

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNEK SÜTÜ PROTEİN ALERJİSİ TANILI 4-18 YAŞ ARASI
ÇOCUKLARDA FONKSİYONEL GASTROİNTESTİNAL
HASTALIKLARININ GELİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. NUR KEVSER ÖZYURT

TRABZON 2024

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNEK SÜTÜ PROTEİN ALERJİSİ TANILI 4-18 YAŞ ARASI
ÇOCUKLARDA FONKSİYONEL GASTROİNTESTİNAL
HASTALIKLARININ GELİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. NUR KEVSER ÖZYURT

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Burcu GÜVEN

TRABZON 2024

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca karşılaştığım her zorluğun üstesinden gelmeme yardımcı olan, bana yol gösteren, her daim desteklerini hissettiren çok kıymetli hocalarım sayın Doç. Dr. Burcu GÜVEN ve Dr. Öğr. Üyesi Merve KIŞIOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimime başladığım andan itibaren bilgi, birikim ve tecrübesi ile beni aydınlatan, hekimlik sanatına olan saygımı artıran tüm saygıdeğer hocalarıma,

Asistanlık süresinde sürekli desteğini gördüğüm çalışma arkadaşlarıma,

Hayatıma girdiği günden beri beni yalnız bırakmayan, her anımda yol arkadaşlığını benden hiç esirgemeyen değerli eşim Şenol ÖZYURT'a,

Gözümün nuru, canım evladım Kıvanç'ıma

Sonsuz teşekkürü borç bilirim ...

Dr. Nur Kevser ÖZYURT

ÖZET

Amaç: İnek sütü protein alerjisi (İSPA), erken çocukluk döneminde ortaya çıkan ve en sık görülen gıda alerjilerinden biridir. Uzun vadede fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların (FGIH) patofizyolojisinde İSPA'nın yeri olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmadaki amacımız İSPA tanısıyla takip edilen hastaların uzun dönem izleminde gastrointestinal semptomların sorgulanması ve sıklıkla rastladığımız FGIH tanınması, farkındalık kazanılması, IgE ve non-IgE (IgE aracılı olmayan) aracılı İSPA hastalarındaki FGIH gelişiminin karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız 01 Ocak 2011- 30 Aralık 2019 tarihleri arasında Genel Pediatri, Çocuk Gastroenteroloji ve Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniklerine başvuran İSPA tanısı alan ve tedavileri sonlandırılmış, güncel yaşları 4 ile 18 arasındaki hastaları içermektedir. Kontrol grubu İSPA tanısı olmayan benzer yaş gruplu 250 sağlıklı çocuktan oluşturuldu. Hastalara Roma IV kriterlerini içeren Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar anketi uygulandı. Çocuklara ait laboratuvar bulguları (deri prick test, total IgE, tam kan sayımı) hasta dosyalarından ve hastane sistemine ait kayıtlardan elde edildi.

Bulgular: Çalışmamızda İSPA hasta grubunun yaş ortalaması $5,6 \pm 2,0$ (yaş $\pm$ SD) yıl olup İSPA tanısı olmayan hastaların yaş ortalaması da $6,5 \pm 3,1$ (yaş $\pm$ SD) yıl idi. Başvuru semptomları ishal (%46,8), köpüklü mukuslu gaita (%26,4), atopik dermatit (%22,8), kanlı gaita (%19,6), kabızlık (%5,2), kolik (%1,6), hırıltı (%1,2) ve anjioödem (%1,2) idi. En sık görülen ek allerjik hastalıklar astım (%2,8), atopik dermatit (%0,8) ve alerjik rinit (%0,4) idi. 79 (%31,6) hastada eozinofili, 98 (%39,2) hastada süt spesifik IgE pozitifliği ve 64 (%25,6) hastada deri prick testi pozitifliği mevcuttu. Hastaların 107'si (%42,8) IgE aracılı İSPA tanılı idi. İSPA tanılı hastaların 70'inde (%28), İSPA tanılı olmayanların 76'sında (%30,4) fonksiyonel GİS hastalığı görüldü ($p=0,623$). IgE aracılı İSPA tanılı olan hastaların 36'sında (%33,6), IgE aracılı olmayanların ise 34'ünde (%23,8) FGIH görüldü. Fonksiyonel karın ağrısı, irritable bağırsak sendromu ve enkoprezis İSPA tanılı olmayan hastalarda anlamlı olarak daha sık görülmüştür (sırasıyla $p=0,009$, $p=0,016$, $p=0,01$). Fonksiyonel kabızlık ise İSPA tanılı olan hastalarda daha sık izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur

($p<0,001$). Fonksiyonel dispepsi, fonksiyonel karın ağrısı ve irritable bağırsak sendromu IgE aracılı İSPA tanılı hastalarda daha sık görülmüştür (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,001$, $p=0,002$). Fonksiyonel kabızlık ise IgE aracılı olmayan İSPA tanılı hastalarda daha sık izlenmiştir ($p=0,018$).

Sonuç: İSPA tanısı olan hastalarda uzun dönemde FGIH gelişim sıklığı belirgin olarak artmasa da özellikle IgE aracılı olanlarda fonksiyonel dispepsi, fonksiyonel karın ağrısı, irritable bağırsak sendromu belirgin olarak daha yüksektir. FGIH gelişiminin multifaktöriyel nedenlere bağlı olduğu ve özellikle IgE aracılı İSPA'nın bu hastalıklar için önemli bir risk faktörü olabileceği görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Fonksiyonel gastrointestinal hastalık, İnek sütü protein alerjisi, Roma IV Kriterleri

ABSTRACT

Background: Cow's milk protein allergy (CMPA) is one of the most common food allergies that occurs in early childhood. It is thought that CMPA may play a role in the pathophysiology of functional gastrointestinal diseases (FGID) in the long term. In this study, our aim is to question the gastrointestinal symptoms in the long-term follow-up of patients with CMPA diagnosis, to recognize and gain awareness of frequently encountered FGID, and to compare the development of FGID in IgE and non-IgE (non-IgE mediated) CMPA patients.

Materials and Methods: Our study includes patients diagnosed with CMPA, whose treatments were finalized and whose current ages were between 4 and 18, who applied to General Pediatrics, Pediatric Gastroenterology and Pediatric Allergy and Immunology Polyclinics between January 01, 2011 and December 30, 2019. The control group consisted of 250 healthy children of similar age group who were not diagnosed with CMPA. The patients were administered the Pediatric Gastrointestinal Symptoms Questionnaire including Rome IV criteria. Laboratory findings of the children (skin prick test, total IgE, complete blood count) were obtained from patient files and hospital system records.

Results: In our study, the mean age of the CMPA patient group was 5.6 ± 2.0 (age $\pm$ SD) years, and the mean age of patients without CMPA was 6.5 ± 3.1 (age $\pm$ SD) years. Presenting symptoms were diarrhea (46.8%), frothy mucous stool (26.4%), atopic dermatitis (22.8%), bloody stool (19.6%), constipation (5.2%), colic (1.6%), wheezing (1.2%), and angioedema (1.2%). The most common additional allergic diseases were asthma (2.8%), atopic dermatitis (0.8%), and allergic rhinitis (0.4%). Eosinophilia was present in 79 (31.6%) patients, milk-specific IgE positivity was present in 98 (39.2%) patients, and skin prick test positivity was present in 64 (25.6%) patients. 107 (42.8%) of the patients were diagnosed with IgE-mediated CMPA. Functional GIS disease was observed in 70 (28%) of the patients with CMPA and in 76 (30.4%) of those without CMPA ($p=0.623$). FGID was observed in 36 (33.6%) patients with IgE-mediated CMPA and in 34 (23.8%) patients with non-IgE-mediated CMPA. Functional abdominal pain, irritable bowel syndrome and encopresis were

significantly more common in patients without CMPA ($p=0.009$, $p=0.016$, $p=0.01$, respectively). Functional constipation was observed more frequently in patients with CMPA and was found to be statistically significant ($p<0.001$). Functional dyspepsia, functional abdominal pain and irritable bowel syndrome were observed more frequently in patients with IgE-mediated CMPA ($p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.002$, respectively). Functional constipation was observed more frequently in patients with non-IgE-mediated CMPA ($p=0.018$).

Conclusion: Although the frequency of FGID development does not increase significantly in the long term in patients diagnosed with CMPA, functional dyspepsia, functional abdominal pain, and irritable bowel syndrome are considerably higher, especially in those with IgE-mediated ones. It appears that the development of FGID has multifactorial causes, and especially IgE-mediated CMPA may be an important risk factor for these diseases.

Keywords: Functional gastrointestinal disease, Cow's milk protein allergy, , Rome IV criteria

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Tanım.....	2
2.2 Epidemiyoloji	2
2.3 Patogenez.....	3
2.3.1 Genetik Faktörler	5
2.3.2 Mukozal Bariyer	5
2.4 Süt Alerjenleri.....	6
2.5 Sınıflama.....	6
2.6 İnek Sütü Protein Alerjisinde Klinik Bulgular	7
2.6.1 IgE Aracılı İSPA'nın Klinik Bulguları	7
2.6.2 Non IgE Aracılı İSPA'nın Klinik Bulguları	7
2.6.3 Mikst Tip İSPA'nın Klinik Bulguları	10
2.7 İnek Sütü Protein Alerjisinde Tanısal Testler	13
2.7.1 Eliminasyon Diyeti	13
2.7.2 Deri Prick Testi	13
2.7.3 Serum Süt Spesifik IgE Ölçümü	13
2.7.4 Oral Besin Yükleme Testi.....	14
2.8 İnek Sütü Protein Alerjisinde Tedavi	14
2.8.1 Eliminasyon Diyeti	14
2.8.2 Besin Alerjenine Özgü Tedaviler.....	15
2.8.3 Besin Alerjenine Özgü Olmayan Tedaviler	16
2.9 İnek Sütü Protein Alerjisinde Prognoz.....	16
2.10 Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalıklar.....	16

2.10.1 Siklik Kusma Sendromu	17
2.10.2 Fonksiyonel Dispepsi	17
2.10.3 İrritable Barsak Sendromu	18
2.10.4 Fonksiyonel Karın Ağrısı	20
2.10.5 Fonksiyonel İshal	21
2.10.6 Fonksiyonel Kabızlık	22
2.10.7 Fonksiyonel Defekasyon Bozuklukları (FDB)	23
2.11 İSPA ve FGİB İlişkisi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1 Olguların Seçimi	26
3.2 Laboratuvar Yöntemleri ve Tanısal Parametreler	26
3.2.1 Tam Kan Sayımı	26
3.2.2 Total IgE Ölçümü	27
3.2.3 Deri Prick Testi	27
3.3 Eliminasyon Diyeti ve Yükleme Testi	27
3.4 Klinik Bulguların Değerlendirilmesi	28
3.5 İstatistiksel Analiz	28
3.6 Etik Kurul Onayı	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	46
7. EKLER	49
8. KAYNAKÇA	62

KISALTMALAR

AAF:	Aminoasit Bazlı Formüller
AD:	Atopik Dermatit
BPE:	Besin Protein İlişkili Enteropati
BPIAP:	Besin Proteini İlişkili Proktokolit
BPIES:	Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu
BYT:	Besin yükleme testi
CCR3:	CC kemokin reseptörü tip 3
C/S:	Sezaryen
DC:	Dendritik hücreler
EGE:	Eozinofilik Gastroenterit
eHF:	İleri hidrolize formüla
EoE:	Eozinofilik özofajit
FcεRI :	Yüksek Afiniteli IgE Reseptörü
FD:	Fonksiyonel dispepsi
FDB :	Fonksiyonel Defekasyon Bozuklukları
FGİB:	Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar
Fİ:	Fonksiyonel İshal
FK:	Fonksiyonel Kabızlık
FKA:	Fonksiyonel Karın ağrısı
GALT:	Bağırsakla İlişkili Lenfoid Doku
Gİ:	Gastrointestinal

GIS:	Gastrointestinal Sistem
HRC:	Hanifin-Rajka kriterleri
IgE:	İmmünoglobulin E
İBS:	İrritabl Barsak Sendromu
iNKT:	İnvaryant doğal öldürücü T hücreleri
İSPA:	İnek Sütü Protein Alerjisi
Non-IgE:	IgE aracılı olmayan
OIT:	Oral İmmünoterapi
SKS:	Siklik Kusma Sendromu
SPT:	Deri prick testi
TH2:	T-helper 2

