlik eden alerjik hastalık açısından karşılaştırıldığında astım her iki grupta da yaklaşık aynı oranda eşlik ederken, atopik dermatit eşlik etme sıklığı belirgin olarak çoklu besin alerjisi olan hastalarda artmıştır ($p=0,006$).

DPT pozitifliği, Yumurta spİgE yüksekliği ve atopi patch (yama) testleri çoklu besin alerjilerinde anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bu durum anlaşılabilir olmakla beraber, asıl olarak süt ile yapılan DPT’nde pozitiflik ve süt ile yapılan APT’nde pozitiflik, çoklu besin alerjisi olan hastalarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yine tekli ve çoklu besin alerjileri prognoz açısından karşılaştırıldığında, çoklu besin alerjilerinin daha ileri yaşlarda düzelme eğiliminde olduğu görülmüştür ($p=0,000$).

Tüm bu verilerin özetleri aşağıdaki tabloda (Tablo 11) ve şekilde (Şekil 5) verilmiştir.

Tablo 11. Tekli besin ve çoklu besin ilişkili BPİAP olgularının özelliklerinin karşılaştırması

Ölçüm	Tekli besin	Çoklu besin	P
Cinsiyet			
Erkek	41 (%53,2)	28 (%60,9)	P=0,263
Kız	36 (%46,8)	18 (%39,1)	
Semptomların başlama yaşı (ay)	2,756 ±2,01 2,5 (0-9)	2,597±2,75 1,5 (0-12)	P=0,037*
Beslenme şekli			P=0,484
Ek gıda başlanma yaşı (ay)			P=0,357
Ailede atopi			
Herhangi bir bireyde			P=0,265
Astım			P=0,235
Atopik dermatit			
Var	20(%26)	23(%50)	P=0,006*
Yok	57(%74)	23(%50)	
Serum total İgE yüksekliği			P=0,176
Eozinofili			P=0,575
Hipogamaglobulinemi			P=0,242
Cilt prick testi pozitifliği			
Herhangi bir gıda			P=0,000*
Süt			P=0,020*
Yumurta			P=0,000*
Buğday			P=0,020*
Spesifik İgE yüksekliği			
Herhangi bir gıda			P=0,000*
Süt			P=0,105
Yumurta			P=0,000*
Buğday			P=0,226
Kuruyemiş			P=0,667
Deri yama testi pozitifliği			
Herhangi bir gıda			P=0,000*
Süt			P=0,001*
Yumurta			P=0,011*
Buğday			P=0,060
Proktokolit düzelme yaşı			
1 yaş	51(%81)	12(%19)	P=0,000*
1-2 yaş	23(%50)	23(%50)	
2 yaşından sonra	3(%21,4)	11(%78,6)	



Şekil 5. Tekli besin ve çoklu besin ilişkili BPIAP olgularının prognozu

4.7. Besin eliminasyonu sonrasında hastaların düzelen bulguları ve süreleri

Çalışmamızda hastalara besin eliminasyonu yapılmasının ardından ilk düzelen bulgu ve süresi kaydedilmiştir. Bu kayıtlarda besinler arasında fark sorgulanmamıştır. Bulgular, yüzdeleri, diyet ile düzelme arasında geçen süre gün cinsinden kaydedilmiş olup ortalama±standart sapma, median, minimum ve maksimum değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 12).

Hastaların gastrointestinal semptomlarının gerilemesi açısından 1-14 gün arası, 15-30 gün arası ve 30 günden uzun olmak üzere gruplandırıldığında, çoğunlukta olan 85'inin (72) ilk 14 günde, 27'sinin (%22,9) 15-30 günler arasında ve sadece 6 hastanın (%5,1) 30 günden uzun sürede semptomlarının gerilediğini ve eliminasyon diyetine yanıt verdikleri tespit edildi. 30 günden uzun süre diyetle yanıt alınamayan 6 hastanın özellikleri incelendiğinde, 3'ünde nedeni bilinmeyen bir şekilde diyetle yanıt uzun sürmüştür ancak semptomlarda belirgin azalma saptandığı için bu hastalarda sadece süt ürünleri eliminasyonuna devam edilmiştir, sadece mukuslu dışkılama şikayeti olan 1 hastada önce süt ürünleri eliminasyonu daha sonra

da yumurta eliminasyonu yapıldığından semptomların gerilemesi gecikmiştir, yine 1 hastada tüm semptomlar en az 60 gün devam etmiş olup yumurta eliminasyonu ile gerileme sağlanmıştır, 1 vakada ise 90 gün kanlı dışkılama devam etmiş olup yapılan kolonoskopik incelemesi proktokolit ile uyumlu olması üzerine ek besin eliminasyonuna gidilmiş ve süt/süt ürünleri, yumurta ve buğday eliminasyonu sonrası düzelme kaydedilmiştir.

Tablo 12. Besin eliminasyonu sonrasında hastaların düzelen bulguları ve süreleri

Semptom	Hasta sayısı	Bulgu kaybolma süresi(gün)
	122	
Kusma	4(%3,3)	24,75±32,46 12,5 (2-72)
İshal	12(%9,8)	15,58±16,67 7 (4-60)
Kabızlık	1(%0,8)	7±0 7 (7-7)
Kanlı dışkılama	66(%53,7)	9,51±14,25 6,5 (1-90)
Mukuslu dışkılama	23(%18,7)	18,73±19,29 15 (2-90)
Huzursuzluk/kolik	12(%9,8)	16,58±16,43 10,5 (2-60)
Döküntü	5(%4,1)	6,4±3,78 7 (2-10)
Wheezing	0	
Hasta sayısı ve yüzdesi olarak, Bulgu süresi ise ortalama, standart sapma Median (minimum-maksimum) verilmiştir		
Gastrointestinal sistem bulguları düzelme süresine göre hastaların yüzdeleri		
1-14 gün arasında		85(%72)
15-30 gün arasında		27(%22,9)
30 günden uzun süren		6(%5,1)

4.8. BPIAP doğal seyri – yıllara göre düzelme oranları

Çalışmaya dahil edilen hastaların proktolit bulgularının düzelmesi ve sorumlu gıdaların tekrar diyetle eklenmesi ile bulguların tekrar ortaya çıkmamasıyla hastalarda tam iyileşme kabul edildi. Hastaların sırası ile 63'ünün (% 51,2) 1 yaşında, 46'sı 2 yaşında ve 14'ü (%11,4) 2 yaşından daha geç düzeldiği saptandı.

Tüm hastaların, ortalama düzelme yaşı $17,33 \pm 6,73$ ay olarak saptandı. (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların yıllara göre düzelme oranları

Düzelme yaşı	Hasta sayısı
1.yaşın sonunda düzelme	63(%51,2)
2.yaşın sonunda düzelme	46 (%37,4)
2.yaştan geç düzelme	14 (%11,4)
Değer	
Ortalama düzelme yaşı(ay)	$17,33 \pm 6,73$ ay (9-48)

4.9. Hastaların ve emziren annelerin besin eliminasyonuna uyumu ve prognoza etkisi

Çalışmamızda yapılan ankette hasta bakımından sorumlu birey veya annenin eliminasyon diyetine uyumu sorgulandı. Bu soruya kişisel sebeplerle yanıt vermek istemediğini belirten 3 hasta yakını istatistiğe dahil edilmedi. Buna göre 53 (% 44,2) hastada diyetle zaman zaman uyumsuzluk olduğu belirlendi. Eliminasyon diyetinde kaçak yapılan hastalarla yapılmayan hastalar proktokolit düzelme ayı açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,66$).

4.10. Anne sütü alamayan hastalarda aminoasit bazlı formula mama kullanımı ve hastaların uyumu

Anne sütü alamayan 6 aydan küçük bebekler veya ek gıdaya geçiş sürecinde olan olgularda, hastaların takip edildiği yıllar içerisinde Türkiye'de yoğun/kısmi

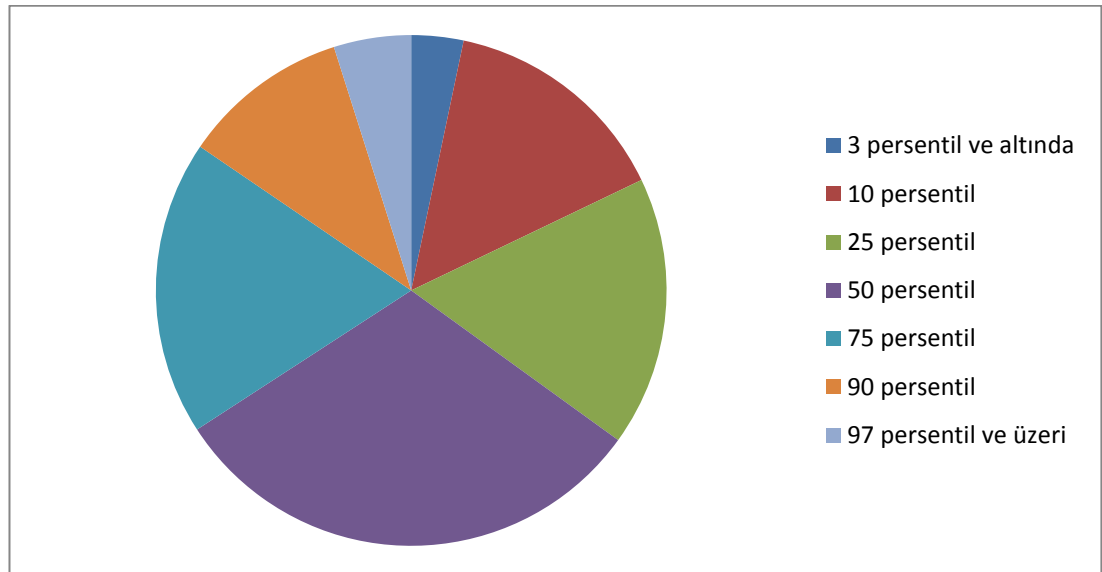
hidrolize mama bulunmadığından hastalara aminoasit bazlı mama başlanmıştır. 105 (%85,4) hastaya aminoasit bazlı mama başlanmıştır. Anket çalışmasında hasta bakımından sorumlu birey veya annelere, hastanın aminoasit bazlı mamayı istekli içip içmediği sorulduğunda 35 (%33,3) hastanın mamayı istekli içtiği ancak 70 (%66,7) hastanın mamayı içmediği/reddettiği öğrenildi. Veriler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 14).

Tablo 14. Aminoasit bazlı mama kullanımı ve hastaların uyumu

Aminoasit bazlı mama kullanımı	Hasta sayısı
Var	105 (%85,4)
yok	18(%14,6)
Mama reddi	
Var	70 (%66,7)
yok	35 (%33,3)

4.11. Hastaların gelişimsel ve nutrisyonel izlemi

Vücut ağırlıklarına göre, hastaların sadece 4'ünde (%3,3) belirgin kilo alımında gerileme saptanmışken, geri kalan 119'u (%96,7) çeşitli persentillerde olup büyüme-gelişme geriliği olmamıştır (Şekil 6).



Şekil 6. Hastaların vücut ağırlığı persentil dağılımları

Hastalarda başvuru anında veya takiplerinde yaşa göre hemoglobin değerlerine göre anemi varlığı kaydedildi. Buna göre tüm hastaların sadece 9'unda (%8) anemi saptandı.

Kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri 93 (%75,6) hastada süt ürünleri diyetinden sonra, 1 yaşında tetkik edildi. Bu hastaların hiç birinde Ca/P/ALP metabolizmasında bozukluk saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 15. Hastaların beslenme ve gelişim izlemleri

Vücut ağırlığı	
≤3 persentil	4(%3,3)
10 persentil	18 (%14,6)
25 persentil	21(%17,1)
50 persentil	38(%30,9)
75 persentil	23(%18,7)
90 persentil	13(%10,6)
≥97 persentil	6(%4,9)
Anemi	
Var	9(%8)
Yok	114(%92)
Ca/P/ALP metabozlizmasında bozukluk	
	0(%0)

4.12. Eşlik eden alerjik hastalık varlığı ve prognozla ilişkisi

Hastaların 24'ünde (% 19,5) astım eşlik etmekte, 43'ünde (% 35) ise atopik dermatit eşlik etmektedir. Sadece astım eşlik eden hasta sayısı 14 (% 11,4), sadece atopik dermatit eşlik eden hasta sayısı 33 (% 26,8), hem astım hem atopik dermatit olan hasta sayısı ise 10(%8,1) idi. BPIAP'e hiçbir alerjik hastalık eşlik etmeyen hasta sayısı ise 66 (% 53,7) saptandı.

Astım varlığının proktokolit düzelme yaşı ile yapılan ki-kare testinde anlamlı farklılık saptanmadı (df=2, p=0,160).

Tablo 16. BPIAP'a eşlik eden alerjik hastalık yüzdeleri ve prognoza etkileri

Ölçüm	Sayı	P değeri
Astım toplam	24 (%19,5)	P=0,160
Atopik dermatit toplam	43 (%35)	P=0,053
Sadece astım	14 (%11,4)	P=0,155
Sadece atopik dermatit	33 (%26,8)	
Astım + atopik dermatit	10 (%8,1)	
Eşlik eden alerjik hastalık yok	66 (%53,7)	
Astıma atopik dermatit eşlik etme yüzdesi	10 (%41,6)	

Atopik dermatit 43 (%35) hastada eşlik etmektedir. atopik dermatit eşlik eden hastaların total İgE düzeylerine bakıldığında 17'sinde (%48,6) yüksek (total İgE>15 IU/ml), 18'inde (%51,4) düşük saptanmıştır. Atopik dermatit varlığı ile total İgE düzeyi yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,959).

Deri prick testinde herhangi bir gıda pozitifliği atopik dermatitli hastalarda 13(%38,2) iken atopik dermatit olmayanlarda 12 (%21,4) saptanmıştır. Yine atopik dermatit varlığı ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,153).