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: İnek Sütü Protein Alerjisinde Mekanizmaya Göre Sınıflama	6
Tablo 2: IgE Aracılı İSPA'nın Klinik Bulguları	7
Tablo 3: Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu Tanı Kriterleri	9
Tablo 4: Hanifin ve Rajka Tanı Kriterleri	12
Tablo 5: Fonksiyonel Gastrointestinal Bozukluklar: Çocuklar ve Ergenler	16
Tablo 6: Siklik Kusma Sendromu Tanısında Kullanılan Roma IV Tanı Kriterleri	17
Tablo 7: Fonksiyonel Dispepsi Tanısında Kullanılan Roma IV Tanı Kriterleri	18
Tablo 8: İrritable Bağırsak Sendromu Tanısında Kullanılan Roma IV Tanı Kriterleri	19
Tablo 9: Fonksiyonel Karın Ağrısı Tanısında Kullanılan Roma IV Kriterleri	21
Tablo 10: Fonksiyonel İshal Tanısında Kullanılan Roma IV Tanı Kriterleri	21
Tablo 11: Fonksiyonel Kabızlık Tanısında Kullanılan Roma IV Tanı Kriterleri	23
Tablo 12: Fonksiyonel Defekasyon Bozuklukları Tanısında Kullanılan Roma IV Tanı Kriterleri	24
Tablo 13: Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	30
Tablo 14: Hastaların Doğum ve Beslenme Özellikleri	32
Tablo 15: İSPA Tanısı Alan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri	33
Tablo 16: İSPA Tanısı Alan Hastaların IgE Aracılığına Göre Demografik ve Klinik Özellikleri	34
Tablo 17: İSPA Tanısı Alan Hastaların IgE Aracılığına Göre Doğum ve Beslenme Özellikleri	35
Tablo 18: Hastaların İSPA Tanısına ve IgE Aracılığına Göre Fonksiyonel GİS Hastalıkları Açısından Karşılaştırılması	36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: IgE Aracılı İSPA'nın Patofizyolojisi (20).....	4
Şekil 2: İrritabl Bağırsak Sendromu Semptomlarının Ortaya Çıkışını Belirleyen Potansiyel Faktörler (60).....	19



1. GİRİŞ

Gıda alerjisi, belirli bir gıdaya maruz kalındığında gelişen, bağışıklık sisteminin anormal tepkisi sonucu oluşan bir sağlık problemidir (1). İnek sütü protein alerjisi (İSPA) de spesifik olarak bir inek sütü alerjenine maruz kalma sonucu ortaya çıkar (2).

İSPA immünoglobulin E (IgE) aracılı, IgE aracısız ve karışık (mikst) tip olarak görülmektedir. IgE aracılı mekanizmalar genelde gıda alımını takiben ilk iki saatte gelişmektedir. IgE aracılı olmayan besin alerjilerinde semptomlar besin alımını takiben birkaç saat ya da gün içerisinde gelişir. Hafif semptomlardan anafilaksiye kadar ağır klinik tablolarla seyredebilir. Mikst tip besin alerjileri ise her iki mekanizmanın birlikte rol aldığı genelde gastrointestinal sistem ve cilt tutulumu ile seyreder (3).

Fonksiyonel bağırsak hastalıkları da karın ağrısı, şişkinlik, gerginlik ve/veya dışkılama alışkanlıklarındaki değişiklikler (kabızlık, ishal veya her ikisi) ile kendini gösteren, kronik ve yaygın bir sindirim sistemi bozukluğudur (4). Fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların patofizyolojisinin multifaktöriyel olduğu bilinmekte olup İSPA'nın da bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. İSPA, çoğu zaman geçici olup iyi huylu bir seyir gösterebilse de fonksiyonel gastrointestinal hastalıklara yatkınlığı artırabilir (5).

Çalışmamızın amacı Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp fakültesi Farabi Hastanesi Genel Pediatri, Çocuk Gastroenteroloji ve Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniklerine başvuran İSPA tanısıyla takip edilen hastaların uzun dönem izleminde gastrointestinal (Gİ) semptomların sorgulanması ve sıklıkla rastladığımız fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıklarının tanınması, farkındalık kazanılması, IgE ve non-IgE aracılı İSPA tanılı hastalar fonksiyonel GİS hastalıklarının gelişiminin karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

İnek sütü protein alerjisi spesifik olarak bir inek sütü alerjenine maruz kalma sonucu tekrarlama özelliği gösteren ve immünolojik reaksiyonlar sonucu ortaya çıkan bir bağışıklık yanıtıdır (6). İnek sütü proteinleri bebeklerin ilk karşılaştığı proteinlerdir. Bu nedenle İSPA erken çocukluk döneminde ortaya çıkan ve en sık görülen gıda alerjilerinden biridir. Prevalansı bölgeye ve beslenme şekline göre değişmekle birlikte gelişmiş ülkelerde bir yaş için prevalansın %0.5-%3 olduğu bilinmekte (7), son yıllarda prevalansında artış olmaktadır (8). Alerjik bebeklerin çoğu 3 yaşından önce inek sütüne karşı kendiliğinden tolerans kazanmaktadır (9).

2.2 Epidemiyoloji

Çocukluk çağında besin alerjisine neden olabilecek birçok gıda bulunmaktadır. Bunlar arasında en sık görülenler süt, yumurta, buğday, soya, yer fıstığı, diğer kuruyemişler, balık ve deniz ürünleridir (10).

Besin alerjisinin prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte sıklığının son yıllarda giderek artmakta olduğu bildirilmektedir. Kişilerin bildirdiği gıda alerjisi oranlarının, tıbbi olarak denetlenen besin yükleme testleri (BYT) tarafından onaylananlardan önemli ölçüde daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Örneğin Gupta ve ark. 2009-2010'da ABD'de elektronik bir hane halkı anketi (n = 38.480) kullanmış ve çocukların %8'inin gıda alerjisi olduğunu, %2,4'ünün birden fazla gıda alerjisi olduğunu ve yaklaşık %3'ünün ciddi reaksiyonlar yaşadığını raporlamıştır (11).

Besin alerjisi gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre daha yaygındır. EuroPrevall doğum kohort çalışmasına göre BYT ile kanıtlanmış İSPA prevalansı küçük çocuklarda % 0,5'tir (12). Amerika Birleşik Devletleri'nde besin alerjisi oranının % 3,5 civarında olduğu tahmin edilmektedir (13). Çin'in Chongqing kentinde yapılan bir çalışmada ise IgE aracılı gıda alerjisinin beklenenden daha yüksek olduğu, % 2,5 yumurta alerjisi ve %1,3'ünün de inek sütü alerjisi olduğu saptanmıştır. Bu durum, gelişmiş ülkelerde artan şehirleşmenin gıda alerjisi oranlarında rol oynayabileceğini bildirmektedir (13).

İSPA fıstık, balık ve kabuklu deniz ürünleri gibi çocukluk ve yetişkinlikte gelişebilecek alerjilerden farklı olarak genellikle yaşamın ilk 2 yılında ve özellikle ilk yıl içinde ortaya çıkar (13). İSPA sıklığı, çalışmanın yapıldığı bölge, beslenme alışkanlıkları, kullanılan tanı yöntemi, seçilen olguların yaşı gibi faktörlere göre değişkenlik gösterir. İSPA için risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, küçük yaş, başka alerjik hastalık varlığı, etnik köken, genetik, ailede alerjik hastalık öyküsü, gebelikte antibiyotik kullanımı, sezaryen doğum (C/S), prematürite, ek gıdaya erken başlama ve D vitamini eksikliği görülmektedir (11).

Ülkemizde besin alerjisinin sıklığını net olarak belirleyen geniş kapsamlı bir çalışma bulunmamakla birlikte, Orhan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Karadeniz Bölgesi'nde 6-9 yaş grubunda IgE ilişkili besin alerjisi sıklığının %5,7 olduğu, çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testinde ise %0,8 olduğu saptanmıştır (14). Ülkemizde Çakır ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada 418 yenidoğan takip edilmiş ve İSPA sıklığı %2.9 (%95 CI %1.2-4.3) olarak bulunmuştur (15).

Adana'da 2015 yılında 1.377 olguyu içeren bir çalışmada İSPA sıklığı %1.4 olarak bulunmuştur (16). Ülkemizdeki yapılan bir diğer çalışmada ise Altıntaş ve ark. ları İSPA sıklığını %1.55 olarak bildirmiştir (17).

2.3 Patogeneze

Besin alerjilerine neden olan ortak mekanizma, alınan gıdalara karşı bağışıklık sisteminin ve tolerans mekanizmasının bozulmasıdır. Bu, IgE aracılı veya IgE aracılı olmayan reaksiyon şeklindedir. Gıda alerjileri, sindirim sistemi, cilt ve daha az yaygın olarak solunum yolu yoluyla, muhtemelen bozulmuş ve/veya iltihaplı bariyer fonksiyonuyla bağlantılı olarak ortaya çıkabilir.

Süte karşı gelişen akut alerjik reaksiyonlar, sütün içindeki çeşitli alerjenlere karşı oluşan IgE antikorları tarafından tetiklenir. Tüm süt proteinleri alerjen potansiyeli taşır ve çoğu hastada birden fazla proteine karşı alerji gelişir.

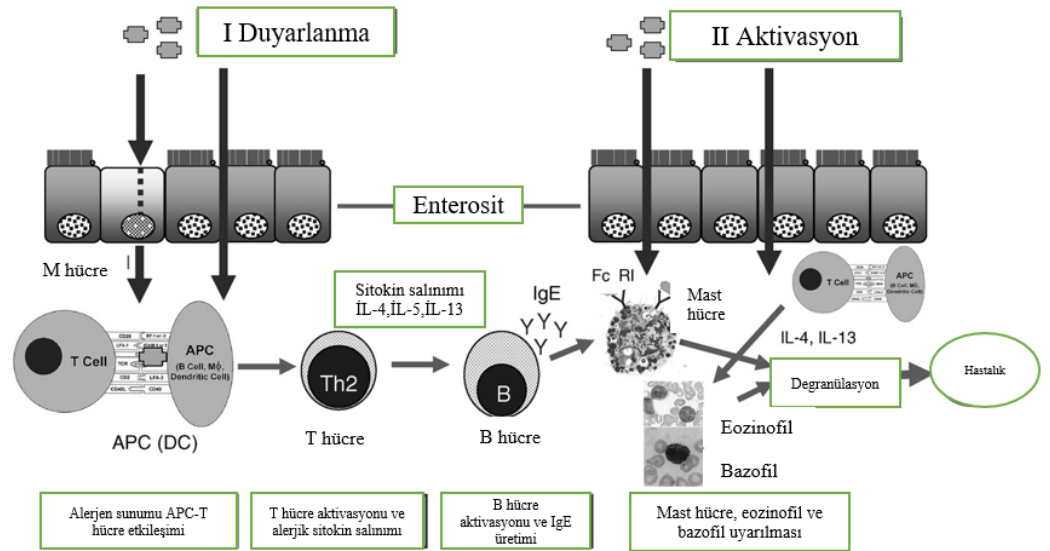
İnek sütü protein alerjisi IgE aracılı, non IgE aracılı ve mikst tip mekanizmalar ile ortaya çıkmaktadır.

IgE aracılı İSPA duyarlanma ve aktivasyon fazı olmak üzere 2 aşamadan oluşur. Duyarlanma fazında inek sütü proteinleri bağırsak mukozal bariyerini

geçtikten sonra MHC II aracılığı ile APC hücrelerine sunulur. Bunun sonucunda T hücreleri Th2 hücrelerine dönüşür. IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-13 sitokinleri salgılanır. Bu sitokinler, B hücrelerinin süt spesifik İgE üretimini tetikler. Bu şekilde, inek sütü proteinlerine karşı duyarlanma oluşur (18) (Şekil 1).

Aktivasyon fazında İnek sütü proteinine tekrar maruz kalındığında, inek sütü spesifik IgE molekülleri, mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyinde bulunan yüksek afiniteli İgE reseptörüne (FcεRI)'ye bağlanır. Mast hücreleri ve bazofillerden histamin, prostoglandin ve lökotrienler salınır. Bunun sonucunda düz kaslarda kasılma ve mukus sekresyonunda artış ortaya çıkar (19) (Şekil 1).

Şekil 1: IgE Aracılı İSPA Duyarlanma ve Aktivasyon Faz (20)



Non-IgE aracılı reaksiyon ise T hücre aracılı, tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonlardır. Besin alımı ile reaksiyonun ortaya çıkması arasında genellikle 24-72 saatlik bir süre vardır.

Non-İgE aracılı İSPA'da inek sütü spesifik İgE üretimi olmaz. Altta yatan mekanizma net açıklanamamış ancak Th1 aracılı reaksiyonlar, kompleman aktivasyonu sonucu oluşan immün kompleks birikimi veya T hücre/mast hücresi/nöron etkileşimlerinin düz kaslarda oluşturduğu değişiklikler gibi

mekanizmalar olduğu düşünölmektedir (21). Non-IgE aracılı inek sütü alerjisi, gastrointestinal sistem (besin protein ilişkili enteropati, besin proteini ilişkili proktokolit, besin proteini ilişkili enterokolit sendromu, çölyak hastalığı), deri (dermatitis herpetiformis) ve solunum sistemi (Heiner sendromu) dahil olmak üzere çeşitli organları etkileyebilir (21).

Mikst tip reaksiyonlar ise IgE ve/veya T hücre aracılı mekanizmalar ile ortaya çıkmaktadır (22).

2.3.1 Genetik Faktörler

Alerjik hastalıklarda genetik yatkınlık olduğu ve 1. derece akrabalarda alerjik hastalık riskinin arttığı bilinmektedir. Besin alerjilerinde de benzer bir şekilde genetik yatkınlık olduğu gösterilmiştir. Hong ve arkadaşları, Avrupalı çocuklar ve ebeveynleri arasında genom çapında bir çalışma yaparak, HLA-DR ve HLA-DQ gen bölgelerinde yer fıstığı alerjisine özgü genetik varyantlar tespit etmişlerdir (11).

Gupta ve arkadaşları, en az 1 kardeşi gıda alerjisi olan 1120 çocuk üzerinde bir çalışma yürütmüş ve bu çocukların %66,6'sının gıdaya duyarlı olduğunu, ancak yalnızca %13,6'sının klinik olarak reaktif olduğunu göstermiştir (11).

2.3.2 Mukozal Bariyer

Gastrointestinal sistem, ağızdan aldığımız besinleri sindirerek hücrelerimizin büyümesi için gerekli enerjiye ve besinlere dönüştürür. Bu süreçte, bağırsak sistemimizin vücudumuza zararlı olan ve zararsız olan yabancı proteinleri tanınması bağışıklık sistemimiz için önemlidir. İmmünolojik ve immünolojik olmayan mekanizmalar, bu zararlı yabancı proteinleri engellemek için birlikte çalışır ve mukozal bariyeri oluştururlar (23).

Bağırsak mukozal bariyerin iki bileşeni vardır: fizyolojik ve immünolojik. Fizyolojik bileşenler mukus tabakası, gastrik asidite, peristaltizm ve enzimleri içerir. İmmünolojik bileşenler ise bağırsakla ilişkili lenfoid doku (GALT) ve lenfoid organlardır. GALT, peyer plakları, lamina propria lenfositleri ve plazma hücreleri, enterositler arasında yer alan intraepitelyal lenfositler ve mezenterik lenf nodlarından

oluşur. Peyer plakları, bağırsak mukozası boyunca yer alan lenfoid folikül kümeleridir (23).

2.4 Süt Alerjenleri

İnek sütünün alerjik reaksiyona neden olabilecek majör ve minör alerjenler olarak tanımlanan çok sayıda protein içerir. İnek sütünde alerjik reaksiyonlara neden olabilecek iki ana protein fraksiyonu vardır: Kazein, bu proteinlerin %80'ini oluştururken, whey proteini %20'sini oluşturur. Whey proteinlerinin %50'si beta-laktoglobulindir. Geri kalan whey proteinleri alfa-laktoglobulin, sığır serum albümin, immünoglobulinler ve laktoferrindir. Alerjik reaksiyonlara en çok neden olan beta-laktoglobulin'dir (24). Beta laktoglobulin anne sütünde bulunmayan, inek sütünde en fazla bulunan whey proteini'dir. Alfa-laktoglobulin de majör inek sütü proteini olup yüksek ısıda denatüre olduğu bilinmektedir (25).

Yapılan çalışmalarda inek, koyun, keçi, bufalo, geyik ve dağ keçisi sütleri ile eşek ve kısırak sütleri arasında yoğun çapraz reaktivite görülürken ren geyiği, deve ve domuz sütleri ile çapraz reaktivite görülmemiştir (26).

2.5 Sınıflama

İnek sütü protein alerjisinin mekanizmaya göre sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir (12).

Tablo 1: İnek Sütü Protein Alerjisinde Mekanizmaya Göre Sınıflama

IgE aracılı	IgE aracılı olmayan	Mikst
• Anafilaksi • Ürtiker/anjioödem • Oral alerji sendromları • Atopik rinokonjunktivit • Alerjik astım	• Besin protein ilişkili alerjik proktokolit • Besin protein ilişkili enterokolit sendromu • Besin protein ilişkili enteropati • Fonksiyonel gastrointestinal sistem bozuklukları	• Eozinofilik özofajit • Eozinofilik gastrointestinal sistem hastalıkları • Atopik dermatit

2.6 İnek Sütü Protein Alerjisinde Klinik Bulgular

2.6.1 IgE Aracılı İSPA'nın Klinik Bulguları

IgE aracılı gıda alerjisi reaksiyonları, sindirimden kısa bir süre sonra, birkaç dakika ila iki saat içinde ortaya çıkabilir. IgE aracılı İSPA'lı hastalar ciddi reaksiyonlar açısından risk altındadır ve semptomların şiddeti reaksiyondan reaksiyona değişebilir (20). Cilt, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem ve gastrointestinal sistemde semptomlar ortaya çıkmaktadır. Tablo 2'de semptomlar gösterilmiştir. Gerçekleşen reaksiyonlar arasında en ciddi olan ve yaşamı tehdit eden ise anafilaksidir (19).

En sık etkilenen organ deri olup deri bulgularında en sık görülen ürtikerdir. Buna anjioödem de eşlik edebilir. Hastalarda deri bulgularından sonra en sık görülen GİS bulguları, solunum sistemi bulguları ve anafilaksidir. Gastrointestinal sistemde ani kusma en sık görülen belirtidir (20).

Tablo 2: IgE aracılı İSPA'nın klinik bulguları

Deri	Kaşıntı, kızarma, ürtiker/anjioödem, terleme
Oral	Dudaklarda ve uvulada ödem, dudak-dil ve damakta kaşıntı, ağızda metalik tat
Göz	Gözde kaşıntı, periorbital ödem, kaşıntı, kızarıklık
Solunum yolu	Burun/orofarenks (hapşırma, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, ağızda kaşıntı, metalik tat), üst solunum yolu (ses kısıklığı, stridor, boğulma hissi, laringeal ödem), alt solunum yolu (nefes darlığı, taşipne, hırıltı, öksürük, siyanoz)
Kardiyovasküler	İletim bozuklukları, taşikardi, bradikardi (şiddetli ise), aritmiler, hipotansiyon, kalp durması
Gastrointestinal	Bulantı/kusma, karında kramp, şişkinlik, ishal
Nörolojik	Anksiyete, senkop, baş ağrısı, baş dönmesi, nöbet

2.6.2 Non IgE Aracılı İSPA'nın Klinik Bulguları

Besin Proteini İlişkili Proktokolit (BPIAP)

Besin proteini ilişkili proktokolit, bir veya daha fazla gıda proteinine karşı bağışıklık sisteminin tepkisi sonucunda kalın bağırsakta inflamasyona neden olan bir

hastalıktır. IgE aracılı olmayan bu alerjik reaksiyonların tam olarak nasıl oluştuğu henüz bilinmemektedir. BPIAP'ın en yaygın tetikleyicileri inek sütü ve soyadır. Semptomlar genellikle yaşamın ilk aylarında başlar ve çoğu hastada geç bebeklik döneminde düzelir.

BPIAP'lı bebekler genellikle dışkıyla karışmış kan ve mukusla başvururlar. Fizik muayenede anal fissür açısından değerlendirme yapılmalıdır. Laboratuvar testleri genellikle normaldir, ancak nadiren bazı hastalarda hafif demir eksikliği anemisi veya hipoalbuminemi, hatta eozinofili görülebilmektedir. Hastalarda genellikle kilo kaybı, genel durum bozukluğu ve batın muayenesinde anormal bulgu yoktur.

BPIAP, diyetten çıkarılan besinle semptomların düzelmesi ve yeniden verilen besinle semptomların nüksetmesi ile tanınan bir hastalıktır. Ayrıca, spesifik olmayan belirteçler ve endoskopik bulgular da tanıda yardımcı olabilir. Endoskopide genellikle ödem ve erozyonlarla birlikte fokal veya yaygın kolit görülür (27).

Alerjik proktokoliti olan bebekler, anne sütü veya formül mama yoluyla inek sütü proteinine maruz kalabilirler. Tetikleyici gıdanın diyetten çıkarılması, bu hastalığın tedavisinde temel yöntemdir. Rektal kanamanın genellikle 72-96 saat içinde düzelmesi beklenir, ancak diğer semptomlar 1-2 hafta sürebilir (27).

Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu (BPIES)

Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu, IgE aracılı olmayan bir besin aşırı duyarlılığıdır. Akut formda, aşırı kusma ve ishale neden olur. Kronik formda ise sulu ishal, kilo kaybı, gelişme geriliği, dehidratasyon ve metabolik bozukluklar ile karakterizedir (28).

Bu hastalık daha sık bebeklik döneminde görülmekte olup görülme sıklığı % 0,015-0,7 olarak tahmin edilmektedir. En sık tetikleyiciler inek sütü ve soya proteinidir, ancak diğer gıdalar da tetikleyici olabilir (29).

Etkilenen çocuklara sıklıkla akut viral gastrointestinal hastalık veya sepsis tanısı konmakta, bu da BPIES tanısının aylarca ertelenmesine neden olmaktadır. Tanısı laboratuvar testleri yerine klinik belirtilere dayanarak konulur. Tanı

kriterlerinde hastanın majör kriteri ve ≥ 3 minör kriteri karşılamasını gerektirir. Tablo 3'te BPIES tanı kriterleri gösterilmiştir (28).

Tablo 3: Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu Tanı Kriterleri

Major Kriter
▪ Şüpheli gıdanın yenmesinden sonraki 1 ila 4 saatlik süre içinde kusma ve klasik IgE aracılı alerjik cilt veya solunum semptomlarının olmaması
Minör Kriterler
▪ Aynı şüpheli yiyeceği yedikten sonra ikinci (veya daha fazla) tekrarlayan kusma atağı
▪ Farklı bir yemek yedikten 1-4 saat sonra tekrarlayan kusma epizodu
▪ Herhangi bir şüpheli reaksiyonla birlikte solgunluk
▪ Herhangi bir şüpheli reaksiyonla acil servise başvuru ihtiyacı
▪ 24 saat içinde ishal
▪ Hipotansiyon
▪ Hipotermi

Kusma ve ishal belirtileri, tetikleyici gıda tekrar alınmadığı sürece 24 saat içinde kendiliğinden düzelir (30). Bazen tanıyı doğrulamak veya gıda alerjisinin çözümünü belirlemek için oral gıda testi yapılır. Tedavi, gıda tetikleyicilerinin diyetten çıkarılmasını, tamamlayıcı beslenmeye ilişkin ileriye dönük rehberliği, çözüm için periyodik yeniden değerlendirmeleri ve akut acil durumların yönetilmesini içerir (30).

Besin Protein İlişkili Enteropati (BPİEP)

Genellikle 2-9 aylık bebeklerde kronik ishal ve büyüme geriliği ile kendini gösteren besin proteini kaynaklı enterokolit sendromu (BPİEP) immünoglobulin E (IgE) aracılı olmayan bir gastrointestinal besin aşırı duyarlılığıdır. Hastalarda aralıklı kusma, kilo kaybı, dehidratasyon ve metabolik bozukluklara yol açar.

BPİEP 'te en yaygın gıda tetikleyicileri inek sütü ve soya'dır. Tanı sorumlu besinin diyetten çıkarılması sonucu klinik iyileşme ile konur. Sorumlu besin diyetten girdikten sonra ise birkaç hafta içinde semptomlar görülür. BPİEP genellikle 1-3 yaş arasında kendiliğinden geçer (31).

Besin ile İndüklenen Pulmoner Hemosiderozis (Heiner Sendromu)

Besin kaynaklı pulmoner hemosideroz (Heiner sendromu), bebeklerde pulmoner infiltrasyonla birlikte tekrarlayan pnömoni, hemosideroz, demir eksikliği anemisi ve gelişme geriliğinden oluşan nadir bir sendromdur. İnek sütü, en yaygın

tetikleyicisi olmakla birlikte domuz eti ve tavuk yumurtası da dahil olmak üzere diğer gıdalar da rol oynayabilir. Tetikleyici gıdanın diyetten çıkarılması, hastalığın tedavi yöntemidir. Literatürde 2013'ten bu yana yalnızca yedi vaka tanımlanmıştır. Periferik eozinofili ile birlikte akciğer biyopsisinde immünglobulin ve C3 birikimleri görülebilmektedir (32).