Serum spesifik İgE düzeylerinde herhangi bir gıdaya pozitif olma durumu atopik dermatit eşlik eden hastalarda 15(%35,7) iken atopik dermatit eşlik etmeyen hastalarda 16 (%21,6) saptandı. Atopik dermatit eşlik etmesi durumu ile anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,099).

Ancak sadece yumurta spesifik İgE pozitifliği olan hastalara atopik dermatit eşlik etmesi değerlendirildiğinde, atopik dermatit olan hastalarda 11 (%32,4) saptanırken, atopik dermatit olmayanlarda sadece 7 (%10,6) saptanmıştır. Yapılan ki-kare testinde atopik dermatit varlığı ile yumurta sp İgE pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($X^2=7,19$, $df=1$, $p=0,007$).

BPIAP'e eşlik eden atopik dermatit varlığında proktokolit düzelme yaşı, ki-kare testinde anlamlı ilişkili görülmezken ($X^2=5,88$, $df=2$ $p=0,053$), çapraz tablo karşılaştırıldığında atopik dermatit eşlik etmeyen hastaların daha çok ilk 1 yaşta düzelme eğiliminde olduğu (%58,8) , oysa ki atopik dermatit eşlik eden hastaların da daha çok 2 yaşında düzeldiği (%51,2) görülmektedir (Tablo 19).

Tablo 17.BPİAP’e eşlik eden atopik dermatit varlığında karşılaştırmalar

Ölçüm	P değeri
Total İgE yüksekliği (≥ 15 IU/ml)	P=0,959
Eozinofili ($\geq 4\%$ veya $\geq 400/Ul$)	P=0,802
Deri prick testi	P=0,153
Süt	P=0,447
Yumurta	P=0,064
Spesifik İgE yüksekliği	P=0,099
Süt	P=0,842
Yumurta *	P=0,007 *
Buğday	P=0,247
kuruyemiş	P=0,307
Deri yama testi	P=0,286
Süt	P=0,256
Yumurta	P=1
Buğday	P=0,141
Proktokolit düzelme yaşı ile ilişki	P=0,053

Tablo 18.Atopik dermatit ile prognoz

		Proktokolit düzelme yaşı			Toplam
		1 yaş civarı	2 yaş civarı	2 yaşından sonra	
ATOPIK DERMATİT	yok	47	24	9	80
		58,8%	30,0%	11,3%	100,0%
	var	16	22	5	43
		37,2%	51,2%	11,6%	100,0%

4.13. Tanı anında hastaların serum total İgE, eozinofil, c-reaktif protein (CRP) ve immünglobulin düzeyleri ve prognozla ilişkileri

Serum total İgE düzeyleri 85 (%69,1) hastada bakılmıştı. Bu hastaların serum total İgE düzeyi ortalaması $56,517 \pm 101,21$ idi, dağılım aralığı geniş olduğundan median değeri alındı ve 13,25 bulundu. Bu hastalarda serum total İgE düzeyi 15 IU/ml'nin üzerinde pozitif saptananlar 41(%48,2) idi. Total İgE düzeyi yüksekliğinin proktokolit düzelme yaşı ile anlamlı ilişkisi saptanmadı ($p=0,064$).

Tüm hastalarda başvuru anında eozinofil yüzdesi ve sayısı kaydedildi. Hastaların 52'sinde (%45,2) eozinofili saptandı. Eozinofil sayısı ortalama $406,174 \pm 351,89$ olup geniş dağılımlı olduğundan median 360U/l anlamlı kabul edildi. Eozinofilinin prognoza etkisi ki-kare testinde anlamlı saptanmadı ($p=0,92$).

Serum immünglobulin düzeyleri 91 (%74) hastada değerlendirildi. Nelson pediatrics yaşa göre serum immünglobulin düzeyleri baz alınarak hastalarda hipogamaglobulinemi olup olmadığı kaydedildi. İmmünglobulin düzeyleri değerlendirilen hastaların 31'inde (%34,1) hipogamaglobulinemi saptandı. Bu hastaların izlemlerinde hipogamaglobulineminin düzeldiği ve herhangi bir immünyetmezliğe neden olmadığı görüldü. Hipogamaglobulinemi saptanan ve saptanmayan hastalar arasında proktokolit düzelme yaşında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,817$).

Hastaların başvuru anında bakılan serum c-reaktif protein düzeyleri kaydedildi. $CRP \geq 5$ mg/dl pozitif olarak kabul edildi. Toplam 88(%71,5) hastada CRP düzeyi bakılmıştı. Bunlardan sadece 3'ünde (%3,4) CRP pozitifliği saptandı. Yine bu hastaların kontrol CRP değerleri negatifleşmişti.

Tüm bu veriler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (tablo 20).

Tablo 19. Serum total İgE, eozinofil, c-reaktif protein (CRP) ve immunglobulin düzeyleri

Ölçüm	Değer
Total İgE düzeyi (IU/ml)	56,517±101,21 13,25 (0,41-493)
Total İgE yüksekliği olan hastalar (≥ 15 IU/ml)	41(%48,2)
Total İgE yüksekliği olan hastalarda Ortalama (≥ 15 IU/ml)	111,16±124,83 47,10 (16,05-493)
Total İgE yüksekliği ile proktokolit düzelme yaşı ilişkisi	P=0,064
Eozinofil sayısı (U/l)	406,17±351 360(10-3100)
Eozinofili ($\geq 4\%$ veya ≥ 400 U/l) saptanan hasta sayısı	52(%45,2)
Eozinofili ile proktokolit düzelme yaşı ilişkisi	P=0,920
Yaşa göre IgM, IgG ve IgA düzeyleri	
Düşük	31(%34,1)
Normal	60(%65,9)
Hipogamaglobulinemi ve proktokolit düzelme yaşı ilişkisi	P=0,817
CRP pozitifliği	3(%3,4)

4.14. Deri prick testi (DPT) sonuçları ve prognozla ilişkisi

Hastaların 90'ına (% 73,2) DPT uygulandı. Bunların 25'inde (% 27,8) herhangi bir gıdaya karşı reaksiyon görülürken, bu reaksiyonlar sırası ile süt 13(% 14,9), yumurta 18(% 20,7), buğday 5 (% 5,7), kuruyemiş (fıstık) 1(% 1,1) şeklindeydi. Tüm değerler proktokolit düzelme yaşı ile karşılaştırıldığında hiç birinde anlamlı fark saptanmadı. P değerleri tabloda verilmiştir (Tablo 21). 2 hastada dermatografizm gelişmesi nedeniyle test anlamsız kabul edildi, 1 hastada ise yakın zamanda steroid kullanımına bağlı anerji gelişti ve bu da anlamsız kabul edilerek istatistiğe alınmadı.

Tablo 20. Deri prick testi (DPT)

Deri prick testi	Değer
Herhangi bir gıda pozitifliği	25(%27,8)
Dermografizm	2(%2,2)
Anerji	1(%0,8)
Süt	13(%14,9)
Yumurta	18(%20,7)
Buğday	5(%5,7)
Kuruyemiş	1(%1,1)
Proktokolit düzelme yaşı ilişkisi	Değer
Herhangi bir gıda pozitifliği	P=0,443
Süt	P=0,395
Yumurta	P=0,134
Buğday	P=0,486
Kuruyemiş	P=0,472

4.15. Serum spesifik İgE düzeyi sonuçları ve prognozla ilişkisi

Hastaların 116'sında (%94,6) serum spesifik İgE düzeyleri klinisyen ve aile tarafından şüphelenilen gıdaya göre çalışılmıştı. 116 hastanın tamamına süt sp İgE düzeyi bakılmış olup 21'inde (%18,1) pozitif, 100 hastaya yumurta sp İgE bakılmış olup 18'inde (%18), buğday sp İgE 71 hastadan 2'sinde (%2,8), kuruyemiş sp İgE ise 24 hastadan sadece 1'inde (%4,2) (ceviz spİgE) pozitif saptandı.

Tüm spİgE pozitifliği olan hastalarla, sp İgE değerleri negatif saptanan hastalar arasında proktokolit düzelme yaşı açısından yapılan istatistikte anlamlı değerlere ulaşılmıştır. Herhangi bir gıdaya karşı sp İgE yüksekliği olan hastalarda ki-kare testine göre proktokolit düzelme yaşı anlamlı olarak daha ileri çıkmıştır ($X^2=8,007$, $df=2$, $p=0,018$). Herhangi bir besine karşı sp İgE yüksek saptanan hastaların 1 yaşında, 2 yaşında ve 2 yaşından sonra düzelme sayıları sırası ile 12(%38,7), 11(%35,5), 8(%25,8) iken, tüm sp İgE düzeyleri negatif olan hastalarda bu sayılar sırası ile 48(%56,5), 31(%36,5) ve 6(%7,1) dir.

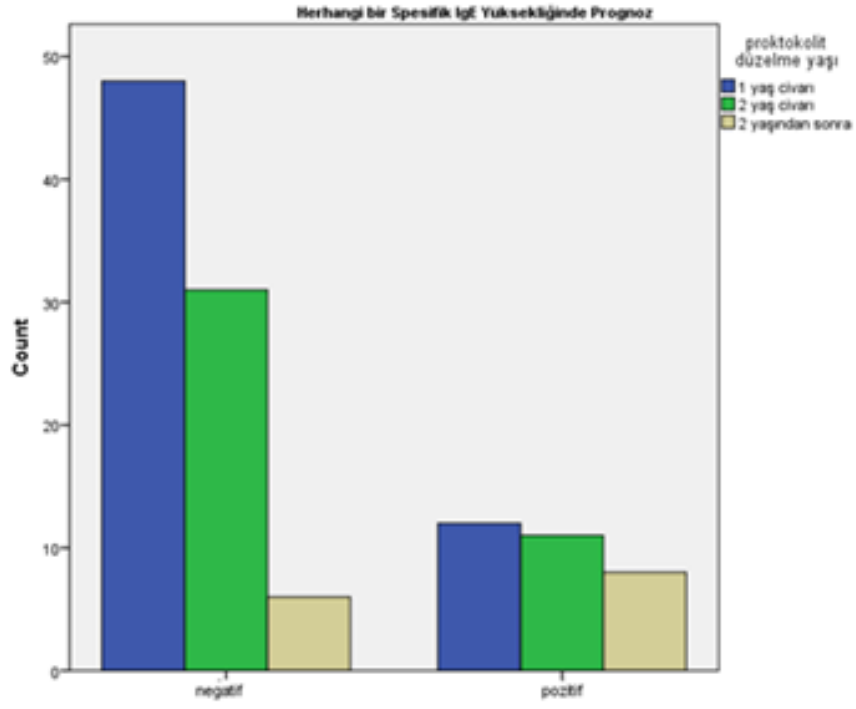
Süt sp İgE düzeyine göre yapılan analizde de anlamlı fark saptanmıştır ($X^2=16,48$, $df=2$, $p=0,000$). Süt sp İgE yüksek saptanan hastaların 1 yaşında, 2 yaşında ve 2 yaşından sonra düzelme sayıları sırası ile 7(%33,3), 6(%28,6), 8(%38,1) iken, süt sp İgE düzeyleri negatif olan hastalarda bu sayılar sırası ile 53(%55,8), 36(%37,9) ve 6 (%6,3) dır.

Yine buğday sp İgE düzeyine göre yapılan analizde de anlamlı fark saptanmıştır ($X^2=14,17$, $df=2$, $p=0,001$). Buğday sp İgE yüksek saptanan 2 hasta da 2 yaşından sonra düzelmiştir.

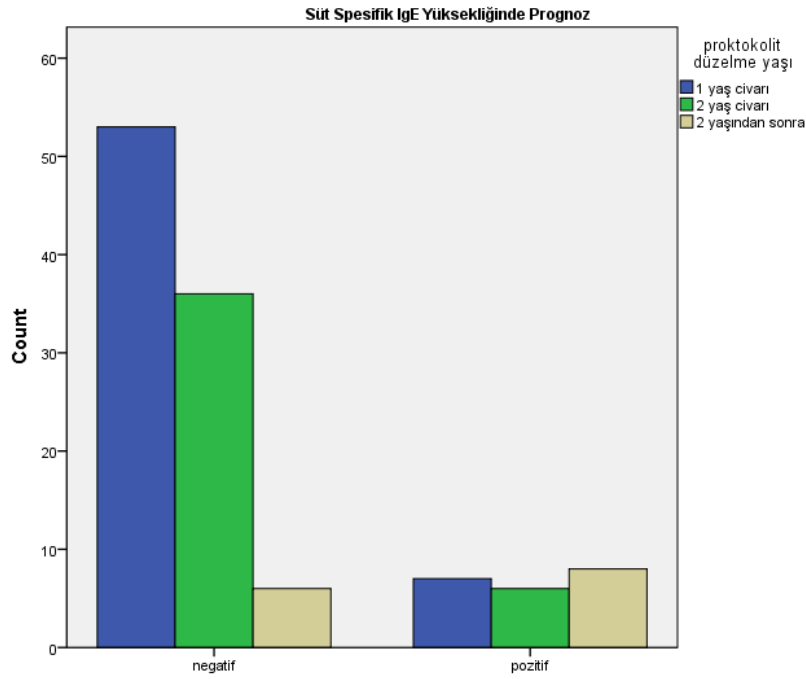
Yumurta ve kuruyemiş sp İgE düzeyi ile prognoz anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tüm veriler aşağıdaki tabloda (Tablo 22) ve şekillerde (Şekil 7-9) özetlenmiştir.

Tablo 21. Serum spesifik İgE düzeyi sonuçları

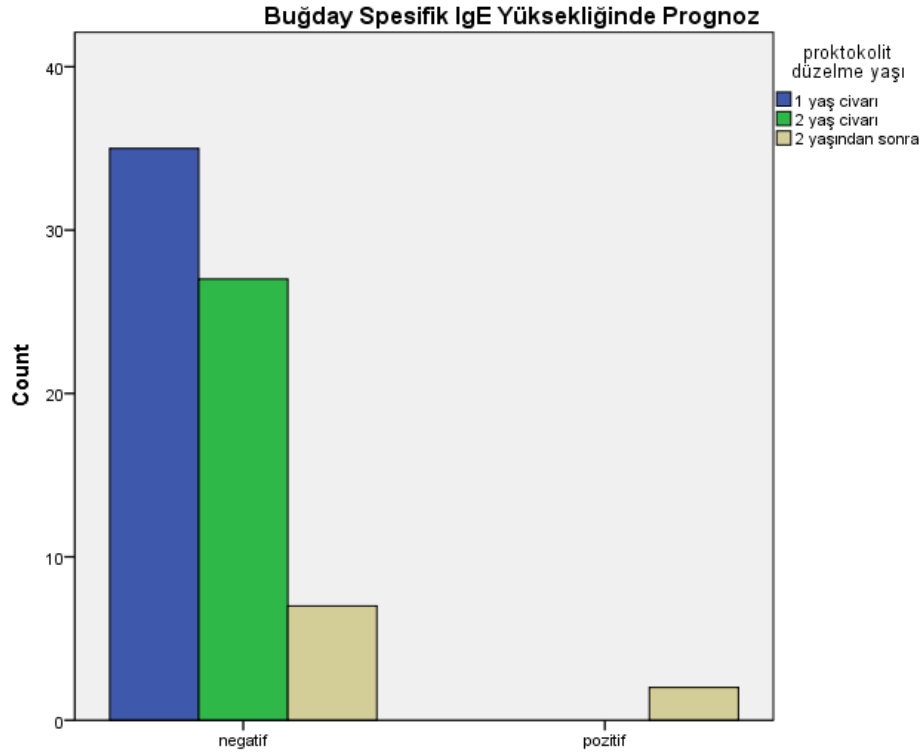
Serum spesifik İgE pozitifliği	Değer	Hasta sayısı
Herhangi bir gıda pozitifliği	31(%26,7)	116
Süt	21(%18,1)	116
Yumurta	18(%18)	100
Buğday	2(%2,8)	71
Kuruyemiş	1(%4,2)	24
Proktokolit düzelme yaşı ilişkisi	Değer	
Herhangi bir gıda pozitifliği*	$P=0,018^*$	
Süt*	$P=0,000^*$	
Yumurta	$P=0,116$	
Buğday*	$P=0,001^*$	
Kuruyemiş	$P=0,482$	



Şekil 7. Herhangi bir besine karşı spİgE yüksekliğinde prognoz



Şekil 8. Süt spİgE yüksekliğinde prognoz



Şekil 9. Buğday spİgE yüksekliğinde prognoz

4.16. Atopi patch (yama) testi (APT) sonuçları ve prognozla ilişkisi

APT 51 (%41,5) hastada yapılmıştı. Bu hastalardan 16'sında (%31,4) herhangi bir gıdaya karşı pozitif reaksiyon gelişirken, gıda bazında reaksiyon gelişimi sırasıyla süt 13(%25,5), yumurta 12(%23,5), buğday 4(%7,8) olarak saptandı. Hiçbir hastada kuruyemişlere ve deniz ürünleride reaksiyon gelişimi izlenmedi.

APT pozitifliği ile proktokolit düzelme yaşı arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Tüm değerler tabloda özetlenmiştir (Tablo 23).

Tablo 22. Atopi patch (yama) testi sonuçları ve prognoz

APT	Değer	Toplam hasta
Herhangi bir gıda pozitifliği	16(%31,4)	51
Süt	13(%25,5)	
Yumurta	12(%23,5)	
Buğday	4(%7,8)	
Kuruyemiş	0	

Proktokolit düzelme yaşı ilişkisi	Değer
Herhangi bir gıda pozitifliği	P=0,063
Süt	P=0,160
Yumurta	P=0,185
Buğday	P=0,104

4.17. Hastalarda probiyotik kullanımı ve prognoza etkisi

Hastaların 76'sında (%76) besin eliminasyonuna ek olarak probiyotik başlanmıştı. Ortalama probiyotik kullanma süresi $4,85 \pm 3,82$ aydı. Prognoza etkisi açısından yapılan analizde anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,860$).

4.18. Hastaların kolonoskopik incelemeleri ve sonuçları

BPIAP tanısında rutin kolonoskopik incelemenin yer almamasına karşın, karakteristik klinik gidişat dışında seyreden 4 hastaya kolonoskopik inceleme ve mikroskopik inceleme yapıldı. Tüm hastalarda, makroskopik olarak BPIAP ile uyumlu lenfonodüler hiperplazi, hiperemi izlendi. Rektosigmoid bölgeden alınan biyopsi materyelleride mikroskopik olarak 2 hastada eozinofili (60'in üstünde 10 büyütme alanında), tüm hastalarda lenfoid folliküllerde artış saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Besin protein ilişkili proktokolit (BPİAP) ilk kez Lake ve arkadaşları (6) tarafından tanımlanmış bir klinik tablodur. Lake ve arkadaşlarının bu tanımlamasından sonra, çocuklarda artık ‘inek sütü alerjisi’ teriminden yavaş yavaş vazgeçilmiştir ve besinin, çoğunlukla inek sütünün neden olduğu klinik tablolara ve altta yatan immünolojik mekanizmalara göre farklı hastalıklar tanımlanmıştır. Bunlardan biri de besin protein ilişkili alerjik proktokolittir. Hemen hemen tamamı özellikle son 10 yıldır olmak üzere, BPİAP üzerine yoğunlaşan az sayıda çalışma olup, bu hastalığın tüm yönleri ile aydınlatılması amaçlanmaktadır. Genellikle iyi seyirli bir hastalık olmasına rağmen yenidoğan ve süt çocuklarında rektal kanamanın ana nedenlerinden biri olmasıyla önemini göstermektedir.

Literatürde, inek sütü ve diğer besin alerjilerinin neden oldukları klinik tablolardan bağımsız, prevalansına dair oldukça fazla bilgi mevcuttur. 2016 yılında yapılan bir meta- analizde, çocuklarda besin alerjisi sıklığı % 3,9-% 8 aralığında bildirilmiştir. Bu meta- analizde çocuklarda süt ve süt ürünleri alerjisi sıklığı % 1,9-% 3, yumurta alerjisi % 0,5-% 2,5, yer fıstığı alerjisi % 1,2-5, buğday alerjisi % 0,3-1 olarak bildirilmiştir (14). Orhan F ve arkadaşlarının (15) Karadeniz bölgesinde 6-9 yaş arasındaki 3500 okul çocuğunda yaptığı bir çalışmada anket ile besin alerjisi sıklığı % 5,7 iken, çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testinde % 0,8 olarak saptanmıştır. Alerjen besinler içinde ise en sık kırmızı et (% 33,1), inek sütü (% 18,1), kakao (%18,1), tavuk yumurtası (% 13,1) ve kivi (% 13,6) saptanmıştır. Yine İstanbul’da yapılan bir çalışmada da, çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi ile besin allerjisi sıklığı % 0,1 olarak bulunmuştur (16).

Bizim çalışmamızda da hastanemize 2013-2017 yılları arasında tüm başvurular arasında tüm besin alerjilerinin sıklığı % 0,8 olarak saptanmıştır ve bu rakam Orhan F ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumludur.

Maalesef, literatürde Non-İgE aracılı besin alerjilerinin ve özellikle de besin protein ilişkili alerjik proktokolitin prevalansı bilinmemektedir ve bu konuda yeterli bilgiye ulaşılamamıştır. Rektal kanama ile başvuran yenidoğanlar hakkında yapılan az sayıda çalışmaya bakacak olursak; bunlardan ilki, 2005 yılında Finlandiya’da yapılan bir çalışma olup, acile başvuran tüm süt çocukları arasında rektal kanamanın

sıklığı % 0,3 saptanmıştır (21). Ancak bu çalışmada BPİAP tanısından bahsedilmemiştir. Dolayısıyla BPİAP sıklığına dair yaklaşık bir bilgi vermekle birlikte yeterli değildir. Rektal kanama ile başvuran hastalar arasında BPİAP sıklığına dair çalışmaların sonuçları ise daha aydınlatıcı olup, yine de toplumdaki sıklığından bahsedilmemektedir. Bu çalışmalar aşağıdaki gibidir: Xanthakos SA ve arkadaşlarının (20) yaptığı bir çalışmada 22 rektal kanama ile başvuran hastadan 14'ünün (% 64) BPİAP olduğu saptanmıştır, Korede 2011 yılında yapılan bir çalışmada ise, kanlı dışkılama ile başvuran 16 yenidoğan, öncelikle 4 gün tedavisiz izlenmiş, bunlardan 6'sının rektal kanaması kendiliğinden gerilemiş ve tekrar etmemiş, kanlı dışkılaması devam eden hastalara besin eliminasyonu yapılmış ve hepsinin belirtilerinin gerilediği gözlenmiş, ancak yapılan oral besin yükleme testinde sadece 2 hastanın kanlı dışkılaması tekrarlarken diğer 4 hastanın tekrarlamamıştır. Bu çalışmada 14 hasta (% 87,5) 'yenidoğanın geçici idiopatik koliti' tanısı almış olup, sadece 2 hastada kanıtlanmış besin protein ilişkili alerjik proktokolit saptanmıştır (128). Tokyo/Japonya'da 2008-2012 yılları arasında yapılan bir çalışmada, yine kanlı dışkılama ile başvuran 22 süt çocuğunun, 13'ü (%59) BPİAP tanısı almış, kalan 9'unda ise yenidoğanın geçici idiopatik koliti saptanmıştır (129). Bu 3 çalışmanın önemli sonucu şudur: kanlı dışkılama şikayeti ile başvuran süt çocuklarında, yaklaşık 2/3 oranında besin protein ilişkili alerjik proktokolit saptanmaktadır ve akılda bulundurulması gereken önemli bir tanıdır. Ancak yine hastalığın toplumdaki sıklığı hakkında bu çalışmalar bize net bilgi verememektedir.

BPİAP prevalansı hakkında en anlamlı bilgi, İsrail'de 2012 yılında yapılan ileriye dönük bir çalışmadan elde edilebilmektedir. 13234 infantın doğumdan itibaren izlendiği bu çalışmada, inek sütü ilişkili kanlı dışkılama 21 hastada saptanmıştır (19). Verdikleri oran % 0,16 olup, yukarıda bahsettiğimiz çalışmalarda kanlı dışkılama ile başvuran hastalar arasında BPİAP sıklığının yaklaşık 2/3 olduğu bilgileri ile yola çıkıldığında, bizim çalışmamızda bulduğumuz % 0,1 ile BPİAP sıklığına oldukça yakın görünmektedir. Bizim çalışmamızda Non-İgE gastrointestinal sistem alerjisi tanısı alan hasta sayısı 321 olup toplam başvuran hasta sayısına oranı % 0,1, tüm besin alerjilerine oranı % 14,5 tir. Çalışmamızda besin protein ilişkili alerjik proktokolit tanısı alan hasta sayısı 276 dır, yine tüm başvuran hasta sayısına oranı % 0,1 ve tüm besin alerjileri arasında sıklığı % 12,4 , tüm Non-İgE gastrointestinal sistem alerjileri arasında sıklığı ise % 85,9 olarak saptanmıştır.

Tüm bu verilere bakıldığında, çalışmamız bu konuda veri sunan nadir çalışmalardan biri olarak dikkat çekmektedir. Ancak, bizim çalışmamız, tek merkezli bir çalışma olduğundan, toplumda BPİAP sıklığından bahsetmek oldukça zor olup ileri çalışmalara ihtiyaç görülmektedir.

Son yıllarda, özellikle Türkiye’de BPİAP hastalarının demografik özellikleri ve prognozlarına dair konunun literatürünün büyük bir kısmını oluşturan çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Türkiye’de, Köksal ve arkadaşlarının (130) Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde 2011-2014 yılları arasında yaptığı çalışmada, 132 BPİAP tanılı hastanın, 63’ erkek, 69’ kız olarak bildirilmiştir. Erkek ve kız hastalar karşılaştırıldığında hiçbir demografik ve klinik bulguda anlamlı fark saptanmamıştır. Yine Türkiye’de, İzmir Behçet Uz çocuk hastanesinde 2010-2015 yılları arasında yapılan, 77 BPİAP tanılı hastanın geriye dönük analizinde 36 (% 47) erkek, 41 (%53) kız hasta bulunmaktadır. 1 yaşından önce düzelen ve düzelmeyen hasta gruplarına göre yapılan çalışmada cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (131). Hacettepe Üniversitesi çocuk alerji kliniğinde, 2010-2015 yılları arasında yapılan bir çalışmada, BPİAP tanısı alan 37 hastanın 14 (% 37,8) ‘ü erkek, 23 (%62,2) si kız olarak saptanmıştır (132). 2010-2013 yılları arasında, Türkiye’de Kaya A. ve arkadaşları (122) tarafından yapılan çalışmada alerjik proktokolit tanısı, oral besin yükleme testi ile konulan 60 hastanın 40 (% 66,6) erkek olup, BPİAP hastalığının anlamlı derecede erkek cinsiyette daha sık saptandığı bildirilmiştir. Erkek ve kız hastaların proktokolit düzelme yaşları aynı iken, başlangıç yaşları erkeklerde anlamlı olarak daha erken yaşlarda olduğu saptanmıştır ($1,34 \pm 0,92$ vs $2,5 \pm 1,68$). Dünyada yapılan çalışmalara baktığımızda, 2010-2013 yılları arasında Brezilya’da yapılan bir araştırmada, BPİAP olgularının 23’ü kız ve 21’i erkek olarak saptanmıştır (133).

Bizim çalışmamızda, hastalarımızın 69’u (% 56,1) erkek, 54’ü (% 43,9) kız olarak saptanmıştır. Yine cinsiyetin prognoza etkisi saptanmamıştır. Tüm literatürle karşılaştırıldığında kız ve erkeklerde görülme sıklığı arasında belirgin bir fark olmayıp, çalışmamızın bu sonucu literatürlerle oldukça uyumludur.