Fonksiyonel Gastrointestinal Sistem Bozuklukları

İnek sütü protein alerjisinde özefajit, inflamasyon, dismotilite ve disbiyozis gibi faktörlerin etkileşimi ile fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar (irritable barsak sendromu, fonksiyonel karın ağrısı, fonksiyonel kabızlık, fonksiyonel ishal, fonksiyonel dispepsi, siklik kusma sendromu, fonksiyonel defekasyon bozuklukları) tetiklenebilmekte ya da İSPA bu hastalıklar ile karışabilmektedir (33). Bu hastalık gurubunda medikal tedaviye yanıt olmaması halinde eliminasyon diyeti önerilmektedir (34).

2.6.3 Mikst Tip İSPA'nın Klinik Bulguları

Altta yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamakla beraber hem IgE bağımlı hem de hücre aracılı mekanizmaların hastalığın gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Klinik belirtiler, her iki mekanizmanın bir kombinasyonu ile açıklanabilir (35).

Eozinofilik Özefajit

Eozinofilik özofajit (EoE), özofagusun mukozasında eozinofillerin birikimine bağlı olarak gelişen, kronik, immün aracılı bir hastalıktır. Özofagus fonksiyon bozukluğu semptomları ile karakterizedir.

Patogenezinde özofagus mukozasında eozinofillerin birikmesi Th2 lenfositlerin, bazofillerin, mast hücrelerinin ve invaryant doğal öldürücü T (iNKT) hücrelerinin göçünü tetiklediği görülmüştür. Ayrıca IL-4, IL-5, STAT6 ve CCR3 (CC kemokin reseptörü tip 3)'ün de hastalığın gelişiminde önemli rol oynadığı saptanmıştır (36).

EoE'nin en yaygın semptomları özofagus fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Bebekler ve küçük çocuklarda gelişim geriliği ve beslenme güçlükleri, okul çağındaki çocuklarda ise disfaji görülür.

EoE'nin tanısı için özofagus mukozasından histolojik inceleme yapılması gerekmektedir. Özofagus disfonksiyonu semptomları olan hastalarda iki ila altı farklı bölgeden biyopsiler alınmalıdır.

EoE tedavisinin amacı, semptomları gidermek ve inflamasyonu kontrol altına almaktır. Klinik uygulamada kullanılan tedavi yöntemleri: diyet, proton pompa inhibitörleri, steroid ve özofagus dilatasyonudur.

Eozinofilik Gastroenterit (EGE)

Eozinofilik gastroenteritte varsayılan patofizyoloji, IgE aracılı mekanizmaları, IL-5 ve eotaksin ile T-helper-2 (TH2) hücre yanıtlarını içerir. Bu mekanizmaların atopik komorbiditelerle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

EGE'de altın standart tanı kriterleri henüz belirlenmemiştir. Talley ve ark. tarafından önerilen tanısal yaklaşım endoskopik biyopsilerde histolojik eozinofilik infiltrasyon, periferik ve/veya doku eozinofilisinin diğer ayırıcı tanılarının dışlanması ve Gİ semptomların varlığına dayanmaktadır (37).

Hastalar genellikle karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal şikayetleriyle başvururlar. Bununla birlikte bağırsak tıkanıklığı, asit ve perforasyon gibi durumlar bağırsağın hangi bölümünün ve hangi katmanların etkilendiğine bağlı olarak gelişebilir. EGE prevalansı yaşla birlikte azalır ve en yüksek prevalans 5 yaş altı çocuklarda görülür.

Tedavide kortikosteroidler önemli bir rol oynamaktadır ve genellikle uzun süreli kullanım gerektirmektedir (38).

Atopik Dermatit (AD)

Egzama olarak da adlandırılan atopik dermatit (AD) yaygın, kronik, tekrarlayan, inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Tekrarlayan kaşıntı, kuruluk ve inflamasyon ile karakterizedir.

Genellikle çocukluk çağında başlamakta olup %90'ı beş yaşından önce görülür. Bebeklerde ve çocuklarda yüz, boyun ve ekstansör tutulumu görülmekte olup fleksural lezyonlar, kasık ve koltuk altı bölgelerinin korunması tanıda önemlidir.

Temel olarak genetik, bağışıklık fonksiyonu, cilt bariyer fonksiyonu, toz akarları, polen, gıda, sentetik lifler, yünüler, ter, güneş ışığı, enfeksiyonlar vb. gibi bazı alerjen tetikleyicilerle ilgilidir. Birçok hastada ayrıca alerjik astım, gıda alerjileri ve alerjik rinit vardır. Son yıllarda dünya çapında, özellikle yüksek gelirli ve sanayileşmiş ülkelerde hava kirliliği ve ev hijyen ürünleri nedeniyle görülme sıklığı artmıştır (39).

Altın standart olarak kabul edilen bir tanısal laboratuvar belirteci veya tanı kriteri yoktur (40). Literatürde çok sayıda tanı kriteri olmasına rağmen Hanifin-Rajka kriterleri (HRC) ilk geliştirilen ve çalışmalarda en çok alıntı yapılan tanı kriterleridir. Tablo 4'te Hanifin ve Rajka tanı kriterleri gösterilmiştir (41).

Tablo 4: Hanifin ve Rajka Tanı Kriterleri

Majör (ana) kriterler (en az 3 tanesi bulunmalıdır): ▪ Kaşıntı ▪ Deri lezyonlarının tipik morfoloji ve dağılımı (adölesan ve erişkinlerde fleksural alanların, bebek ve küçük çocuklarda ise ekstansör bölümler ve yüz tutulumu) ▪ Kronik, yineleyen dermatit ▪ Kişisel ya da ailesel atopi öyküsü	Minör (yardımcı) tanı kriterleri (en az üç tanesi bulunmalıdır): ▪ Kserozis ▪ İktiyozis/palmar hiperlinearite/keratosis pilaris ▪ Tip-1 deri testlerinde reaktivite ▪ Artmış serum IgE ▪ Erken başlangıç yaşı ▪ Deri enfeksiyonlarına eğilim ▪ Non-spesifik el ve ayak dermatitlerine eğilim ▪ Meme başı egzeması ▪ Keilitis ▪ Yineleyen konjonktivit ▪ “Dennie-Morgan” infraorbital kıvrımları ▪ Keratokonus ▪ Anterior subkapsüler katarakt ▪ Orbital koyulaşma ▪ Yüzde solukluk ya da eritem ▪ Pitriyazis alba ▪ Ön boyun kıvrımları ▪ Terlemeye bağlı kaşıntı ▪ Yün ve lipid çözücülere karşı intolerans ▪ Perifolliküler belirginleşme ▪ Besin intoleransı ▪ Çevresel ve emosyonel faktörlerden etkilenme ▪ Beyaz dermografizm
---	--

2.7 İnek Sütü Protein Alerjisinde Tanısal Testler

2.7.1 Eliminasyon Diyeti

Besin alerjilerinin tanısında ve tedavisinde kullanılan eliminasyon diyeti, bebeğin ve emziriyorsa annenin inek sütü ve süt ürünlerinden tamamen uzak durmasına dayanmaktadır (42). Eliminasyon diyeti sırasında inek sütü proteinleri ve çapraz reaksiyona neden olabilecek diğer süt proteinlerine maruz kalınmamalıdır. Tanısal eliminasyon diyetinin süresi semptomların tipine göre değişir. Erken reaksiyonlar için 3-5 gün, geç reaksiyonlar için 1-2 hafta yeterlidir. Gastrointestinal reaksiyonları olan hastalarda ise semptomların düzelmesi için 2-4 hafta beklemek gerekebilir (43).

Eliminasyon diyetinin süresi, büyüme ve gelişme geriliği gibi olumsuz sonuçları önlemek için dikkatlice belirlenmelidir. Gereksiz yere uzun süreli eliminasyon diyeti, bu olumsuz sonuçlara neden olabilir (43).

2.7.2 Deri Prick Testi

Deri prick testi (SPT), alerjik hastalığın değerlendirilmesinde duyarlılığı doğrulamak için kullanılan temel tanı testlerinden biridir. Testten doğru sonuç elde edebilmek için hastanın antihistaminik almadığı bir dönemde olduğundan emin olunmalıdır.

İSPA'da, SPT cildin 1 mm'ye kadar delinmesi ve inek sütü proteininin bu bölgeye uygulanmasıyla yapılır. 15-20 dakika sonra endurasyon çapı ölçülür. 3 mm'den büyük çaplar pozitif olarak değerlendirilir (44).

2.7.3 Serum Süt Spesifik IgE Ölçümü

İgE aracılı besin alerjilerinin tanısında birinci basamak yöntemlerinden biri olan süt spesifik İgE ölçümü, İSPA tanısında da süt proteinlerine karşı oluşan antikorları ölçmek için kullanılır (45).

Süt spesifik İgE düzeyleri, İSPA tanısı için tek başına yeterli değildir. İgE aracılı olmayan reaksiyonları göstermediğinden, İSPA tanısı için anlamlı öykü ve fizik muayene bulguları da dikkate alınmalıdır (46).

2.7.4 Oral Besin Yükleme Testi

Oral besin yükleme testi, test edilen gıdasının yakın gözlem altında kademeli olarak verilmesiyle yapılır. Test, yiyeceğin tolere edilip edilmediğini kesin olarak belirlemeye yardımcı olur.

Negatif bir oral gıda testi, gıdanın diyetle dahil edilebileceğini, pozitif bir oral gıda testi ise gıdadan kaçınılması gerektiğini gösterir.

Hasta, testten iki hafta önce süt ve süt ürünlerini ve antihistaminikleri kesmelidir. Yakın zamanda anafilaksi öyküsü olan hastalara test yapılmamalıdır (45).

2.8 İnek Sütü Protein Alerjisinde Tedavi

İnek sütü protein alerjisinin standart tedavisi, inek sütünden kaçınmak olup eliminasyon diyetinin uygulanmasına dayanır.

Eliminasyon diyetine başlamadan önce doğru teşhis koymak önemlidir. Çünkü yanlış uygulanan bir eliminasyon diyeti, hastanın büyüme ve gelişmesini olumsuz etkileyebilir, hasta ve ailenin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir.

İSPA tanısı olan hastalara eliminasyon diyeti uygulanırken, diyet denetimi ve besin desteği için bir pediatrik beslenme uzmanından yardım almak önemlidir. Ayrıca, yaşa uygun normal büyüme için gerekli formül mama ve besin takviyeleri belirlenmelidir. Tedavi yaklaşımı hastanın beslenme şekline göre farklılık göstermektedir (47).

2.8.1 Eliminasyon Diyeti

Anne Sütü ile Beslenen Bebeklerde Eliminasyon

Emzirme, hemen hemen tüm bebekler için en iyi beslenme kaynağı olup İSPA'lı çocuklarda her zaman anne sütü ile desteklenmeye çalışılmalıdır (48).

Emzirilen bebekte alerji belirtisi yoksa ve anne inek sütü proteini içeren gıdaları tolere ediyorsa, anne inek sütü proteini içeren gıdalardan kaçınmasına gerek yoktur. Bununla birlikte, İSPA'lı bebeklerin anneleri, emzirmeyi takiben bebeklerinde alerjik semptomlar gözlemlemeleri durumunda süt ürünlerini diyetlerinden çıkarmalıdır (49).

Anne Sütüne İlave Mama ya da Sadece Mama ile Beslenen Bebeklerde Eliminasyon

İSPA'sı olan mamayla beslenen bebeklerin, inek sütü proteinli mamalardan kaçınması gerekir. İSPA belirtileri gösteren bebeklere, klinik olarak azaltılmış alerjen özelliğe ya da yüksek tolere edilebilirliğe sahip terapötik bir formül mama verilmelidir (50).

İnek Sütü Protein Alerji Tedavisinde Kullanılan Mamalar

Hem yoğun şekilde hidrolize edilmiş inek sütü proteini formülleri (eHF'ler) hem de amino asit bazlı formüller (AAF'ler) hipoalerjenik olarak kabul edilir. İSPA'lı bebeklerin çoğunda, eHF semptomları düzeltir. Ancak, bazı ocuklarda AAF'ye ihtiyaç duyulabilir (51).

2.8.2 Besin Alerjenine zg Tedaviler

Alerjene özgü immünoterapinin amacı, gıda alerjenine karşı alerjik tepkiyi değiştirerek hastanın kısmen veya tamamen duyarsızlaştırılmasını veya tercihen spesifik gıdaya karşı toleranslı hale gelmesini sağlamaktır. İncelenmekte olan gıda alerjenine özgü tedaviler arasında dil altı, epiktanz ve deri altı yer almaktadır.

Oral immünoterapi ile sublingual immünoterapinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, oral immünoterapinin desensitizasyon ve tolerans indüksiyonunda daha etkili olduğu, ancak sistemik reaksiyon görülme riskinin de daha yüksek olduğu gösterilmiştir (52).