BPİAP olgularının belirtilerin başlangıç yaşına dair, literatürde geniş çapta ve oldukça uyumlu bilgiler bulunmaktadır. Literatürde ilk çalışma olan Lake ve arkadaşlarının (99) 2000 yılında yayınladıkları çalışmada, belirtilerin başlangıç yaşı

en sık 2-8 hafta (2 gün- 3 ay) olarak belirtilmiştir. İsrail’de 2012 yılında yapılan çalışmada belirtilerin başlangıç yaşı $52,9 \pm 49,6$ gün (10-210 gün) olarak saptanmıştır (19). Köksal ve arkadaşlarının (130) Türkiye’de 2011-2014 yılları arasında yaptığı çalışmada, belirtilerin ortalama başlangıç yaşı $1,6 \pm 2,5$ ay olarak bulunmuştur. Hacettepe Üniversitesi çocuk alerji kliniğinde 2010-2015 yılları arasında yapılan çalışmada, belirtilerin başlangıç yaşı median değeri 2 (1-3) ay olarak bulunmuş ve BPİES olgularıyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha erken olduğu saptanmıştır (132). 2010-2013 yılları arasında Türkiye’de Kaya A. ve arkadaşları (122) tarafından yapılan çalışmada semptomların başlangıç yaşı $1,7 \pm 1,32$ ay olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda, belirtilerin başlama yaşı ortalaması $2,69 \pm 2,31$ aydır, median değeri 2 (0-12) olup genel olarak literatürle uyumlu bulunmuştur.

Köksal ve arkadaşlarının (130) çalışmasında çoklu besin alerjisi olanlarda belirtilerin başlangıç yaşı $2,4 \pm 1,8$ iken, tekli besin alerjilerinde $3 \pm 1,9$ ay olarak saptanmıştır. Bu çalışma ile uyumlu olarak, bizim çalışmamızda çoklu ve tekli besin alerjileri karşılaştırıldığında belirtilerin başlangıç yaşı, tekli besin alerjisi olgularında ortalama $2,756 \pm 2,01$ ay, çoklu besin alerjilerinde $2,597 \pm 2,75$ ay olup çoklu besin alerjisi olan hastaların semptomlarının anlamlı olarak daha erken başladığı görülmüştür ($p=0,037$).

Belirtilerin başlama yaşı ile proktokolit düzelme yaşı arasındaki ilişkiye dair, Türkiye’de İzmir Behçet Uz çocuk hastanesinde yapılan çalışmada, 1 yaşından önce düzelen hastaların belirti başlangıç yaşı $2,06 \pm 1,8$ ay iken diğerlerinde $5,6 \pm 8$ ay bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,010$) (131).

BPİAP, tanısall laboratuvar bulgularının yetersizliğinden dolayı, belirtileri ve besin alımından sonra ortaya çıkış süresine göre diğer non-İgE besin alerjilerinden ayrılmaktadır. Dolayısıyla bu hastaların belirtilerinin tanımlanması önem taşımaktadır. İsrail’de 2012 yılında yapılan ileriye dönük çalışmada, eşlik eden belirtiler: 3 hastada kusma, 3 hastada huzursuzluk, 1 hastada kanama olmaksızın sulu dışkılama, 3 hastada cilt döküntüleri, 1 hastada hışıltı olarak tanımlanmıştır (19). Köksal ve arkadaşlarının (130) yaptığı çalışmada, en sık belirti kanlı dışkılama (% 86,4) olarak saptanmıştır, diğer bulgular çok nadir olup ishal sadece 4 hastada, mukus sadece 23 hastada, kusma 3 hastada, kolik 5 hastada saptanmıştır. Hacettepe üniversitesi çocuk alerji kliniğinde 2010-2015 yılları arasında yapılan çalışmada ise

eşlik eden belirtilerden kusma 0, ishal 16 (%43,2), kanlı dışkılama 37 (%100), mukuslu dışkılama 22 (%61,1) ve kilo kaybı 2 (%6,3) hastada saptanmıştır (132). Kaya ve arkadaşlarının (122) çalışmasında ise kanlı dışkılama ve ishal birlikteliği 42 (%70), sadece kanlı dışkılama 15 (%25), sadece ishal 3(%5), kusma 11 (%18,3), büyüme-gelişme geriliği 6 (%10), abondan kanama 1(%1,7) bulunmuştur. Macaristanda 2013 yılında yapılan bir çalışmada sadece çoklu besin nedenli BPİAP'e eşlik eden belirtiler %42 ishal, %68 mukuslu dışkılama olarak saptanmış, sadece 3 hastada kolik/huzursuzluk saptanmıştır (134). 2010-2013 yılları arasında Brezilyada yapılan araştırmada, sadece kanlı dışkılama ile başvuran hasta sayısı 13 (%29,5) iken kanlı dışkılama ve diğer belirtilerin eşlik ettiği hasta sayısı 31 (%70,5) saptanmıştır (133). Bizim çalışmamızda ise hastaların başvuru anında belirti ve şikayetleri sorgulandığında en sık mukuslu dışkılama 118 (%95,9) görülmektedir. Kanlı dışkılama 92 hastada (%74,8) görülürken diğer belirtiler sırası ile ılımlı kusma 37 (%30,1), ılımlı ishal 80 (%65), kabızlık 23 (%18,7), huzursuzluk/kolik 78 (%63,4), beslenme/emme reddi 24 (%19,5), popoda geçmeyen/yineleyen pişik 55 (%44,7), kilo almada duraklama 51 (%41,5) ve egzama/döküntü 44 (%35,8) hastada kaydedildi.

BPİAP tanısı alan hastaların, doğum şekilleri ve doğum ağırlıkları irdelendiğinde; İsrail'de 2012 yılında yapılan bir çalışmada doğum ağırlığı proktokolitlerde sınırda anlamlı yüksek çıkmıştır, doğum şekli normal spontan vajinal yolla olan proktokolit grubunda 17 (%80,9) kontrol grubunda 10696 (%84,6) ile karşılaştırıldığında risk faktörü olarak saptanmamıştır (19). 2010-2013 yılları arasında Brezilya'da yapılan araştırmada ise doğum ağırlığına göre hastalar 2500 g altı 4 (%11), 2500-3000 g arasında 11 % 31, ve 3000 g üzerinde 21 % 58 saptanmıştır (133). Bizim çalışmamızda da doğum ağırlıklarına göre 4000 gram üzerinde (LGA, large for gestational age) 6 (% 4,6), 2500-4000 gram arasında (normal doğum ağırlığı) 113 (%91,9), 1500-2500 gram arasında düşük doğum ağırlığı (LBW, low birth weight) 4 (%3,3) bulunmuştur. 1500-1000 gram arasında (VLBW, very low birth weight) veya ≤1000 gram ağırlığında (ELBW, extremely low birth weight) hasta bulunmamaktadır. Literatürde ve çalışmamızda görüldüğü üzere BPİAP'te düşük doğum ağırlığına rastlanmamıştır, hatta bu hastalar çoğunlukla normal ve yüksek doğum ağırlıklıdır, yine de bu bilgiler risk faktörü olarak anlamlı değildir. Bizim çalışmamızda, hastalarımızın 70'i (% 56,9) sezaryen seksiyoyla (C/S)

ile, 53'ü (%43,1) ise normal spontan vajinal yol (NSVY) doğmuştur. Ancak bu veriler doğum şeklinin risk teşkil edip etmediği konusunda bilgi vermemekte olup bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çok sayıda çalışmada hastaların belirtilerin başlangıcında beslenme şekilleri sorgulanmıştır. İsrail'de 2012 yılında yapılan çalışmada belirti başlangıcında beslenme sadece anne sütü ile 4 (%19), sadece inek sütü bazlı formüle ile 10 (%47,7) , anne sütü – formüle birlikte 7(% 33,3) saptanmış olup bu sonuç literatürden oldukça farklıdır (19). Köksal ve arkadaşlarının (130) Türkiye'de 2011-2014 yılları arasında yaptığı çalışmada, 90 (% 68,2) hasta sadece anne sütüyle beslenmekteyken belirtilerin başladığı bildirilmiştir. Türkiye'de İzmir Behçet Uz çocuk hastanesinde yapılan çalışmada, sadece anne sütü ile beslenen 41(%53) hasta saptanmışken (131), Hacettepe üniversitesi çocuk alerji kliniğinde 2010-2015 yılları arasında yapılan çalışmada sadece anne sütü ile beslenen hasta sayısı 15 (% 40,5) formüle ile beslenen hasta 18 (% 48,6), ek gıda alan hasta sayısı 4 (%10,8) bulunmuştur. Burada FPIES olgularının sadece anne sütü ile beslenme oranı 6 (%22,2) , ek gıda alma oranı 14 (%51,9) anlamlı derecede farklı saptanmıştır (132). 2010-2013 yılları arasında Kaya A. Ve arkadaşları (122) tarafından yapılan çalışmada başlangıçta beslenme şekilleri 50 hastada (% 83,3) anne sütü iken bulgular başlamıştır. 2010-2013 yılları arasında Brezilya'da yapılan araştırmada başvuru anında hastaların beslenme şekilleri şu şekilde bulunmuştur: sadece anne sütü ile 32 (%73), kısmi hidrolize formüle mama ile 7(%16) ve inek sütü bazlı formüle mama ile 5(%11) (133).

Literatürdeki çoğu çalışmada görüldüğü gibi BPIAP, daha çok sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde olmaktadır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların 72'si (%58,5) sadece anne sütü ile beslenirken, 4'ü (%3,3) sadece formüle mama ile, 25'i (%20,3) anne sütü ve formüle mama ile, 13'ü (%10,6) anne sütü ve ek gıda ile, 5'i (%4,1) formüle mama ve ek gıda ile, son olarak 4'ü (%3,3) her üçü ile de beslenmekteydi.

Literatürden farklı olarak çalışmamızda, başlangıçtaki beslenme şeklinin hastalığın prognozuna etkisi sorgulandığında istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır ($p=0,97$).

Anne sütü alım süresi ve prognoza etkisi literatürde şimdiye dek sorgulanmamış olup, bizim çalışmamız ilk defa bu konuda bilgi vermesi açısından

oldukça önemlidir. Emzirme oranları toplumdan topluma değişmekle birlikte, bizim çalışmamızda hastaların anne sütü alma sürelerinin ortalaması $15,35 \pm 8,19$ ay olup oldukça yüksektir. Anne sütü alım süresinin proktokolit düzelme yaşına etkisi anlamlı saptanmamıştır ($p=0,052$). Ancak, anne sütü alım sürelerine göre hastaların 1 yaşında düzelme oranlarının progresif olarak artışı dikkat çekmektedir. Özellikle 6 aydan kısa süre anne sütü alabilen hastaların 1 yaşında düzelme oranları % 26,7 ile son derece düşüktür. 6 aydan uzun süre anne sütü alan hastaların ise % 54,6'sında 1 yaşında düzelme görülmüştür. Sonuç olarak, anne sütü alım süresi uzadıkça hastaların 1 yaşında düzelme oranları artmaktadır.

Anne sütünün korunması konusunda bir diğer önemli sonucumuz şu şekildedir; çalışmamızda, hasta bakımından sorumlu birey veya annelere, hastanın aminoasit bazlı formüle mamayı istekli içip içmediği sorulduğunda 70 (% 66,7) hastanın mamayı içmediği/reddettiği ifade etmiştir. Muhtemelen bu mamaların tadı ve kokusu bebekler tarafından iyi tolere edilememektedir.

Ek gıdalara başlangıç yaşı ve BPIAP prognozuna etkisi de literatürde ilk defa bizim çalışmamızda sorgulanmıştır. Çalışmamızda *The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) tarafından belirlendiği üzere erken (0-17 hafta), zamanında (17-26 hafta) ve geç (≥ 26 hafta) olmak üzere gruplandırılmıştır. Buna göre, hastaların 8'i (% 6,5) 17 haftadan erken, 98'i (%79,7) zamanında ve 17'si (%13,8) geç ek gıdaya başlangıç yapmıştı. Prognoza etkisi açısından bakıldığında anlamlı bir etki görülmemiştir ($p=0,22$). Yine bu konuda da ileri çalışma ihtiyacı görülmektedir.

Literatüre bakıldığında, annelerin gebeliğinde antibiyotik kullanımı, gebelikte sigara kullanımı ve yenidoğan döneminde antibiyotik kullanımının şimdiye dek BPIAP hastalarında sorgulanmadığı görülmektedir. Çalışmamızda, gebelikte sigara kullanımı 31 (% 25,2) hastada saptanırken, kalan 92 (%74,8) hastanın annesi sigara kullanmadığını bildirdi. Gebelikte sigara kullanımının proktokolit düzelme yaşı ile ilişkisi saptanmadı. Gebelikte antibiyotik kullanım öyküsü 34 (% 27,6) hastada vardı, yine proktokolit düzelme yaşına etkisi saptanmadı. Hastaların yenidoğan döneminde çeşitli nedenlerle antibiyotik kullanımı 27 (%22) idi ve proktokolit düzelme yaşı ile ilişkisi saptanmadı. Bu veriler risk açısından değerlendirme için yeterli olmayıp bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ailede atopi öyküsü, pek çok alerjik hastalık için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Ancak farklı olarak BPİAP hastalarında ailede atopi öyküsünün risk ve prognoz açısından değerlendirildiği çalışmalarda anlamlı sonuçlar saptanmamıştır. İsrail’de 2012 yılında yapılan ileriye dönük bir çalışmada rektal kanama ile başvuran hastalardan BPİAP tanısı alan hastaların ailelerinde alerji öyküsü 6 hastada (% 28,6) saptanmıştır. Bu çalışmada ailede alerji öyküsü varlığı, kontrol vakalarında bu %33 saptanmış olup, BPİAP gelişimi açısından risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir (19). Türkiye’de İzmir Behçet Uz çocuk hastanesinde yapılan çalışmada ailede atopi öyküsü 22 hastada (%28,6) saptanmıştır. Ailede besin alerjisi öyküsü ise 9 hastada (%12) bildirilmiştir (131). Kaya ve arkadaşlarının çalışmasında ise ailede tanıli astım ve alerjik rinit öyküsü 5 hastada (%8,3) saptanmıştır (122). Macaristan’da 2013 yılında yapılan bir çalışmada, sadece çoklu besin alerjisinde ailede atopi öyküsü %57 saptanmıştır, ve bu oran sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (134). Bizim çalışmamızda ise ailede, anne, baba veya kardeşlerde atopi öyküsü 61 (%49,6) hastada pozitif olup literatüre göre oldukça yüksektir. Ancak bizim çalışmamızda ailede atopi öyküsü kişisel bildirimine göre yapıldığından bu veri yanıltıcı olabilir. Çalışmamızda ailede atopi varlığının proktokolit düzelme yaşına etkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,263$). Yine tekli ve çoklu besin alerjisi olan hastalar karşılaştırıldığında, ailede atopi öyküsü açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu konuda da ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

BPİAP’ e neden olan gıdalar, tekli besin veya çoklu besin alerjilerinin oranlarına dair majör bilgiler Türkiye’de yapılmış olan çalışmalarda mevcuttur. Köksal ve arkadaşlarının (130) Türkiye’de 2011-2014 yılları arasında yaptığı çalışmada inek sütü ve ürünleri 129 hastada (% 97,7), yumurta 29 hastada (% 22) ana alerjen besinler olarak saptanmıştır. Hem süt hem yumurta alerjisi 26 hastada (%19,7) saptanırken, 3 hastada sadece yumurta alerjisi saptanmıştır. Diğer nadir besinlerden 11 hastada fındık ve yer fıstığı, 9 hastada buğday, 5 hastada balık, 2 hastada mercimek, 2 hastada susam, 1’er hastada da patates, mısır, pirinç ve ıspanak alerjisi bildirilmiştir. Aynı çalışmada 87 (% 65,9) tekli besin alerjisi, 45 (% 34,1) çoklu besin alerjisi saptanmıştır. Bu çalışma, bizim çalışmamızla en yakın sonuçlara sahip çalışmadır. Bizim çalışmamızda da elimine edilen tüm besinlere bakıldığında süt ürünleri 122 (% 99,2), yumurta 46 (% 37,3) olup, 8 hastada buğday, 2 hastada kuruyemiş ve 1 hastada balık/deniz ürünleri alerjisi saptanmıştır. Tekli besin (süt

ürünleri) alerjisi 77 (% 62,6) hastada görülürken, çoklu besin alerjisi 46 (%37,4) hastada görülmesiyle sonuçlarımız neredeyse aynı görünmektedir. Farklı olarak, bizim çalışmamızda, süt ürünleri ile yumurta alerjisi birlikteliği 38 (%30,9) hastada saptanmış olup, bu sonucumuz Köksal ve arkadaşlarının (130) sonuçlarından biraz yüksektir. Ancak, bizim çalışmamızda hastaların eşlik eden atopik dermatit oranları da literatüre göre oldukça fazladır. Çalışmamızdaki yumurta ve dolayısıyla çoklu besin alerjisi yüksekliğinin bu durumdan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Türkiyede İzmir Behçet uz çocuk hastanesinde yapılan çalışmada 60 hastada (%78) sadece inek sütü, 4 hastada (%5) sadece yumurta, 10 hastada (%13) süt ve yumurta alerjisi saptanmıştır. Diğer nadir besinlerden, buğday 3 hastada (%3,9) , susam 2 hastada (%2,6), balık/havuç/elma sadece 1'er hastada saptanmış olup tekli süt ürünleri alerjisi oranı bizim çalışmamıza göre oldukça yüksektir (131). Hacettepe üniversitesi çocuk alerji kliniğinde 2010-2015 yılları arasında yapılan çalışmada, tekli besin alerjisi 26 (%70,3) iken çoklu besin alerjisi 11(%29,7) hastada saptanmıştır. Besinlere ayrı ayrı bakıldığında, sırası ile inek sütü 37 (%100), yumurta 5(%13,5), mercimek 2(%5,4), pirinç 1 (%2,7), kuzu eti, dana eti, nohut ve kestane alerjisi 1'er hastada saptanmıştır (132). Kaya ve arkadaşlarının çalışmasında sadece süt 50 (% 83,3), süt ürünleri ve yumurta birlikteliği 4(% 6,6), süt ürünleri ve tavuk 2 (% 3,3), 1 hastada süt ürünleri ve buğday ve son olarak da bir hastada süt ürünleri ve patates alerjisi saptanmıştır (122). Bu çalışmada çoklu besin alerjisi sıklığı 10 (% 16,7) olarak görülmektedir. 2 yaşında düzelen hasta grubunda daha çok tekli süt ürünleri alerjisi saptanmıştır. Bu çalışmada atopik dermatit ve dolayısıyla yumurta alerjisi oldukça az görülmüştür. Macaristan'da 2013 yılında yapılan bir çalışmada sadece çoklu besin alerjisinden şüphelenilen (4 hafta sadece süt ürünleri diyetine yanıt vermeyen), sadece anne sütü ile beslenen 30 hastada yapılan çalışmada, 7 hastanın annesine ek olarak yumurta diyeti, 4 hastanın annesine ise ek olarak yumurta, balık, soya, yer fıstığı ve buğday diyeti uygulanması ile bulgular gerilemiştir (134).

Çalışmamızda oral besin provakasyon testi sonucu ortaya çıkan gastrointestinal bulgular ayrıca değerlendirilip, hışıltı ve atopik dermatite neden olan besinler çıkarılıp tekrar değerlendirme yapıldığında, sadece süt ürünleri 101(%82,1), süt ve yumurta birlikteliği 15 (%12,2) iken toplam tekli besin alerjisi 101 (%82,1) ve

toplam çoklu besin alerjisi 22 (%17,9) hastada saptanmıştır. Ek analizi yaptığımız zaman, provakasyon testinde özellikle gastrointestinal bulguları değerlendirdiğimizdeki sonuçlarımız Kaya ve arkadaşlarının (122) sonuçları ile uyumu görülmektedir

Besin eliminasyonu ile hastalarımızın belirtilerinin, çoğunlukta olan 85'inin (72) ilk 14 günde, 27'sinin (%22,9) 15-30 günler arasında ve sadece 6 hastanın (%5,1) 30 günden uzun sürede gerilediği görülmüştür. Literatürde de, diyete yanıt, rektal kanama gibi geç reaksiyonları olan hastalarda süre 1-2 hafta arasında değişmektedir. Kronik diyare, mukuslu dışkılama gibi gastrointestinal belirtileri olan hastalarda besin eliminasyonunun 2-4 hafta devam edilmesi önerilmiştir (103).

BPIAP'in doğal seyrine bakacak olursak, 2015 yılında Nowak ve arkadaşlarının (103) yazdığı literatür derlemesinde, çoğu hastanın ilk 1 yaşta iyileştiği bildirilmiştir. Ancak bu derlemenin sonrasında, son yıllarda, özellikle ülkemizde yapılan çalışmalarda BPIAP doğal seyri irdelendiğinde, Köksal ve arkadaşlarının (130) Başkent Üniversitesi çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğinde, yaptığı çalışmada % 28 hastaya hastane şartlarında, % 60,6 hastaya evde BPT yapılmış. İnek sütü tolerasyon zamanı ortalama $12,5 \pm 5,3$ ay, yumurta tolerasyon zamanı $16,3 \pm 8,1$ ay saptanmıştır, çoklu besin alerjisi olan diğer tüm hastalar 2 yaşından sonra düzelmiştir. İzmir Behçet Uz çocuk hastanesinde yapılan çalışmada, besinleri tolere etme zamanı ortalama $14,77 \pm 11,98$ ay (3-66 ay arasında) olarak saptanmıştır (131). Bu çalışmada BPIAP olgularını düzelme yaşlarına göre oranları; 0-12 ay arası % 40, 13-24 ay arası % 27, 25-36 ay arası % 9 ve 36 aydan sonra % 5 olarak verilmiştir. Hacettepe üniversitesi çocuk alerji kliniğinde 2010-2015 yılları arasında yapılan çalışmada, ortalama düzelme yaşı 13 ay (11,9-18 ay) olarak verilmiştir (132). Kaya ve arkadaşlarının (122) çalışmasında ise, ortalama düzelme yaşı $13,2 \pm 5,2$ ay olarak saptanmıştır. 1 yaşında düzelen hasta sayısı 32 (%53,3) olup, 2 yaşında düzelen 15 (%25), 3 yaşında düzelen 3(%5) ve 4 yaşında devam eden 1 (%1,7) saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların 63'ünün (%51,2) 1 yaşında, 46'sı (%37,4) 2 yaşında ve 14'ü (%11,4) 2 yaşından daha geç düzeldiği saptanmış olup, bu sonuçlarımız Kaya ve arkadaşların (122) çalışmasıyla oldukça uyumlu görülmektedir. Ortalama düzelme yaşı, çalışmamızda $17,33 \pm 6,73$ (9-48) ay olarak saptanmış olup literatüre göre biraz daha yüksek görülmüştür.

BPIAP hastalarında, diyet yaklaşımına dair soru işaretlerinden biri de ‘etiket okuma’ (eser miktarda alerjen) konusudur. Eser miktarda alerjen alımının, hastalığın gidişatına olan etkisinin tartışmalıdır. Bu konuda bilgi veren ilk çalışmada, Lake ve arkadaşları (99) çalışmasında, eser gıda konusunda, dikkatli ve katı bir diyetin gerekli olduğundan, annenin çok küçük miktarda tereyağı tüketmesi ile bile kanlı dışkılamanın tekrarladığından bahsedilmiştir. Hatta 11 hastanın annesi katı diyet kurallarına uyamamış ve bu hastalarda 6 ay boyunca aralıklı kanama devam etmiş, ancak bu hastaların prognozu da diğerleri gibi olup, 1 yaşında düzelme olmuştur. Bizim çalışmamızda, annelerin besin eliminasyonuna uyumları değerlendirildiğinde, 53 hastanın (% 44,2) annesinin, zaman zaman diyete uyumsuzluk gösterdiği, alerjen besinleri tükettiği veya eser gıda uyarılarına uymadığı saptanmıştır. Bu durumun prognoza etkisi değerlendirildiğinde, diyette kaçak olmasının, proktokolit düzelme yaşına istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmamıştır ($p=0,660$). Diyete uyumsuzluk olan hastaların % 50,9’u 1 yaş civarı düzelirken, katı diyet yapanların da 1 yaşında düzelme oran %52,2 saptanmıştır. Ancak çalışmamızın kısıtlı yönü, diyete uyumsuzluğun sıklığının ve miktarının sorgulanmamış olmasıdır. İleride yapılacak çalışmalarda, BPIAP olgularında eser gıda diyeti yapılan ve yapılmayan grupların karşılaştırıldığı çalışmalar gerekmektedir. Yine de, bizim sonucumuz, besin eliminasyonuna hasta uyumunun ne kadar zor olduğunu göstermektedir, bu yüzden besin alerjisi tanısı koyarken, klinisyenlerin daha özenli olması ve oral besin provokasyonu ile tanıyı mutlak suretle kesinleştirmeleri önerilmektedir.

Astım, atopik hastalıklara sıklıkla eşlik etmektedir. İgE aracılı veya Non-İgE aracılı tüm besin alerjileri değerlendirildiğinde, hastaların besine tolerans geliştirme yaşında, eşlik eden astım varlığının prognostik bir faktör olduğu bazı çalışmalarda söylenmiştir (46). BPIAP olgularında eşlik eden astım varlığı, İzmir Behçet Uz çocuk hastanesinde yapılan çalışmada 5 hastada (% 6,5) saptanmış iken Kaya A. Ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 7 hastada (% 11,6) bildirilmiştir (122,131). Bizim çalışmamızda astım varlığı 24 (%19,5) hastada saptanmış olup diğer çalışmalardan oldukça yüksektir. Genel olarak diğer besin alerjilerinin aksine çalışmamızda astım varlığının prognoza etkisi saptanmamıştır.

Atopik dermatit, genellikle bebeklik döneminde başlar. Besinlere bağlı atopik dermatit, şüpheli besinin alınmasıyla alevlenir ve eliminasyonla düzelir (53). Besinle

ilişkili alevlenmeler hem İgE aracılı hem de Non-İgE aracılı olmaktadır (56,57). 2015 yılında yapılan derlemede, dünya çapında, çocuklarda atopik dermatit görülme sıklığı % 20 olarak bildirilmiştir (135). Sicherer SH ve arkadaşlarının (53) ve Burks AW ve arkadaşlarının (54) yayınladığı iki çalışmaya göre besin alerjisi olan çocukların en az 1/3'ünde ılımlı ya da ciddi atopik dermatit eşlik eder. Bizim çalışmamızda BPIAP hastalarında, atopik dermatit eşlik etme oranı % 35 olup, tüm bu çalışmalarla uyumlu olarak toplumda atopik dermatit görülme sıklığından fazladır.

Sadece BPIAP olgularında atopik dermatit görülme sıklığına bakacak olursak, 2005 yılında Finlandiya'da yapılan çalışmada, atopik dermatit hastaların % 38'inde (21), Macaristanda 2013 yılında yapılan bir çalışmada hastaların %27'sinde saptanırken, sağlıklı kontrol grubunda da % 21 saptanmıştır (134). Çalışmamızın sonuçlarına göre, BPIAP olgularına %35 atopik dermatit eşlik etmektedir ve sonucumuz yukarıda bahsedilen çalışmalarla oldukça uyumludur.

Çalışmamızda, atopik dermatit eşlik etmeyen hastaların daha çok ilk 1 yaşta düzelme eğiliminde olduğu (% 58,8) , oysa ki atopik dermatit eşlik eden hastaların da daha çok 2 yaşında düzeldiği (% 51,2) görülmektedir. Ancak prognoza etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir (p= 0,053).