2.8.3 Besin Alerjenine Özgü Olmayan Tedaviler

Süt, yumurta ve yer fıstığı gibi tek gıdalara veya birden fazla gıdaya yönelik, anti-IgE ile birlikte oral immünoterapi (OIT) çalışmaları yapılmıştır. OIT öncesi omalizumab tedavisine ilişkin ön veriler cesaret vericidir. Ancak, hangi hastaların bu yaklaşımdan en çok fayda göreceğini belirlemek için daha büyük klinik araştırmalara ihtiyaç vardır (53).

2.9 İnek Sütü Protein Alerjisinde Prognoz

Bebekler ve küçük çocuklarda İSPA genellikle iyi prognoza sahiptir. Beş yaşına gelen çocukların çoğu, İSPA'yı tolere eder. Tolerans oranı 1 yılda %30 ila %50, 2 yılda %55 ila %75 ve 3 yılda %70 ila %90'dır (54).

Non-IgE aracılı olguların daha iyi prognoza sahip olduğu bilinmektedir. IgE aracılı İSPA'nın 5 yaşına kadar çocuklarda %53 ila %57 oranında düzeldiği ve IgE aracılı olmayan İSPA'nın genellikle 2,5 yaşına kadar düzeldiği gözlemlenmiştir (55).

2.10 Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalıklar

Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar (FGİB), herhangi bir yapısal veya biyokimyasal anormallikle açıklanamayan, kronik veya tekrarlayan gastrointestinal semptomların çeşitli kombinasyonlarını içeren bir hastalık grubudur. Roma Komitesi, FGİB'nin kriterlerini klinik ve araştırma amaçlı olarak düzenli olarak güncellemektedir. En son Roma IV kriterleri 2016 yılında yayınlanmıştır (56). Roma IV FGİB, çocuklar ve adölesanlar için Tablo 5'te verilmiştir (56).

Tablo 5: Fonksiyonel Gastrointestinal Bozukluklar: Çocuklar ve Ergenler

- | |
|---|
| H1. Fonksiyonel bulantı ve kusma bozuklukları |
| H1a. Döngüsel kusma sendromu |
| H1b. Fonksiyonel bulantı ve fonksiyonel kusma |
| H1c. Ruminasyon sendromu |
| H1d. Aerofaji |
| H2. Fonksiyonel karın ağrısı bozuklukları |
| H2a. Fonksiyonel dispepsi |
| H2b. Huzursuz bağırsak sendromu |
| H2c. Karın migreni |
| H2d. Fonksiyonel karın ağrısı-başka türlü tanımlanmamış |

H3. Fonksiyonel dışkılama bozuklukları
H3a. Fonksiyonel kabızlık
H3b. Kalıcı olmayan dışkı inkontinansı

2.10.1 Siklik Kusma Sendromu

Siklik kusma sendromu (SKS), okul öncesi ya da okul çağındaki çocuklarda görülen, organik bir neden olmaksızın ortaya çıkan, tekrarlayan kusma ataklarıdır. Bu ataklar saatlerce ya da günlerce sürebilir ve bazen dehidrasyona neden olabilir. Ataklar arasında hasta tamamen sağlıklıdır.

Siklik kusma sendromu tanısı için nörolojik, metabolik, endokrinolojik ve gastrointestinal nedenler araştırılmalı ve dışlanmalıdır. Bu hastalar için belirlenen alarm semptomları da hastalar için ciddi önem taşımaktadır. Patofizyolojisi tam olarak anlaşılamasa da, hastaların %33'ünde ileride migren geliştiği ve %80'inde ailede migren öyküsü olduğu için migren eşdeğeri olarak kabul edilmektedir (56).

SKS tanısında kullanılan Roma IV tanı kriterleri Tablo 6'da gösterilmektedir (56).

Tablo 6: Siklik Kusma Sendromu (SKS) Tanısında Kullanılan Roma IV Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden tümünü içermelidir:

- Altı aylık bir dönemde, birkaç saatten birkaç güne kadar süren, öğürmenin olduğu ya da olmadığı, iki ya da daha fazla aralıksız paroksizmal kusma atakları
- Her hastanın atakları kendine özgüdür.
- Ataklar haftalar ya da aylara bölünür ve kusma atakları arasında hasta genel sağlık durumuna döner.

2.10.2 Fonksiyonel Dispepsi

Fonksiyonel dispepsi (FD), üst gastrointestinal sistem (GIS) endoskopisi gibi testler sonucunda altta yatan herhangi bir organik, sistemik veya metabolik neden bulunamayan epigastrik bölgede tekrarlayan veya sürekli olarak ortaya çıkan dispepsi semptomlarıdır. Yemeklerle ilişkili veya ilişkisiz olabilir. Süresi önemli değildir. Şikâyetler, sürekli veya tekrarlayıcı olabilir (56).

Fonksiyonel dispepsi, farklı patofizyolojik bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkan, semptomlarının şiddeti ve sıklığı kişiden kişiye değişebilen heterojen bir

hastalıktır. Hipotezler arasında mide motor fonksiyonundaki anormallikler, merkezi veya periferik duyarlılaşmaya bağlı visseral aşırı duyarlılık, düşük dereceli inflamasyon ve genetik yatkınlık yer alır (56).

Semptomları şiddetlendiren yiyeceklerden (örn. kafein içeren, baharatlı, yağlı) ve non-steroidal antiinflatuar ajanlardan kaçınılmalıdır (57).

Fonksiyonel dispepsi tanısında kullanılan Roma IV kriterleri tablo 7’de gösterilmektedir (56).

Tablo 7: Fonksiyonel Dispepsi (FD) Tanısında Kullanılan Roma IV Tanı Kriterleri

Kriterler tanıdan en az 2 ay öncesinden mevcut olmalı
Ayda en az 4 kez olan aşağıdaki şikayetlerden 1 veya daha fazlasının olması
▪ Yemek sonrası doyunluk
▪ Erken doyma
▪ Epigastrik ağrı yada yanma defekasyonla ilişkisiz
▪ Uygun değerlendirmeden sonra, karın ağrısı başka bir tıbbi durum tarafından tam olarak açıklanamaması.

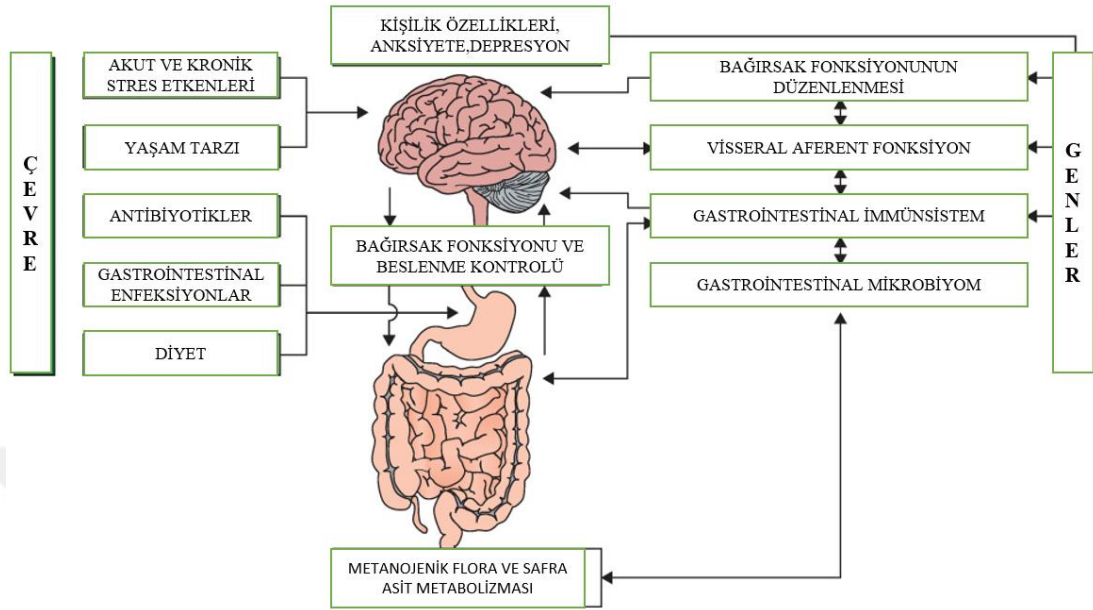
2.10.3 İrritable Barsak Sendromu

İrritable barsak sendromu (İBS), karın ağrısı ve barsak alışkanlığında değişiklik ile karakterize bir sindirim sistemi bozukluğudur. Tipik olarak diyare, konstipasyon veya değişen diyare ve konstipasyon ile beraber karında şişkinlik ve gerginlik görülür. Semptomların en az 6 ay önce başlamış ve son üç aydır sürekli devam etmesi gerekir (53).

İBS, en yaygın görülen sindirim sistemi bozukluklarından biridir. Çalışmalar, İBS'nin yaygınlığının, tanı kriterlerine göre %3 ila %22 arasında değiştiğini göstermektedir (58). Dünya genelinde yapılan çalışmalar, erkeklere kıyasla kızlarda İBS'nin daha yaygın olduğunu göstermektedir (59).

İBS, birçok farklı faktörün neden olduğu karmaşık bir hastalıktır. Değişmiş gastrointestinal motilite, visseral aşırı duyarlılık, enfeksiyon, inflamasyon artmış bağırsak geçirgenliği, immün aktivasyon, değişmiş barsak florası ve beyin-barsak hattında bozukluk başlıca patofizyolojik değişikliklerdir. Şekil 1’de İBS’nin ortaya çıkmasına neden olan faktörler gösterilmiştir.

Şekil 2: İrritabl Bağırsak Sendromu Semptomlarının Ortaya Çıkışını Belirleyen Potansiyel Faktörler (60)



İBS klinik bir tanıdır. Bu nedenle ayrıntılı bir klinik değerlendirme tanının en önemli kısmıdır. Ayrıca fizik muayenede genellikle organik bir bozukluk olasılığını işaret edebilecek anormallikler ortaya çıkmamalıdır. Ayrıca İBS'li çocuklar çok sayıda somatik semptomdan ve uyumsuzluk, depresyon ve anksiyete gibi psikolojik sorunlardan muzdariptir. Bunların öyküde ortaya çıkarılması, bu çocukların tanısına ve uzun vadeli tedavisine de yardımcı olacaktır (60).

İrritable bağırsak sendromunda kullanılan Roma IV kriterleri Tablo 8'de gösterilmiştir (56).

Tablo 8: İrritable Bağırsak Sendromu Tanısında Kullanılan Roma IV Tanı Kriterleri

Kriterler tanıdan en az 2 ay öncesinden mevcut olmalı Aşağıdakilerden hepsini içermeli ▪ Ayda en az 4 gün süren aşağıdakilerden bir yada daha fazlası ile ilişkili karın ağrısı a. Defekasyonla rahatlama b. Dışkı sıklığının değişmesi c. Dışkı görünümünde değişiklik olması ▪ Kabızlığı olan çocuklarda kabızlık çözülmesine rağmen karın ağrısının devam etmesi (fonksiyonel karın ağrısında ağrı rahatlatırken iritabl bağırsak sendromunda devam eder) ▪ Uygun değerlendirmeden sonra, karın ağrısı başka bir tıbbi durum tarafından tam olarak açıklanamaması

İBS tedavisinin amacı, hastanın yaşam kalitesini iyileştirmektir. Bu, ağrıyı azaltmak ve dışkılama düzenini sağlamakla gerçekleşir. Diyet modifikasyonu, farmakolojik ve davranışsal tedavi dahil olmak üzere çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Yaşam tarzı değişikliklerinde diyet değişiklikleri önemli bir yer tutar. Fermente olabilen gıdaların azaltılması, İBS hastalarında semptomları azaltır. Fermente olabilen gıdaların azaltılması, gaz şişliğini azaltarak ağrı tepkisini değiştirir (61).

2.10.4 Fonksiyonel Karın Ağrısı

Fonksiyonel karın ağrısı (FKA), genellikle 1-3 saat sürer ve bulantı, kusma, solukluk, terleme, kızarma, çarpıntı ve baş ağrısı gibi fonksiyonel ve otonomik semptomlarla birlikte görülür. Fizik muayenede büyüme ve laboratuvar değerlendirmeleri normaldir (58).

Karın ağrısı, tüm acil servis başvurularının kabaca %10'unu oluşturur ve vakaların %41'inde spesifik olmayan bir tanı konulur. Ağrının organik bir nedeni belirlenemediğinde ve semptomlar başka bir tıbbi duruma bağlanamadığında FKA tanısı konur. Tüm sağlık kuruluşlarında karın ağrısı şikayeti olan çocukların %25'ine FKA tanısı konmaktadır. Çocuklarda FKA'nın dünya çapındaki yaygınlığı ise %13,5'tir (62).