BPIAP hastaları eozinofili, serum total İgE yüksekliği, CRP yükseklikleri irdelendiğinde, ilk olarak Lake ve arkadaşları (99), bu hastalarda ılımlı anemi gelişiminin olası olduğunu belirtmiştir. 2005 yılında Finlandiya'da yapılan çalışmada, anemi 1 hastada (% 3) saptanmış, eozinofili 12 (% 30), Crp yüksekliği 2 (% 5). Total İgE yüksekliği 6 hastada saptanmıştır (21). Hacettepe üniversitesi çocuk alerji kliniğinde 2010-2015 yılları arasında yapılan çalışmada, hiçbir hastada anemi saptanmamış olup ortalama hemogloblin değeri 11,3 (10,7-12,3) saptanmıştır. Oratalama eozinofil yüzdesi 4,4 (2,5-7,2) iken ortalama eozinofil sayısı 400/mm³ (300-703) saptanmıştır. Total İgE düzeyi ortalaması ise 3,5 (2,4-9,3) tür (132). Tokyo'da yapılan çalışmada BPIAP ve yenidoğanın geçici idiopatik koliti hastaları karşılaştırıldığında lökosit ve eozinofil sayısı anlamlı olarak yenidoğanın geçici idiopatik kolitinde yüksek saptanmıştır (wbc: 12685±3754/ul ve 30978±16116/ul) (eo: 1084±816/ul ve 4456±3341) (129). Macaristan'da 2013 yılında yapılan çalışmada, sadece çoklu besin alerjisinde, periferel eozinofil sayısı sağlıklı kontrol

grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,001$). Hastaların hemoglobin düzeyleri kontrol grubu ile aynı iken, demir düzeyleri kontrol gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır. Sadece 1 hastada ciddi anemi saptanmıştır (134).

Eozinofil sayısı veya yüzdesi yüksek olan hasta oranı bizim çalışmamızda, %45,2 olup Finlandiya çalışmasından yüksek iken Tokyo çalışmasından düşüktür. Ortalama eozinofil sayısı ise $406,17 \pm 351,89$ (median 360U/l) olup Hacettepe üniversitesinin çalışmasıyla uyumludur.

Anemi görülme sıklığı çalışmamızda %8 olup, 2011 yılında belirlenen Türkiye’de 6-17 ay sağlıklı çocuklarda anemi görülme sıklığına (% 6,3) çok yakındır (136).

Türkiyede İzmir Behçet Uz çocuk hastanesinde yapılan çalışmada, eozinofili yüzdesi 1 yaşından önce düzelen hastalarda $5,7 \pm 4,6$ iken daha geç düzelen hastalarda $2,2 \pm 2,8$ olup istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek eozinofil yüzdesi olan hastalar daha çok 1 yaşın altında düzelmiştir (131). Ancak bizim çalışmamızda eozinofilinin prognoza istatistiksel anlamlı bir etkisi saptanmamıştır ($p=0,920$).

Köksal ve arkadaşlarının(130) çalışmasında, çoklu besin alerjisi olan hastalarda tekli besin alerjisi olanlara göre eozinofil sayıları istatistiksel anlamlı daha yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda tekli ve çoklu besin alerjisi olan hastaların eozinofil sayıları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,575$).

Literatürde, günümüze kadar, BPİAP tanılı hastalarda değerlendirilmemiş olmakla birlikte, çalışmamızda hastaların immünglobulin düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda Serum immünglobulin düzeyleri 91 (%74) hastada değerlendirilmiştir. Hastaların 31’inde (%34,1) başvuru anında hipogamaglobulinemi saptanmıştır. Bu hastaların izlemlerinde hipogamaglobulineminin düzeldiği ve herhangi bir immün yetmezliğe neden olmadığı görülmüştür. Hipogamaglobulinemi saptanan ve saptanmayan hastalar arasında proktokolit düzelme yaşında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,817$).

Ne atopi patch(yama) testi, ne deri prick testi (DPT), ne de serum spesifik İgE düzeylerinin ölçümü BPİAP tanısında faydalı bulunmamıştır (5,7). İsrail’de, 2012 yılında yapılan ileriye dönük bir çalışmada, DPT inek sütüne karşı pozitifliği 2 (%10), diğer gıdalara karşı pozitiflik 3(%15) saptanmıştır (19). Finlandiya’da yapılan

çalışmada, DPT pozitifliği, inek sütüne 2 (%5), yumurtaya 1(%3), buğdaya karşı ise 0 saptanmış (21). Kaya ve arkadaşlarının(122) çalışmasında 52 (%86,6) hastaya deri prick testi yapılmış, ve sadece 4 (%7,7) hastada herhangi bir gıda pozitifliği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, 90 hastaya (%73,2) cilt prick testi uygulanmış olup oldukça yüksek bir orandır. Bunların 25'inde (%27,8) herhangi bir gıdaya karşı reaksiyon görülmüş olup bu rakam literatüre göre çok yüksektir. Ancak literatürdeki diğer çalışmalarda da olduğu gibi tüm hastalara yapılmadığından bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Prognoza etki açısından bakıldığında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Köksal ve arkadaşlarının (130) tekli ve çoklu BPİAP olgularını karşılaştırdığı çalışmasında DPT, 37 (%28) hastada uygulanmıştır. Sadece 18'inde (%13,6) herhangi birinde pozitiflik saptanırken, negatif olan 44 hasta ile karşılaştırıldığında çoklu besin alerjisi olanlarda anlamlı oranda daha yüksek pozitiflik saptanmış. Bu çalışma ile uyumlu bir şekilde, bizim çalışmamızda da çoklu besin alerjisi olan hastaların DPT pozitifliği anlamlı derecede yüksektir. BPİAP tanısı ile izlenen hastalarda eşlik eden İgE aracılı alerjik hastalıkların (besin ilişkili astım ve atopik dermatit) bu duruma etkisi büyüktür. Her ne kadar, tanısal açıdan anlamsız olduğu belirtilse de, çoklu besin alerjilerini ve eşlik eden İgE aracılı alerjik hastalıkların belirlenmesi açısından DPT değerlendirilmesi önerilebilir.

Bizim çalışmamızda hastaların 116'sında (%94,6) serum spesifik İgE düzeyleri klinisyen ve aile tarafından şüphelenilen gıdaya göre çalışılmıştı. 116 hastanın tamamına süt spesifik İgE düzeyi bakılmış olup 21'inde (% 18,1) pozitif, 100 hastaya yumurta spesifik İgE bakılmış olup 18'inde (% 18), buğday spesifik İgE 71 hastadan 2'sinde (% 2,8), kuruyemiş spesifik İgE ise 24 hastadan sadece 1'inde (% 4,2) (ceviz spesifik İgE) pozitif saptandı. Herhangi bir gıdaya karşı spesifik İgE yüksekliği ise % 26,7 idi. Bulduğumuz tüm değerler literatürden daha yüksek görülmekle birlikte, yine bizim çalışmamızda özellikle yumurta ile yapılan besin yükleme testinde hastaların % 19,5'inde döküntü saptandığı bilgisi göz önünde bulundurulduğunda, hastalarımızın eşlik eden İgE aracılı atopik dermatit oranlarının yüksek olmasından kaynaklanmakta olduğu düşünülmektedir.

Prognoz açısından incelendiğinde, çalışmamızda herhangi bir gıdaya karşı spesifik İgE yüksekliğinde ve inek sütü spesifik İgE yüksekliğinde hastaların

düzelme oranları istatistiksel anlamlı ölçüde daha ileri yaşta olmaktadır. Bu prognostik ilişki tıpkı atopik dermatitle olmadığı gibi yumurta spesifik İgE düzeyi yüksekliğinde de saptanmamıştır.

Deri yama testi, Kaya ve arkadaşlarının (122) çalışmasında 27/60 hastaya yapılmış ve sadece 2 (% 7,4) hastada pozitif saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da yaklaşık aynı oranda hastaya yapılmış olup, 16'sında (% 31,4) herhangi bir gıdaya karşı pozitif reaksiyon gelişirken, bu oran Kaya ve arkadaşlarının çalışmasından oldukça yüksektir. Çalışmamızda non-İgE hücrel reaksiyonun kanıtlanma oranı daha yüksektir. Ancak cilt yama testinde pozitifliğin hastalığın prognozu açısından anlamı saptanmamıştır.

Tüm besin alerjilerinde olduğu gibi, BPİAP hastalarında da, besin eliminasyonunun neden olabileceği nutrisyonel eksiklikler hem aileleri hem de klinisyenleri endişelendirmektedir. BPİAP hastalarının, büyüme-gelişmelerinin irdelendiği çalışmalara bakacak olursak, klinisyenlerin ve ailelerin bu kaygılarının yersiz olduğu görülecektir. Lake ve arkadaşlarının (99) çalışmasında tüm hastaların kilo alımları normal, genel durumları iyi olarak bildirilmiştir. 2005 yılında Finlandiya'da yapılan çalışmada, büyüme-gelişme tüm hastalarda Finlandiya normal büyüme gelişme eğrilerine göre normal saptanmış (21). 2010-2013 yılları arasında Brezilya'da BPİAP tanılı hastaların başvuru ve takiplerinde büyüme-gelişmelerinin ayrıntılı olarak değerlendirildiği araştırmada, başvuruda sadece 1'i (% 2) zayıf, 43'ü (% 98) normal olduğu ve hiç birinin fazla kilolu olmadığı görülmektedir. Bu hastaların 6 ay sonra tekrar değerlendirmelerinde 2'sinin (% 5) zayıf, 41'inin (% 93) normal ve 1(% 2) fazla kilolu olduğu saptanmıştır. Hiçbir hastada belirgin büyüme-gelişme geriliği görülmezken, anne sütü, yoğun hidrolize mama ve amino-asit bazlı mama ile beslenen hastalar karşılaştırıldığında da kilo alımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (133). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak sadece 4 (% 3,3) hasta Türk çocukları büyüme eğrilerine göre 3 persentil ve altında olup, kalan % 96,7 hastamız normal gelişim göstermiştir.

Çoğunlukla süt ve ürünleri eliminasyonu yapıldığı üzere en sık endişelenilen konu besinsel kalsiyum eksikliğidir. Ancak çalışmamızda hastaların 1 yaşında değerlendirilen serum kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz değerlerinde hiçbir hastada patoloji saptanmamıştır.

Probiyotiklerin, alerjik hastalıklarda faydalarına dair son yıllarda çalışmalar mevcuttur. Dört hastanın probiyotik tedavisi ile kanlı dışkılamasının yaklaşık 1 haftada gerilediğine dair yayınlanmış olan vaka serisinde hastaların BPİAP olduğuna dair eliminasyon-besin yükleme testlerinden bahsedilmemiştir (137). Polonya’da 2004-2006 yılları arasında, 26 hastada yapılan randomize kontrollü çalışmada, hastaların annelerine besin eliminasyonu ve ek olarak hastalara lactobacillus rhamnosus veya plasebo verilmiştir. Bu çalışmada probiyotik alan ve almayan gruplar arasında semptomların gerilemesi 17.3 ± 10.6 ve 15.4 ± 11 gün ile endoskopik düzelme 3/11 ve 2/15 hastada, histopatolojik düzelme 3/11 ve 2/15 hastada saptanmış olup, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (139). Ancak bu çalışmada hastaların düzelme yaşlarına bakılmamıştır. Bizim çalışmamızda da, probiyotik kullanımının prognoza etkisi incelendiğinde, anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Besin protein ilişkili alerjik proktokolitte probiyotik kullanımı tartışmalı bir konu olarak kalmaya devam etmektedir ve bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Endoskopik değerlendirme BPİAP tanısı için mutlaka gerekli değildir (139). Ciddi bulguları olan hastalara, diyet eliminasyonuna yanıt vermeyen olgularda diğer nedenleri dışlamak için yapılabilir. Bizim çalışmamızda, BPİAP tanılı, fazla miktarda veya uzun süren kanaması olan, diyet tedavisine yeterli yanıt alınamamış 4 hastamıza rektosigmoidoskopi yapılmış olup, hepsinin rektosigmoidoskopisinde makroskopik olarak lenfonodüler hiperplazi ve yer yer fokal eritem, histopatolojik olarak 2 hastada eozinofili (60’in üstünde 10 büyütme alanında), tüm hastalarda lenfoid agregatlar görülmüştür. Endoskopik değerlendirme sonuçlarımız literatürle uyumlu görünmektedir.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak, BPİAP, son yıllarda daha sık tanı alan, tanısı klinik ve oral besin yükleme testi ile doğrulanan, prognozu genel anlamda iyi bir hastalıktır. Sık tanı alan bu hastalığın, ayrıntılı klinik özelliklerini ve doğal seyrini araştırdığımız çalışmamızda sonuçlarımız özet olarak şu şekildedir:

- Prevelans % 0.01 bulunmuştur.
- Tüm besin alerjileri arasında sıklığı %12,4' tür.
- Tüm Non-İgE gastrointestinal besin alerjilerinin %85,9'unu oluşturmaktadır.
- Çoğunlukla, sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde görülmektedir (%58,5) .
- Hastaların 69'u (%56,1) erkek, 54'ü (%43,9) kız olup, cinsiyet prognostik bir faktör değildir.
- Belirtilerin başlama yaşı ortalaması $2,69 \pm 2,31$ aydır. Tekli besin alerjisi olgularında ortalama $2,75 \pm 2,01$ ay, çoklu besin alerjilerinde $2,59 \pm 2,75$ ay olup çoklu besin alerjisi olan hastaların semptomlarının anlamlı olarak daha erken başladığı görülmüştür.
- Ana belirtisi kanlı dışkılama 92 (%74,8) ve mukuslu dışkılama 118 (%95,9) iken, eşlik eden ılımlı kusma 37(%30,1), ılımlı ishal 80 (%65), kabızlık 23 (%18,7), huzursuzluk/kolik 78 (%63,4), beslenme/emme reddi 24 (%19,5), popoda geçmeyen/yineleyen pişik 55(%44,7), kilo almada duraklama 51 (%41,5) ve egzama/döküntü 44(%35,8) görülmektedir.
- İnek sütü ve ürünleri ana alerjendir (%99,2). Hastalarda ek alerjen olarak yumurta %37,3, buğday %6,5, kuruyemiş %1,6 ve balık/deniz ürünleri %0,8'inde saptanmıştır.
- Tekli besin alerjisi % 62,6 , çoklu besin alerjisi % 37,4'tür. Çoklu besin alerjisi kötü prognoz göstergesidir.
- 6 aydan kısa süre anne sütü alabilen hastaların 1 yaşında düzelme oranları % 26,7 ile son derece düşüktür. 6 aydan uzun süre anne sütü alan hastaların 1 yaşında düzelme oranı %54,6'dır. BPİAP tanısı ile takip edilen hastaların mümkün oldukça anne sütü ile beslenmelerinin

desteklenmesi önerilmelidir ve bu konuda ileri araştırmalar yapılmalıdır.

- Ailede atopi, doğum şekli, doğum ağırlığı, perinatal antibiyotik maruziyeti, sigara maruziyetinin prognostik önemi yoktur.
- Ezoinofili sıklıkla saptanmaktadır (%48,2).
- Anemi gelişimi oldukça nadirdir (%6,3). Toplumda görülen anemi sıklığından farksızdır.
- Hipogamaglobulinemi oldukça sık rastlanmaktadır (%34,1). Bu konuda ileri çalışmalar önerilmektedir.
- Süt sp İgE ve buğday sp İgE yüksekliği sık görülmemekle birlikte prognozu olumsuz etkilemektedir.
- Atopi patch ve deri prick testi hastaların 1/3'ünde pozitiftir. Tanısal olarak yardımcı olmaları dışında prognostik özellikleri yoktur.
- Eşlik eden atopik dermatit oldukça sıktır. Ancak prognostik özelliği saptanmamıştır.
- Atopik dermatit varlığında yumurta alerjisi şiddetle düşünülmelidir.
- Doğal seyir yüz güldürücüdür. Hastaların %51,2'si 1 yaşında iyileşmektedir. %37,4'ü 2 yaşında ve %11,4'ü 2 yaşından sonra, en geç 48 aylıkken iyileşmektedir.

Süt çocukluğu döneminde, kanlı dışkılamanın sık görülen nedenlerinden biri olan bu durumun doğal gidişatını bilmek, yaklaşım konusunda daha net öneriler geliştirmek açısından faydalı olacağını, bu konudaki çalışmaların artmasının gerektiğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Wüthrich B. History of food allergy. *Chem Immunol Allergy*. 2014;100:109-19.
2. Sicherer S.H. and H.A. Sampson. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(2 Suppl 2): S116-25.
3. Lack, G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(5): 1187-97.
4. Sampson, H.A. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113(5): 805-19; quiz 820.
5. Muraro A, Werfel T, HoffmannSommergruber K et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014; 69: 1008–25
6. Lake AM, Whittington PF, and Hamilton SR. Dietary proteininduced colitis in breast-fed infants. *J Pediatr* 101:906 –910, 1982
7. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel report. Boyce JA¹, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA Jr, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Luccioli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwaninger JM.
8. Businco L, Benincori N, Cantani A. Epidemiology, incidence and clinical aspects of food allergy. *Ann Allergy*. 1984 Dec;53(6 Pt 2):615-22.
9. Prausnitz c, Küstner H: Studies on supersensitivity, *Centralbm Baktirol* 86:160-169, 1921
10. Loveless MH. milk allerjy: experiments with a masked ingestion test. *J Allergy* 1950;21: 489-99

11. May CD. Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to foods in asthmatic children, *J allergy and Clin Immunology* 58; 500-515, 1976
12. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis B. I. Nwaru¹, L. Hickstein², S. S. Panesar³, A. Muraro⁴, T. Werfel⁵, V. Cardona⁶, A. E. J. Dubois⁷, S. Halken⁸, K. Hoffmann-Sommergruber⁹, L. K. Poulsen¹⁰, G. Roberts^{11,12,13}, R. Van Ree¹⁴, B. J. Vlieg-Boerstra¹⁵ & A. Sheikh^{3,16} on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group*
13. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis B. I. Nwaru^{1,2}, L. Hickstein³, S. S. Panesar ², G. Roberts^{4,5,6}, A. Muraro⁷ & A. Sheikh^{2,8,9} on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group*
14. Jacob Kattan. The Prevalence and Natural History of Food Allergy
15. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Aksoy A, Baki A, Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban schoolchildren in the Eastern Black Sea Region of Turkey. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1027-35.
16. Gelincik A, Büyüköztürk S, Gül H, Işık E, Işsever H, Özşeker F, et al. Confirmed prevalence of food allergy and non-allergic food hypersensitivity in a Mediterranean population. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1333-41.
17. Celik G, Mungan D, Bavbek S, Sin B, Ediger D, Demirel Y, et al. The prevalence of allergic diseases and atopy in Ankara, Turkey: A two-step population-based epidemiological study. *J Asthma* 1999;36:281-90.
18. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 647–53 e1–3.
19. Elizur A, Cohen M, Goldberg MR, et al. Cow's milk associated rectal bleeding: a population based prospective study. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 766–70.

20. Xanthakos SA, Schwimmer JB, MelinAldana 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: 16–22.
21. Arvola T, Ruuska T, Keranen J, Hyoty H, Salminen S, Isolauri E. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological exam
22. Sampson HA, L.D., Adverse reactions to food. 18th ed ed, ed. B.R. In Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF eds2008, *Nelson Textbook of Pediatrics*: USA, Elsevier.
23. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann HJ, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J.* 2010;3:57–61
24. Nowak-Wegrzyn, A., H.A. Sampson, R.A. Wood, and S.H. Sicherer. Food protein- induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics*. 2003; 111(4 Pt 1): 829-35.
25. Derya Ufuk Altıntaş. Besin Alerjilerinde Klinik Tablolar ve Tanı. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıklar> Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve immunoloji Bilim Dalı
26. Shannon WR. Demonstration of food proteins in human breast milk by anaphlactic experiments in guinea pig. *Am J Dis Child* 1921;22:223-5
27. Zeiger, R.S. and N.J. Friedman. The relationship of breastfeeding to the development of atopic disorders. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2006; 57: 93-105; discussion 105-8.
28. Sampson HA, B.A., Adverse reactions to food. *Middleton's Allergy Principles & Practice*. 7th ed. ed, ed. B.B. Adkinson NF, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER. Vol. 2. 2009, china: Elsevier
29. Roitt I, Brostoff J, Male D *Immunology*. 6th ed, New York: Mosby; 2001
30. Sicherer SH. Food allergy. *Lancet*. 2002; 9334: 701– 710.

31. Hill DJ, Hosking CS, Zhie CY, Leung R, Baratwidjaja K, et al. The frequency of food allergy in Australia and Asia. *Environ Toxicol Pharmacol*. 1997; 4: 101–110
32. Sampson HA, MacDonald SM. IgE-dependent histamine-releasing factors. *Springer Semin Immunopathol* 1993;15:89-98.
33. Pelto L, Laitinen I, Lilius E-M. Current perspectives on milk hypersensitivity. *Trends Food Sci Technol*. 1999; 10: 229–233.
34. Pelto L, Impivaara O, Salminen S, Poussa T, Seppä€pen R, Lilius EM. Milk hypersensitivity in young adults. *Eur J Clin Nutr*. 1999; 53: 620–624.
35. Benlounes N, Candalh C, Matarazzo P, Dupont C, Heyman M. The time-course of milk antigen-induced TNF-a secretion differs according to the clinical symptoms in children with cows ilk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104: 863–869
36. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy WAO DRACMA Guidelines 33 and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117: 391–397.
37. Calvani M, Cardinale F, Martelli A, Muraro A, Pucci N, Savino F, Zappala D, Panetta V Efficiency of the new diagnostic criteria for food anaphylaxis in Italy.
38. IgE-mediated food allergies in children: prevalence, triggers, and management Sooyoung Lee, MD, PhD Department of Pediatrics, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea
39. Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C, Parkes P, Lessof MH. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy* 1987;17:33-42.
40. Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, Ansaloni R, Magri GC. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts)

- and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989,83:683-90.
41. Sugii K, Tachimoto H, Syukuya A, Suzuki M, Ebisawa M. Association between childhood oral allergy syndrome and sensitization against four major pollens (Japanese cedar, orchard grass, short ragweed, alder). *Arerugi*. 2006; 55: 1400–1408.
 42. Sprikkelman AB, Heymans HS, Van Aalderen WM. Development of allergic disorders in children with cows milk protein allergy or intolerance in infancy. *Clin Exp Allergy*. 2000; 30: 1358–1363.
 43. Novembre E, de Martino M, Vierucci A. Foods and respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1988,81:1059-65.
 44. Oehling A, García B, Santos F, Córdoba H, Diéguez I, et al. Food allergy as a cause of rhinitis and/or asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1992,2:7883.
 45. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Thevenin F. Asthma caused by food allergy. *Rev Med Interne* 1996,17:551-7.
 46. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, Veglia F, Sarratud T, et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008,101:166-73.
 47. Bonadonna P, Crivellaro M, Dama A, Guarnieri G, Schiappoli M, Senna G. Occupational asthma induced by casein inhalation. *G Ital Med Lav Ergon*. 2003; 25 (Suppl 3): 192–193.
 48. Bahna SL. Exquisite food allergy without eating. *Allergy*. 1994; 49: 129–130.
 49. Ramirez DA Jr, Bahna SL. Food hypersensitivity by inhalation. *Clin Mol Allergy*. 2009; 7: 4–7
 50. Fisher AA. Allergic contact urticaria of the hands due to seafood in food handlers. *Cutis* 1988,42:388-9.

51. Tan BM, Sher MR, Good RA, Bahna SL. Severe food allergies by skin contact. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001; 86: 583–587
52. DaVeiga, S.P. Epidemiology of atopic dermatitis: a review. *Allergy Asthma Proc.* 2012; 33(3): 227-34.
53. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:114-22.
54. Burks AW, James JM, Hiegel A, Wilson G, Wheeler JG, Jones SM, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1998;132:132-6.
55. Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985;107:669-75
56. Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1992; 128: 187–192
57. Garcia C, El-Qutob D, Martorell A, Febrer I, Rodriguez M, Cerda JC, Felix R. Sensitization in early age to food allergens in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol.* 2007; 35: 15–20.
58. Heiner DC, Sears JW. Chronic respiratory disease associated with multiple circulating precipitins to cows milk. *Am J Dis Child.* 1960; 100: 500–502.
59. Moissidis I, Chaidaroon D, Vichyanond P, Bahna SL. Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome). *Pediatr Allergy Immunol.* 2005; 16: 545– 552.
60. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: S1–58.
61. Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1114–24
62. Caubet J-C, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Wegrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 6–17.

63. Lightdale JR, Gremse DA. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics* 2013; 131: e1684–95
64. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 498–547
65. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 822–7
66. Borrelli O, Mancini V, Thapar N, et al. Cow's milk challenge increases weakly acidic reflux in children with cow's milk allergy and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2012; 161: 476–81 e1.
67. Ravelli AM, Tobanelli P, Volpi S, Ugazio AG. Vomiting and gastric motility in infants with cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 59–64
68. Liacouras CA, Ruchelli E. Eosinophilic oesophagitis. *Curr Opin Pediatr*. 2004; 16: 560–566.
69. Liacouras CA. Eosinophilic oesophagitis: treatment in 2005. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006; 22: 147–152
70. Heine RG. Gastroesophageal reflux disease, colic and constipation in infants with food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006; 6: 220–225.
71. Clifford TJ, Campbell MK, Speechley KN, Gorodzinsky F. Sequelae of infant colic: evidence of transient infant distress and absence of lasting effects on maternal mental health. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; 156: 1183–1188.
72. Lucassen PL, Assendelft WJ, van Eijk JT, Gubbels JW, Douwes AC, van Geldrop WJ. Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community. *Arch Dis Child*. 2001; 84: 398–403.

73. Shamir R, St James-Roberts I, Di Lorenzo C, et al. Infant crying, colic, and gastrointestinal discomfort in early childhood: a review of the evidence and most plausible mechanisms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57 (Suppl 1): S1–45
74. Hill DJ, Roy N, Heine RG, et al. Effect of a low-allergen maternal diet on colic among breastfed infants: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005; 116: e709–15.
75. Iacovou M, Ralston RA, Muir J, Walker KZ, Truby H. Dietary management of infantile colic: a systematic review. *Matern Child Health J* 2012; 16: 1319–31.
76. Dobson D, Lucassen PL, Miller JJ, Vlieger AM, Prescott P, Lewith G. Manipulative therapies for infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD004796.
77. Hall B, Chesters J, Robinson A. Infantile colic: a systematic review of medical and conventional therapies. *J Paediatr Child Health* 2012; 48: 128–37.
78. Bergmann MM, Caubet JC, McLin V, Belli DC, Schappi MG, Eigenmann PA. Common colic, gastroesophageal reflux and constipation in infants under 6 months of age do not necessitate an allergy workup. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 410–2
79. Benninga M, Candy DC, Catto-Smith AG, Clayden G, Loening-Baucke V, et al. The Paris Consensus on Childhood Constipation Terminology (PACCT) Group. *JPediatrGastroenterolNutr*.2005;40:273–275
80. van den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2401–9.
81. Roma E, Adamidis D, Nikolara R, Constantopoulos A, Messaritakis J. Diet and chronic constipation in children: the role of fiber. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 169–74.

82. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 258–74.
83. Loening-Baucke V. Clinical approach to fecal soiling in children. *Clin Pediatr (Phila)* 2000; 39: 603–7.
84. Quinlan PT, Lockton S, Irwin J, Lucas AL. The relationship between stool hardness and stool composition in breast- and formula-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20: 81–90.
85. Borrelli O, Barbara G, Di Nardo G, et al. Neuroimmune interaction and anorectal motility in children with food allergy-related chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 454–63.
86. Turunen S, Karttunen TJ, Kokkonen J. Lymphoid nodular hyperplasia and cow's milk hypersensitivity in children with chronic constipation. *J Pediatr* 2004; 145: 606–11.
87. Kuitunen P, Visakorpi JK, Savilahti E, Pelkonen P. Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. Clinical findings and course in 54 cases. *Arch Dis Child* 1975; 50: 351–6.
88. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: a prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 457–61.
89. Iyngkaran N, Abdin Z, Davis K, et al. Acquired carbohydrate intolerance and cow milk protein-sensitive enteropathy in young infants. *J Pediatr* 1979; 95: 373–8.
90. Beyer K, Castro R, Birnbaum A, Benkov K, Pittman N, Sampson HA. Human milk-specific mucosal lymphocytes of the gastrointestinal tract display a TH2 cytokine profile. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 707–13.