Çocuğun FKA tedavisinin amacı, ağrının psikososyal sağlığa, tam fiziksel fonksiyona ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesine olanak sağlayacak düzeye azaltılmasıdır. Katkıda bulunan birçok faktör göz önüne alındığında, FKA'lı çocukların tedavisi multimodal bir yaklaşım gerektirir. Tıbbi tedaviler çocuğun bireysel ihtiyaçlarına göre belirlenir ve hasta ve ailesiyle iletişim ve işbirliği içinde seçilmelidir (62).

Fonksiyonel karın ağrısı için kullanılan Roma IV kriterleri ilgili Tablo 9'da gösterilmektedir (56).

Tablo 9: Fonksiyonel Karın Ağrısı Tanısında Kullanılan Roma IV Kriterleri

Kriterler tanıdan en az 2 ay öncesinden mevcut olmalı

Ayda en az 4 kez aşağıdakilerin tümünü içermelidir:

- Sadece fizyolojik olaylar sırasında ortaya çıkmayan aralıklı veya sürekli karın ağrısı (Yemek yeme, menstrüasyon gibi)
- İrritabl bağırsak sendromu, fonksiyonel dispepsi veya abdominal migren tanısı için kriterlerin yetersiz olması
- Uygun değerlendirmeden sonra, karın ağrısının başka bir tıbbi durumla tam olarak açıklanamaması

2.10.5 Fonksiyonel İshal

Fonksiyonel ishal (Fİ), bebeklik veya okul öncesi yıllarda başlayan, dört veya daha fazla hafta boyunca her gün tekrarlayan, ağrısız, büyük ve şekilsiz dışkılamadır. Bu dışkılamadan genellikle rahatsızlık duyulmaz ve semptomlar okul çağında genellikle kendiliğinden düzelir (57).

Fonksiyonel ishalleri çocuklarda ince bağırsak taşınması kusurlu değildir. Su ve elektrolit sekresyonu ve glukoz Emilimi normaldir, steatore yoktur. Beslenme faktörlerinin yürümeye başlayan çocuk ishalinin patogeneğinde anahtar rol oynadığı bildirilmektedir. Fonksiyonel ishalleri çocuklarda aşırı beslenme, aşırı meyve suyu tüketimi, aşırı karbonhidrat (fruktoz) alımı ile düşük yağ alımı ve aşırı sorbitol alımı rapor edilmiştir.

Fonksiyonel ishal için kullanılan Roma IV kriterleri ilgili Tablo 10’da gösterilmektedir (56).

Tablo 10: Fonksiyonel İshal Tanısında Kullanılan Roma IV Tanı Kriterleri

Kriterler tanıdan en az 2 ay öncesinden mevcut olmalı

- Günde en az 4 kez ağrısız, tekrarlayıcı bol miktarda şekilsiz dışkılama
- Belirtilerin 4 haftadan fazla devam etmesi
- Başlangıcının 6 ila 60 aylık dönem arasında olması
- Kalori alımı yeterli ise gelişme geriliğinin olmaması

Fonksiyonel ishal için tıbbi müdahaleye gerek yoktur, ancak meyve suları ve fruktoz alımının değerlendirilmesi, çocuğun diyetinin normalleştirilmesi ve dengelenmesi için diyet önerilir.

2.10.6 Fonksiyonel Kabızlık

Anatomik, nörojenik veya başka bir nedene bağlı olmayan kabızlık fonksiyonel kabızlık (FK) olarak adlandırılır. Bu durum, dışkılamaktan hoşlanmayan ve dışkısını istemli olarak tutan çocuklarda görülür (63).

Neonatal dönem dışındaki çocukluk çağı kabızlıklarının % 95'i fonksiyonel kabızlıktır. Fonksiyonel kabızlık tanısı alan çocukların % 40'ında belirtiler ilk yıl içinde görülür. Tuvalet eğitiminin verildiği 2-4 yaş arasında fonksiyonel kabızlık görülme sıklığı artar. Bu dönemde erkeklerde fonksiyonel kabızlık daha sık görülür (64).

Fonksiyonel kabızlık tuvalet eğitimi dönemindeki davranışsal faktörlerle de ilişkilendirilir. Esas sebep dışkı tutma davranışıdır. Dışkı tutma davranışı, sert veya ağrılı dışkılama deneyimiyle tetiklenebilir ve anal fissür veya tuvalete çıkma korkusu ile daha da kötüleşebilir (65).

Çocuk dışkılamayı geciktirir. Bu durum, dışkıların daha sert ve kuru olmasına neden olur. Sert ve kuru dışkılar ise daha ağrılı bir şekilde atılır. Ağrılı dışkılama, çocuğun dışkıyı daha da ertelemesine neden olur. Bu döngü, kabızlığın giderek ağırlaşmasına yol açar. Ağrılı dışkılamanın nedenleri arasında dışkılama alışkanlığının değiştirilmesi, liften fakir diyet, yetersiz sıvı alımı, tuvalet korkusu, stres, hastalık, tuvaletin konforsuz ve kirli olması, çocuğun meşgul eden aktiviteleri nedeniyle dışkıyı ertelemesi bulunmaktadır (66).

Kabızlık şikayeti ile başvuran çocuk ve yetişkinlerde ayrıntılı bir tıbbi öykü ve tam bir fizik muayene tanıyı koymak için yeterli olmaktadır. Altta yatan organik patolojiler açısından da alarm semptomlarına dikkat edilmelidir (62).

Fonksiyonel kabızlık için kullanılan Roma IV kriterleri ilgili Tablo 11'de gösterilmektedir (56).

Tablo 11: Fonksiyonel Kabızlık Tanısında Kullanılan Roma IV Tanı Kriterleri

Kriterler tanıdan en az 2 ay öncesinden mevcut olmalı <4 yaş, en az bir ay süresince aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin bulunması: ▪ Haftada 2 ya da daha az dışkılama ▪ Aşırı dışkı birikmesi öyküsü ▪ Ağrılı ve sert dışkılama ▪ Büyük çaplı dışkılama ▪ Rektumda büyük bir dışkı kütesinin bulunması Tuvalet becerisini edindikten sonra aşağıdaki ölçütler kullanılabilir: ▪ Haftada en az bir kere dışkı kaçırma öyküsü ▪ Tuvaleti bile tıkayabilecek kadar geniş çaplı dışkılama öyküsü
--

Fonksiyonel kabızlığın tedavisi, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde, öncelikle beslenme, fiziksel aktivite ve tuvalet alışkanlıkları gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile yapılır. Osmotik laksatifler de tedavide kullanılabilir (65).

2.10.7 Fonksiyonel Defekasyon Bozuklukları (FDB)

Enkoprezis, 4 yaşından sonra tekrarlayan, istemsiz veya kasıtlı olarak uygun olmayan yerlere dışkılamadır. En son yayınlanmış olan psikiyatri tanı kılavuzu DSM-V (Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı)'e göre enkoprezis tanısı koymak için dışkı üç ay boyunca düzenli olarak (en az ayda bir kez) uygunsuz yerlere yapılmış olmalıdır. Çoğu durumda, fonksiyonel kabızlıktan kaynaklanır (67).

Enkoprezis, 4 yaşında %2,8, 6 yaşında %1,9 ve 10-11 yaşında %1,6 oranında görülür. Erkekler kadınlara göre daha sık etkilenir. Enkoprezis ile başvuran her çocukta organik durumlar dikkate alınmalı ve dışlanmalıdır. Nörojenik, endokrin, metabolik ve nöromüsküler bozukluklar araştırılmalıdır (67).

DSM V, enkoprezisin görülme biçimine göre konstipasyon ile birlikte taşma inkontinansı gözlenen (retansif tip), konstipasyon ve taşma inkontinansı gözlenmeyen (retansif olmayan tip) olan iki tipini tanımlamıştır. Bununla birlikte başlangıç zamanına göre enkoprezisler primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer enkoprezis, tuvalet eğitimini hiç kazanamamış veya hayatının herhangi bir döneminde bir yıldan uzun süredir kontinans sağlayamayan çocuklarda görülür. Sekonder enkoprezis ise hayatının herhangi bir döneminde bir yıldan uzun süre kontinans sağlandıktan sonra ortaya çıkar. Kabızlık sıklıkla primer enkoprezise eşlik etmektedir

(68). Fonksiyonel defekasyon bozuklukları için Roma IV kriterleri ilgili Tablo 12’de gösterilmektedir (69).

Tablo 12: Fonksiyonel Defekasyon Bozuklukları Tanısında Kullanılan Roma IV Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden tümünü içermelidir: ▪ Hasta, fonksiyonel kabızlık ve/veya kabızlığın eşlik ettiği irritabl bağırsak sendromu için tanı kriterlerini karşılamalıdır. ▪ Tekrarlayan dışkılama girişimleri sırasında, aşağıdaki 3 testten 2’sinde gösterildiği gibi defekasyon bozukluk belirtileri bulunmalıdır: • Anormal balon çıkarma testi • Manometri veya anal yüzey EMG’si ile anormal anorektal defekasyon paterni • Görüntüleme yoluyla bozulmuş rektal defekasyon

Her iki hasta grubunda da tuvalet eğitiminin rolü önemlidir. Oral laksatifler fonksiyonel kabızlığı olan çocukların tedavisinin temelini oluşturur (68).

2.11 İSPA ve FGİB İlişkisi

İnek sütü protein alerjisinin çocuklarda çok çeşitli fonksiyonel gastrointestinal bozukluklarda predispozan veya eşlik eden bir faktör olduğu bildirilmektedir. İnek sütü proteinlerine maruz kalan alerjik çocuklarda, enterik sinir sistemine mast hücrelerinin göç ettiği ve aktif hale geldiği gözlemlenmiştir. Bu durum, gastrointestinal dismotiliteye ve bu dismotilitenin yol açtığı semptomlara yol açmaktadır. Yapılan bir çalışmada İSPA’nın gastroözofageal reflüyü tetikleyebileceği ve aynı zamanda gastrointestinal fonksiyonel bozukluklara yatkınlık oluşturabilecek bir faktör olabileceği öne sürülmüştür (37). İSPA’sı olan ilerleyen zamanda alerjene maruz kaldıktan sonra fonksiyonel dispepsi semptomları gösteren çocuklarda, midedeki motiliteyi etkileyen nöroimmün etkileşimler gözlemlenmiştir (70). Bebeklik döneminde İSPA’sı olan hastalarda ileriye yönelik fonksiyonel kabızlık gelişebileceği öngörülmüştür. Fonksiyonel kabızlığı olan ortalama yaşı 4,8 yıl olan 12 çocuktan oluşan bir vaka serisinde, hastaların birçoğunun bebeklik döneminde İSPA öyküsü olduğu saptanmıştır (70). İsveç’te yürütülen başka bir doğum kohort çalışması, bebeklikteki İSPA ile 12 yaşında tekrarlayan karın ağrısı arasında bir ilişki olduğunu ortaya çıkardı (71).

Öte yandan bu hastaların gıda alerjilerinin devam ettiği ve birçok gastrointestinal motilite bozukluğunu tetikleyebileceği veya şiddetlendirebileceği ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. İnek sütü, buğday veya gluten gibi tekli gıdaların diyetten çıkarılmasının, bazı hastalarda İBS ve bağırsak iltihabını etkili bir şekilde çözdüğü görülmüştür. Fritscher ve ark.larının yaptığı çalışma IBS hastalarının en az %50-60'ının bir gıda alerjisine sahip olabileceğini düşündürmektedir (72). Sissoko tarafından yapılan bir çalışmada ise fonksiyonel kabızlığı olan bebek ve çocuklarda gıda alerjisi görülme sıklığının %15 olduğu saptanmıştır (73). Yapılan bir çalışmada ilgili diyet antijeninin ağız yoluyla alınmasının ardından, IgE ve mast hücrelerine bağlı bir mekanizma, iç organlarda ağrının artmasına neden olduğu ve bu anormal ağrı sinyalinin, visseral aferentlerin histamin reseptörü H1 aracılı duyarlılaşmasından kaynaklandığı saptanmıştır. Ayrıca, İBS'li hastaların rektosigmoid mukozasına gıda antijenlerinin (gluten, buğday, soya ve süt) enjeksiyonu, lokal ödem ve mast hücre aktivasyonunu indüklediği gözlemlenmiştir (74).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi

Çalışmamıza Karadeniz Teknik Üniversitesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji, Çocuk Gastroenteroloji ve Genel Pediatri Kliniğinde inek sütü protein alerjisi tanısı olan ve izleminde tolerasyon gelişen 4-18 yaş arası hastalar dâhil edildi. Hastaların dosyaları alerji izlem formları doğrultusunda incelendi. Kullanılan veri toplama formu Ek 1’de sunulmuştur. Çalışma kapsamında 01 Ocak 2011- 30 Aralık 2019 tarihleri arasında İSPA tanısı alan toplamda 310 çocuk hastanın dosyasına ulaşıldı. 50 çocuğun ailesi ile iletişim kurulamadı. 8 çocuğun ailesi de kendi isteği ile çalışmaya katılmak istemedi. Aktif inek sütü alerjisi devam eden 2 çocuk vardı. Çalışmaya katılan 250 çocuğun kendileri ve ailelerinden yazılı onam alındı. Onam alındıktan sonra Roma IV Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar anketine göre çocuklar değerlendirmeye alındı. Doktor tarafından çocuklar ve aileleri telefon ile aranmak suretiyle anket yanıtlandı. Çocukların başvuru anındaki yaş, cinsiyet, deri prick testi, laboratuvar tetkikleri (total IgE düzeyleri, tam kan sayımında eozinofil yüzdeleri) olgu rapor formlarına kaydedildi. Başvurusunun 4 yıl sonrasında inek sütü tüketen ve tedavi almayan çocukların Roma IV Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar anketine göre bakılan gastrointestinal yakınma durumları, veri toplama formuna kaydedildi. Kontrol grubu olarak İSPA tanısı olmayan benzer yaş grubundan 250 sağlıklı çocuk alındı.