91. Lin XP, Magnusson J, Ahlstedt S, et al. Local allergic reaction in foodhypersensitive adults despite a lack of systemic food-specific IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 879–87.
92. Järvinen KM, and Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 1:317–322, 2013.
93. Coates RW, Weaver KR, Lloyd R, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome as a cause for infant hypotension. *West J Emerg Med* 12:512–514, 2011
94. Mehr S, Kakakios A, Frith K, and Kemp AS. Food proteininduced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics* 123:e459 –e464, 2009
95. Nomura I, Morita H, Hosokawa S, et al. Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 127:685–688.e1– 8, 2011.
96. Borchers SD, Li BU, Friedman RA, and McClung HJ. Riceinduced anaphylactoid reaction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 15:321–324, 1992
97. Levy Y, and Danon YL. Food protein-induced enterocolitis syndrome—not only due to cow’s milk and soy. *Pediatr Allergy Immunol* 14:325–329, 2003.
98. Arik Yilmaz E, Cavkaytar O, Uysal Soyer O, and Sackesen C. Egg yolk: an unusual trigger of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Allergy Immunol* 25:296 –297, 2014.
99. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30(Suppl.):S58 –S60, 2000
100. Jenkins HR, Pincott JR, Soothill JF, et al. Food allergy: the major cause of infantile colitis. *Arch Dis Child* 59:326 –329, 1984

101. Goldman H, and Proujansky R. Allergic proctitis and gastroenteritis in children. Clinical and mucosal biopsy features in 53 cases. *Am J Surg Pathol* 10:75– 86, 1986
102. Odze RD, Bines J, Leichtner AM, Goldman H, Antonioli DA. Allergic proctocolitis in infants: a prospective clinicopathologic biopsy study. *Hum Pathol* 1993; 24: 668–74
103. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis Anna Nowak-Wegrzyn, M.D.
104. Gryboski JD. Gastrointestinal milk allergy in infants. *Pediatrics* 40:354 – 362, 1967
105. Meyer RSC, Shah N. A review on the diagnosis and management of foodinduced gastrointestinal allergies. *Curr Allergy Clin Immunol* 2012; 25: 10–7
106. ABM Clinical Protocol #24: Allergic Proctocolitis in the Exclusively Breastfed Infant. Academy of Breastfeeding Medicine. *Breastfeed Med.* 2011 Dec;6(6):435-40. doi: 10.1089/bfm.2011.9977. Epub 2011 Nov 3.
107. Hwang JB, Hong J. Food protein-induced proctocolitis: is this allergic disorder a reality or a phantom in neonates? *Korean J Pediatr* 2013; 56: 514–8
108. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. 2010; 126:1119-1228.
109. Bindlev-Jensen C, Ballmer Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods-position paper from European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 2004;59: 690-697.
110. Scott HS. In Vivo Diagnosis: Skin Testing and Challenge Procedures. In: Metcalfe D, Sampson HV, Simon R (eds). *Food Allergy: Adverse Reactions to Food and Food Additives* (3th ed). Wiley-Blackwell, 2008:268-275.

111. Scott HS. Elimination Diets and Oral Food Challenges. In: Metcalfe D, Sampson HV, Simon R (eds). *Food Allergy: Adverse Reactions to Food and Food Additives* (3th ed). Wiley-Blackwell, 2008:290-296.
112. Soares-Weiser K, Panesar SS, Rader T, Werfel T, Muraro A, HoffmannSommergruber K, et al. Diagnosis of Food Allergy: a systematic review. *Clin Transl Allergy*. 2013;3:3-18.
113. Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45:399-404.
114. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1172-1177
115. Sicherer SH. In Vivo Diagnosis: Skin Testing and Challenge Procedures. Part 3 Adverse Reactions to Foods: Diagnosis. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA (eds). *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives* (4th ed). Blackwell Science, 2008:267-277
116. Calvani M, Alessandri C, Frediani T, Lucarelli S, Miceli Sopo S, Panetta V, et al. Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenges. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:585-588.
117. Rancé F, Juchet A, Brémont F, Dutau G. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy*. 1997;52:1031-1035.
118. Devillers AC, de Waard-van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP. Delayed- and immediate-type reactions in the atopy patch test with food allergens in young children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20:53-58.
119. Taskapan O. , The Significance of Skin Tests in Atopic Dermatitis, expert opinion, *Turk J Dermatol* 2013; 7: 236-41
120. Machida HM, Catto Smith AG, Gall DG, et al. Allergic colitis in infancy: clinical and pathologic aspects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 19:22–26, 1994

121. Ormala T, Rintala R, Savilahti E. T cells of the colonic mucosa in patients with infantile colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 133–8
122. Kaya A, Toyran M, Civelek E, Misirlioglu E, Kirsaclioglu C, Kocabas CN. Characteristics and prognosis of allergic proctocolitis in infants. *J Pediatr*
123. Hill DJ, Ford RP, Shelton MJ, and Hosking CS. A study of 100 infants and young children with cow's milk allergy. *Clin Rev Allergy* 2:125–142, 1984
124. Darsow U, Ring J. Airborne and dietary allergens in atopic eczema: a comprehensive review of diagnostic tests. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:544--51.
125. Nowak-Wegrzyn, A., A.H. Assa'ad, S.L. Bahna, S.A. Bock, S.H. Sicherer, and S.S. Teuber. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123(6 Suppl): S365-83.
126. Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed.2007
127. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri, Olcay Neyzi¹, Hülya Günöz², Andrzej Furman³, Rüveyde Bundak², Gülbin Gökçay² Feyza Darendeliler², Firdevs Baş⁴, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 1-14
128. The etiology of small and fresh rectal bleeding in not-sick neonates: should we initially suspect food protein-induced proctocolitis? Jang HJ, Kim AS, Hwang JB. *Eur J Pediatr.* 2012 Dec;171(12):1845-9. doi: 10.1007/s00431-012-1825-2. Epub 2012 Sep 15.
129. Outcome of infants presenting rectal bleeding: a retrospective study in a single institution.Mori M, Ohtsuka Y, Ishida A, Yamazaki S, Jimbo K, Inage E, Aoyagi Y, Kudo T, Suzuki R, Shimizu T.*Pediatr Int.* 2014 Dec;56(6):884-90. doi: 10.1111/ped.12366. Epub 2014 Oct 15.
130. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017 Jul 21. pii: S0301-0546(17)30065-4. doi: 10.1016/j.aller.2017.02.006. [Epub ahead of print] Single and multiple food allergies in infants with proctocolitis. Koksall BT¹, Baris Z², Ozcay F², Yilmaz Ozbek O³

131. Allergol Immunopathol (Madr). 2017 May - Jun;45(3):212-219. doi: 10.1016/j.aller.2016.10.005. Epub 2017 Feb Tolerance development in food protein-induced allergic proctocolitis: Single centre experience. Erdem SB¹, Nacaroglu HT², Karaman S¹, Erdur CB³, Karkiner CU¹, Can D¹.
132. Arik Yilmaz E, Soyer O, Cavkaytar O, Karaatmaca B, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, ve ark. Characteristics of children with food protein-induced enterocolitis and allergic proctocolitis. Allergy Asthma Proc. 2017 Jan 1;38(1):54-62.
133. Camargo LS, Silveira JA, Taddei JA, Fagundes U Neto. Arq Allergic proctocolitis in infants: analysis of the evolution of the nutritional status. Gastroenterol. 2016 Oct-Dec;53(4):262-266.
134. Molnár K, Pintér P, Györffy H, Cseh A, Müller KE, Arató A, Veres G. World J Characteristics of allergic colitis in breast-fed infants in the absence of cow's milk allergy. Gastroenterol. 2013 Jun 28;19(24):3824-30.
135. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. Ann Nutr Metab 2015;66(Suppl 1):8–16.
136. Türkiye’de 6-17 Aylık Çocuklarda ve Annelerinde Hemoglobin Ferritin D - Vitamini Düzeyi ve Demir Eksikliği Anemisi Durum Belirleme Yürütülen Programların Değerlendirilmesi Araştırması Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 2011
137. Martin VJ¹, Shreffler WG², Yuan Q¹. Am J Case Rep. Presumed Allergic Proctocolitis Resolves with Probiotic Monotherapy: A Report of 4 Cases. 2016 Aug 29;17:621-4.
138. Szajewska H¹, Gawronska A, Wos H, Banaszkiewicz A, Grzybowska-Chlebowczyk U. Lack of effect of Lactobacillus GG in breast-fed infants with rectal bleeding: a pilot double-blind randomized controlled trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007 Aug;45(2):247-51
139. Morita H, Nomura I, Orihara K, Yoshida K, Akasawa A, Tachimoto H, et al. Gastrointestinal food allergy in infants. Allergol Int. 2013;62:297-307.3.

8. EKLER

EK 1. HASTA FORMU

Adı-Soyadı:

Doğum Tarihi:

Cinsiyet: kız:1 erkek: 2

Telefon Numarası:

Tanı anında yaş: ay

Şikayetlerin başlama yaşı: ay

Başvuru yakınmaları:	Var=1	Yok=0
Kusma		
İshal		
Kabızlık		
Kanlı dışkılama		
Mukuslu dışkılama		
Kolik		
Emme Reddi		
Popoda geçmeyen pişik		
Kilo almada duraklama		

Başvuru anında beslenme şekli:	Anne Sütü=1	Formüla=2	AS+Formül=3
	Anne sütü+ ek gıda=4	Formül+ ek gıda=5	AS+formül+ek gıda=6

Anne sütü aldıysa süresi: ay

Ek gıda başlama yaşı: ay

İlk 3 ayda antibiyotik kullanım öyküsü:	Var=1	Yok =0
Rotavirüs aşısı yapıldı mı:	Var=1	Yok =0
Yapılma ayı:		
Aşı sonrası bulgularda kötüleşme:	Var=1	Yok =0

Doğum şekli:	C/S=1	NSVD=2
Doğum kilosı:		

Diğer alerji öyküsü	Var=1	Yok =0
Astım		
Atopik dermatit		

Annede sigara kullanımı:	Var=1	Yok =0
--------------------------	-------	--------

Annede gebelikte antibiyotik kullanım öyküsü:	Var=1	Yok =0
---	-------	--------

Akraba evliliği	Var=1	Yok =0
-----------------	-------	--------

Aile öyküsü	Var=1	Yok =0
Ailede atopi		
Annede alerji/Astım/A.Rinit		
Babada alerji/Astım/A.Rinit		

Fizik Bakı	Var=1	Yok =0
Konak/Egzema/cilt döküntüsü		
Perianal hastalık (fistül/abse)		
Kilo persentil		
Persentiller: 3-1 10-2 25-3 50-4 75-5 90-6 97-7		

Laboratuvar

	Var=1	Yok=0	değer
Anemi (yaşa göre hgb)			
Eozinofili (>%4 veya 400)			
Total igE			
Ig ler düşüklüğü (yaşa göre)			
CRP pozitifliği(>10)			
Ca			
P			
alp			

Cilt testi				Var=1	Yok=0	
	Süt	Yumurta	Buğday	Soya	Kuruyemiş	Deniz ürünleri/tavuk
(+)						

Spesifik Ig E				Var=1	Yok=0	
	Süt	Yumurta	Buğday	Soya	Kuruyemiş	Deniz ürünleri/tavuk
(+)						

Atopi Yama Testi				Var=1	Yok=0	
	Süt	Yumurta	Buğday	Soya	Kuruyemiş	Deniz ürünleri/tavuk
(+)						

Endoskopi üst/alt	Var=1 Yok=0
Patolojik bulgu	

Tanı

Diyete yanıt	Var=1	Yok=0
Provokasyon testi	pozitif=1	negatif=0
Provokasyon sonrası tepki süresi (saat)		

Reaksiyona neden olan gıda	Provokasyon bulgusu	Provokasyon bulgu süresi saat	Diyette açma ayı
İnek sütü 1			
Soya 2			
Yumurta 3			
Tavuk 4			
Buğday 5			
Balık 6			
Kuruyemiş 7			
Deniz ürünleri 8			

Kusma 1
İshal 2
Kabızlık 3
Kanlı dışkılama 4
Mukuslu dışkılama 5
Kolik 6
Emme Reddi 7
Popoda geçmeyen pişik 8
Kilo almada duraklama 9
Ödem 10
Döküntü 11
Wheezing 12

Reaksiyona neden olan gıda	Var=1	Yok =0
İnek sütü		
soya		
yumurta		
tavuk		
buğday		
balık		
kuruyemiş		
Deniz ürünleri		

Tedavi sürecinde probiyotik kullanımı	Var=1	Yok=0
Probiotik kullanım Süre:		

Hidrolize mama kullanım	Var=1	Yok=0
İstekli alıyor mu	Evet=1	Hayır=0

Anne diyetinde kaçak oldu mu?	Evet=1	Hayır=0
-------------------------------	--------	---------

İlk şikayet kaybolma zamanı, diyet sonrası geçen süre (gün):

İlk kaybolan şikayet=

Kusma 1
İshal 2
Kabızlık 3
Kanlı dışkılama 4
Mukuslu dışkılama 5
Kolik 6
Emme Reddi 7
Popoda geçmeyen pişik 8
Kilo almada duraklama 9
Döküntü 11

Tüm şikayetlerinin kaybolma zamanı (ay olarak yaş)=

Tüm diyet açabilme zamanı/tolerans gelişme zamanı diyet sonrası süre (ay olarak yaş) =