3.2 Laboratuvar Yöntemleri ve Tanısal Parametreler

3.2.1 Tam Kan Sayımı

Çalışmaya alınan çocukların başvurularında, periferik kan örneklerinde eozinofil yüzdeleri ve mutlak sayıları belirlendi ve veri toplama formlarına kaydedildi. Periferik kanda mutlak eozinofil sayısının 500/ μ L üzerinde olan hastalar referans aralığının üzerinde olarak kabul edildi (75).

3.2.2 Total IgE Ölçümü

Çocukların serum örneklerinde total IgE düzeyleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında nefelometrik yöntemler ve ticari kitler kullanılarak IU/mL biriminde ölçüldü. Total IgE düzeyi 100 IU/mL'nin üzerinde olan hastalar referans aralığının üzerinde kabul edildi (76).

3.2.3 Deri Prick Testi

Deri prick testi hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı polikliniğinde yapıldı. Çalışmamızda çocuklarda alerjen duyarlılığını belirlemek için cilt delme yöntemi ile alerjenler uygulandı. Test öncesinde çocuklarda, immün reaksiyonları engelleyebilecek ilaçları (antihistaminik, steroid gibi) en az 1 hafta önce kullanmamış olmalarına dikkat edildi. İnek sütü yumurta akı, buğday, fıstık, balık ve soya alerjenleri konuldu. Pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak antijen sulandırma solüsyonu (temolin) kullanıldı. Her iki ön kol iç yüzüne damlatılan spesifik antijenler deriye uygulandı. 15-20 dakika sonra test okunarak, endurasyonun en geniş iki çapı cetvel ile ölçüldü. 3 milimetre veya üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edildi.

3.3 Eliminasyon Diyeti ve Yükleme Testi

IgE aracılı İSPA tanısı inek sütü tüketimi sonrasında semptomların ortaya çıkması, diyetten süt ve süt ürünlerinin çıkarılması sonucunda semptomların neredeyse tamamen düzelmesi, DPT'nde ödem çapının ≥ 3 mm üzerinde ve/veya süt sIgE'nin ≥ 0.35 kU/L saptanması sonrası gerekirse pozitif besin yükleme testi ile kesin tanı kondu.

Teste başlamadan önce İSPA düşünülen çocuklar kliniğimizde kapsamlı bir muayeneden geçirildi. Fizik muayenesi normal olan bebeklere, 20'şer dakika aralıklarla artan miktarlarda şüpheli besin, gözlem altında ağızdan verildi. Test süresince acil müdahale için adrenalin, salbutamol, steroid, antihistaminikler, damar yolu malzemeleri ve serum fizyolojik hazır bulunduruldu. Bebekte gelişen reaksiyonlar kaydedildi. Reaksiyon gelişmesi durumunda test durduruldu. Reaksiyon

gözlenen hastalar gözlem altında tutuldu ve inek sütü alerjisi pozitif olarak değerlendirildi.

Non-IgE aracılı İSPA’da tanısında laboratuvar testlerinin yeri olmadığından öykü destekliyse, tanısal amaçlı olarak çocuğun ve/veya anne sütü ile besleniyorsa annenin inek sütü proteini alımı bir süreliğine kesildi. Tanısal eliminasyon diyetinin süresi 2-4 hafta olarak belirlendi. Diyet açıldığında semptomların tekrar ortaya çıkması ile tanı kondu.

3.4 Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

Çocukların 4-14 yıl sonraki takiplerinde Roma IV Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar anketi ile İBS, FK ,FKA , Fİ, FDB, SKS ve FD varlığı değerlendirildi. Ayrıca, gastrointestinal bulguların şiddeti ve sıklığı karşılaştırıldı. Çocuklara İBS tanısı konmak için hastalar, Roma IV kriterlerine göre değerlendirildi. Kriterleri karşılayan çocuklarda tanı kesinleştirildi. Çocuklardaki demografik ve laboratuvar bulgular, aşağıda belirtilen başlıklarda belirlendi:

- Cinsiyet
- Tanı yaşı
- Şu anki yaşı
- Anne sütü alma süresi
- Mama kullanımı ve mama türü
- Başvuru şikayetleri
- Başvuru anındaki, deri prik testi sonucu, eozinofil yüzdesi, total IgE düzeyi
- Düzelme durumu, toleransı sorgulama
- Şu anda tüketilebilen besin türü

3.5 İstatistiksel Analiz

Araştırma verileri SPSS 22.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler sayı ve yüzde, interval değişkenler

ortalama, standart sapma olarak verilmiştir. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin analizinde Ki-Kare testi kullanılmıştır. Bağımsız iki grup arasında normal dağılıma uymayan interval değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel önemlilik seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.6 Etik Kurul Onayı

Araştırmanın etik kurul onayı, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan alınmıştır (2023/611).



4. BULGULAR

Araştırmaya İSPA tanısı alan tedavileri sonlandırılmış 250, İSPA tanısı olmayan 250 olmak üzere toplam 500 hasta dahil edilmiştir.

İSPA tanılı hastaların 145'i erkek (%58), 105'i (%42) kızdı. Sezaryen ile doğum yapan İSPA tanılı 109 (%43,6) hasta mevcuttu. İSPA tanılı hastaların 242'si (%96,8) anne sütü almış, 17'sinde (%6,8) ek alerjik hastalık saptanmış, 60'ında (%24) inek sütü dışında gıda alerjisi görülmüş, 17'sinin (%6,8) anne ve baba arasında akrabalık durumu, 34'ünün (%13,6) annesinde gebelikte sigara kullanım öyküsü ve 239'unda (%95,6) kentsel alanda yaşama özelliği mevcuttu (Tablo 13).

İSPA tanısı olan ve olmayan iki grup karşılaştırıldığında ek alerjik hastalık görülmesi, inek sütü dışında gıda alerjisinin olması, gebelikte sigara kullanımı, ailede alerji öyküsü varlığının İSPA tanılı olanlarda daha sık olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p=0,003$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$). Aynı gruplar arasındaki karşılaştırmada doğum şeklinin sezaryen olması ve kentsel alanda yaşam sıklığı yine İSPA tanılı olan hastalarda daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,025$) (Tablo 13).

İnek sütü protein alerjisi olan hastalar ile olmayan hastaların kişisel özellikleri karşılaştırıldığında iki grup arasında cinsiyet, anne baba akrabalığı, anne sütü ile beslenme, mama ile beslenme, inek sütü ve ürünleri ile beslenme açısından fark olmadığı görüldü (Tablo 13).

Tablo 13: Çalışmaya katılan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

		Tüm hastalar n (%)	İSPA		P
			İSPA (-)	İSPA (+)	
			n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kız	217 (43,4)	112 (44,8)	105 (42,0)	0,528
	Erkek	283 (56,6)	138 (55,2)	145 (58,0)	
Doğum şekli	NSVY	330 (66,0)	189 (75,6)	141 (56,4)	<0,001
	C/S	170 (34,0)	61 (24,4)	109 (43,6)	
	Var	20 (3,8)	3 (1,2)	17 (6,8)	0,003

Ek hastalık	alerjik	Yok	480 (96,2)	247 (98,8)	233 (93,2)	
Görülen hastalıklar	ek	Atopik dermatit	4 (0,8)	0 (0,0)	4 (1,6)	
		Alerjik rinit	2 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,8)	
		Astım	14 (2,8)	3 (1,2)	11 (5,6)	
İnek sütü dışında gıda alerjisi		Var	62 (12,2)	2 (0,8)	60 (24,0)	<0,001
		Yok	438 (87,8)	248 (99,2)	190 (76,0)	
İnek sütü dışında görülen alerjileri		Yumurta alerjisi	53 (10,6)	1 (0,4)	52 (20,8)	
		Fıstık	9 (1,8)	1 (0,4)	8 (3,2)	
		Kabuklu yemiş	21 (4,2)	0 (0,0)	21 (8,4)	
		Kuru baklagil	15 (3,3)	0 (0,0)	15 (6,0)	
		Balık deniz ürünü	2 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,8)	
		Buğday	15 (3,3)	0 (0,0)	15 (6,0)	
Gebelikte sigara kullanımı		Var	34 (6,8)	0 (0,0)	34 (13,6)	<0,001
		Yok	466 (93,2)	250 (100,0)	216 (86,4)	
Ailede öyküsü	alerji	Var	127 (25,4)	48 (19,2)	79 (31,6)	0,001
		Yok	373 (74,6)	202 (80,8)	171 (68,4)	
Ailede görülen alerjik hastalıklar		Astım	44 (8,8)	20 (8,0)	24 (9,6)	
		Egzema	41 (8,2)	12 (4,8)	29 (11,6)	
		Rinit	10 (2,0)	6 (2,4)	4 (1,6)	
		Ürtiker	13 (2,6)	6 (2,4)	7 (2,8)	
		İlaç	7 (1,4)	7 (2,8)	0 (0,0)	
		Besin	16 (3,2)	7 (2,8)	9 (3,6)	
		İnek sütü	15 (3,0)	2 (0,8)	13 (5,2)	
Ailede bilinen bağırsak hastalığı		Yok	500 (100,0)	250 (100,0)	250 (100,0)	
Anne ve babada akrabalık		Var	33 (6,6)	16 (6,4)	17 (6,8)	1,000
		Yok	467 (93,4)	234 (93,6)	233 (93,2)	
Anne sütü ile beslenme		Var	482 (96,4)	240 (96,0)	242 (96,8)	0,810
		Yok	18 (3,6)	10 (4,0)	8 (3,2)	
Mama ile beslenme		Var	277 (55,4)	132 (52,8)	145 (58,0)	0,242
		Yok	223 (44,6)	118 (47,2)	105 (42,0)	
Kullandığı alerji ilacı		Yok	500 (100,0)	250 (100,0)	250 (100,0)	

Çocuklarda inek sütü ve ürünleri ile beslenme	Var	471 (94,2)	238 (95,2)	233 (93,2)	0,444
	Yok	29 (5,8)	12 (4,8)	17 (6,8)	
Beslenen inek sütü ürünleri	İnek sütü	440 (88,0)	235 (94,0)	205 (82,0)	
	Yoğurt	468 (93,6)	238 (95,2)	230 (92,0)	
	Peynir	463 (92,6)	236 (94,4)	227 (90,8)	
	Kefir	436 (87,2)	235 (94,0)	201 (80,4)	
Yaşadığı yer	Kırsal	36 (7,2)	25 (10,0)	11 (4,4)	0,025
	Kentsel	464 (92,8)	225 (90,0)	239 (95,6)	

*Sütun yüzdesi

İSPA tanılı hastaların yaş ortalaması $5,6\pm 2,0$ yıl, doğum haftası ortalaması $38,0\pm 2,1$ hafta ve doğum kilosu ortalaması $3133, 9\pm 586,0$ gramdı. İSPA tanılı olanlarda anne sütü alma süreleri ortalama $16,2\pm 9,2$ ay, mama alma süreleri ortalama $13,0\pm 8,1$ ay olup ortalama $6,2\pm 1,8$ ayda ek gıdaya başlanmıştı. İSPA tanılı olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında İSPA tanılı olan hastaların mama alma sürelerinin daha uzun olduğu ve ek gıdaya daha geç başladıkları görüldü (sırasıyla $p=0,009$, $p<0,001$) (Tablo 14).

Tablo 14: Hastaların doğum ve beslenme özellikleri

	Tüm Hastalar (n=500)	İSPA		P
		İSPA (-) (n=250)	İSPA (+) (n=250)	
	Ort± SS	Ort± SS	Ort± SS	
Tanı ayı	2,4±0,9	-	2,4±0,9	
Güncel yaş (yıl)	6,1±2,6	6,5±3,1	5,6±2,0	<0,001
Doğum haftası	38,1±2,1	38,1±2,1	38,0±2,1	0,991
Doğum kilosu (gram)	3127,4±564,1	3120,8±542,4	3133, 9±586,0	0,645
Doğum boyu (cm)	49,4±2,6	49,2±2,7	49,5±2,5	0,008
Doğum baş çevresi (cm)	34,9±0,4	34,9±0,5	34,9±0,4	0,546
Kaçıncı çocuk (n:499)	1,7±0,8	1,6±0,8	1,7±0,8	0,235
Anne sütü alma süresi (ay) (n:482)	15,6±8,4	14,9±7,5	16,2±9,2	0,091
Mama alma süresi (ay) (n:276)	11,8±7,7	10,5±6,9	13,0±8,1	0,009

Ek gıdaya kaçınıcı ayda başlandı? (n:499)	5,9±1,4	5,7±0,8	6,2±1,8	<0,001
--	---------	---------	---------	--------

İnek sütü proteini alerjisi olan hastaların semptomlarına bakıldığında 117'sinde (%46,8) ishal, 66'sında (%26,4) köpüklü mukuslu gaita, 57'sinde (%22,8) atopik dermatit ve 49'unda (%19,6) kanlı gaita şikayeti mevcuttu. Hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında 79'unun (%31,6) mutlak eozinofil sayısı 500/ml'nin üzerinde, 98'inin (%39,2) süt spesifik IgE'sinin pozitif, 64'ünün (%25,6) deri prick testinin pozitif olduğu saptandı. Hastaların 107'si (%42,8) IgE aracılı İSPA idi (Tablo 15).

Tablo 15: İSPA tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

		Sayı n (%)
Başvuru semptomları	İshal	117 (46,8)
	Köpüklü mukuslu gaita	66 (26,4)
	Atopik dermatit	57 (22,8)
	Kanlı gaita	49 (19,6)
	Kabızlık	13 (5,2)
	Kolik	4 (1,6)
	Hırıltı	3 (1,2)
	Anjiyoödem	3 (1,2)
Mutlak eozinofil sayısı	<500	171 (68,4)
	>500	79 (31,6)
Süt Spesifik IgE	Pozitif	98 (39,2)
	Negatif	152 (60,8)
Deri prick testi	Pozitif	64 (25,6)
	Negatif	154 (61,6)
	Bakılmayan	32 (12,8)
IgE aracılı	IgE aracılı	107 (42,8)
	IgE aracısız	143 (57,2)
Total IgE	Normal	203 (81,2)
	Yüksek	47 (18,8)

*Sütun yüzdesi

IgE aracılı olan ve olmayan İSPA hastalarının kişisel özelliklerine göre karşılaştırılması Tablo 16’da gösterilmiştir. Buna göre IgE aracılı hastalarda inek sütü dışında gıda alerjisinin daha fazla olduğu ($p=0,041$), mutlak eozinofil ve total IgE değerlerinin de daha yüksek çıktığı görüldü (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$). İki grubun diğer kişisel özellikleri benzerdi.

Tablo 16: İSPA tanısı alan hastaların Ig aracılığına göre demografik ve klinik özellikleri

		IgE aracılı		
		Yok	Var	p
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kız	66 (46,2)	39 (36,4)	0,124
	Erkek	77 (53,8)	68 (63,6)	
Doğum şekli	NSVY	77 (53,8)	64 (59,8)	0,417
	C/S	66 (46,2)	43 (40,2)	
Ek alerjik hastalık	Var	6 (4,2)	11 (10,3)	0,102
	Yok	137 (95,8)	96 (89,7)	
İnek sütü dışında gıda alerjisi	Var	27 (18,9)	33 (30,8)	0,041
	Yok	116 (81,1)	74 (69,2)	
Gebelikte sigara kullanımı	Var	21 (14,7)	13 (12,1)	0,695
	Yok	122 (85,3)	94 (87,9)	
Ailede alerji öyküsü	Var	49 (34,3)	30 (28,0)	0,295
	Yok	94 (65,7)	77 (72,0)	
Anne ve babada akrabalık	Var	10 (7,0)	7 (6,5)	1,000
	Yok	133 (93,0)	100 (93,5)	
Anne sütü ile beslenme	Var	137 (95,8)	10 (98,1)	0,472
	Yok	6 (4,2)	2 (1,9)	
Mama ile beslenme	Var	87 (60,8)	58 (54,2)	0,293
	Yok	56 (39,2)	49 (45,8)	
İnek sütü ve ürünleri ile beslenme	Var	135 (94,4)	98 (91,6)	0,534
	Yok	8 (5,6)	9 (8,4)	
Yaşadığı yer	Kırsal	9 (6,3)	2 (1,9)	0,122
	Kentsel	134 (93,7)	105 (98,1)	
Mutlak eozinofil sayısı	<500	113 (79,0)	58 (54,2)	<0,001
	>500	30 (21,0)	49 (45,8)	
Total IgE	Normal	130 (90,9)	73 (68,2)	<0,001
	Yüksek	13 (9,1)	34 (31,8)	

*Sütun yüzdesi

İnek sütü proteini alerjisi olan hastalardan IgE aracılı olan ve olmayanlar arasında güncel yaş ve kaçınıcı çocuk oldukları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0,05$). Diğer kişisel özellikleri benzerdir (Tablo 17).

Tablo 17: İSPA tanısı olan hastaların Ig aracılığına göre doğum ve beslenme özellikleri

	IgE aracılı		P
	Yok	Var	
	Ort± ss	Ort± ss	
Tanı ayı	2,4±0,9	2,4±0,9	0,873
Güncel yaş (yıl)	5,2±1,5	6,0±2,4	0,035
Doğum haftası	38,0±2,2	38,2±2,0	0,647
Doğum kilosu (gram)	3079,5±631,9	3206,7±512,2	0,101
Doğum boyu (cm)	49,3±2,8	49,9±2,1	0,080
Doğum baş çevresi (cm)	34,9±0,3	34,9±0,5	0,208
Kaçınıcı çocuk	1,6±0,9	1,8±0,7	0,044
Anne sütü alma süresi (ay)	15,9±9,5	16,6±8,7	0,753
Mama alma süresi (ay)	12,0±7,7	14,5±8,6	0,099
Ek gıdaya kaçınıcı ayda başladı?	6,1±1,4	6,2±2,3	0,292

Çalışmada tüm hastaların 146'sında (%29,2) fonksiyonel GİS hastalığı saptandı. İSPA tanılı hastaların 70'inde (%28), İSPA tanılı olmayanların 76'sında (%30,4) fonksiyonel GİS hastalığı görüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,623$). IgE aracılı İSPA tanılı olan hastaların 36'sında (%33,6), IgE aracılı olmayanların ise 34'ünde (%23,8) fonksiyonel GİS hastalığı görüldü. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,115$) (Tablo 18).

İSPA tanılı olan hastalar ile olmayanlar karşılaştırıldığında, FKA, İBS ve enkoprezis İSPA tanılı olmayan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p=0,009$, $p=0,016$, $p=0,01$). FK ise İSPA tanılı olan hastalarda daha sık izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). FD, Fİ ve SKS açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

İSPA tanılı hastalarda IgE aracılı olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında FD, FKA ve İBS IgE aracılı İSPA tanılı hastalarda daha sık görülmüştür (sırasıyla

p=<0,001, p=0,001, p=0,002). FK ise IgE aracılı olmayan İSPA tanılı hastalarda daha sık izlenmiş ve istatistiksel anlamlı olarak sonuçlanmıştır (p=0,018).

Fİ, enkoprezis ve SKS açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (sırasıyla p=0,001, p=0,620, p=0,244).

Tablo 18: Hastaların İSPA tanısına ve IgE aracılığına göre fonksiyonel GİS hastalıkları açısından karşılaştırılması

		İSPA			IgE aracılı İSPA		
		İSPA -	İSPA +		YOK	VAR	
		n (%)	n (%)	p	n (%)	n (%)	p
Fonksiyonel dispepsi	Var	26 (10,4)	26 (10,4)	1,000	5 (3,5)	21 (19,6)	<0,001
	Yok	224 (89,6)	224 (89,6)		138 (96,5)	86 (80,4)	
Fonksiyonel karın ağrısı	Var	40 (16,0)	20 (8,0)	0,009	4 (2,8)	16 (15,0)	0,001
	Yok	210 (84,0)	230 (92,0)		139 (97,2)	91 (85,0)	
Fonksiyonel kabızlık	Var	3 (1,2)	26 (10,4)	0,001	21 (14,7)	5 (4,7)	0,018
	Yok	247 (98,8)	224 (89,6)		122 (85,3)	102 (95,3)	
Fonksiyonel ishal	Var	3 (1,2)	1 (0,4)	0,623	1 (0,7)	0 (0,0)	1,000
	Yok	247 (98,8)	249 (99,6)		142 (99,3)	107 (100,0)	
İrritable barsak sendromu	Var	37 (14,8)	19 (7,6)	0,016	4 (2,8)	15 (14,0)	0,002
	Yok	213 (85,2)	231 (92,4)		139 (97,2)	92 (86,0)	
Enkoprezis	Var	33 (13,2)	15 (6,0)	0,010	10 (7,0)	5 (4,7)	0,620
	Yok	217 (86,8)	235 (94,0)		133 (93,0)	102 (95,3)	
Siklik kusma	Var	14 (5,6)	6 (2,4)	0,110	5 (3,5)	1 (0,9)	0,244
	Yok	236 (94,4)	244 (97,6)		138 (96,5)	106 (99,1)	
Fonksiyonel GİS hastalığı	Var	76 (30,4)	70 (28,0)	0,623	34 (23,8)	36 (33,6)	0,115
	Yok	174 (69,6)	180 (72,0)		109 (76,2)	71 (66,4)	

5. TARTIŞMA

İnek sütü protein alerjisi tanısı alan hastalarda uzun dönemde fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarının gelişiminin değerlendirilmesi amaçlandığı bu çalışmaya 4-18 yaş arası 250'ser İSPA tanısı alan ve almayan toplam 500 çocuk dahil edildi. Roma IV Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar anketine göre çocuklar değerlendirmeye alındı.

Tüm besin alerjilerinde olduğu gibi İSPA'da da erkek cinsiyet bir risk faktörüdür. Nedeni net olarak bilinmese de genetik ve hormonal nedenlerin bu duruma yol açtığı düşünülmektedir (77). Tayland'da yapılan bir çalışmada İSPA tanılı çocuklarda erkek/kız oranının 1,27 olduğu bildirilmiştir (78). Skripak ve arkadaşlarının 877 İSPA tanılı hastayı içeren retrospektif çalışmasında erkek / kız oranı 1,85 olarak saptanmıştır (79). Çalışmamıza 250 İSPA tanılı hasta alınmış olup bunların %58'i erkek idi. Literatürle benzer olarak bizim de İSPA tanılı hastalarımızın erkek/kız oranı 1,38 olarak bulundu.

Sezaryen ile doğumda bağırsak kolonizasyonu gecikeceği için C/S ile doğum İSPA ve diğer besin alerjilerinin gelişimi için bir risk faktörüdür (80). Ayrıca C/S, doğumdan sonra astım ve alerjik rinit gibi diğer alerjik hastalıkların gelişiminde de bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (80). Norveç'te Meretee ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği 2803 bebeğin incelendiği retrospektif bir çalışmada, sezaryenin besin alerjisi gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (80). Çin'de Yang ve ekibinin yürüttüğü çok merkezli bir çalışmada da sezaryenin İSPA gelişimi açısından bir risk faktörü olduğunun sonucuna ulaşılmıştır (81). Çalışmamızda İSPA tanılı çocukların %43,6'sında sezaryen doğum görülürken İSPA tanısı olmayan çocukların %24,4'ünde sezaryen doğum mevcuttur. Çalışmamızın literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Besin alerjisi olan hastalarda ek alerjik hastalıklar görülebilmektedir. Skripak ve ark. İSPA'lı hastalarda uzun süre izlem sonrasında yaptıkları bir çalışmada, bu hastalara sırasıyla atopik dermatit (%71), astım (%49) ve alerjik rinitin (%40) eşlik ettiğini gözlemlemişlerdir (79). İSPA klinikte atopik dermatit ile kendini gösterebilmektedir. Öte yandan atopik dermatite besin alerjileri de eşlik edebilmektedir. En sık rastlanan alerjenler inek sütü proteini ve yumurtadır (82). Hafif

şiddetli AD'li olgularda nadiren besin alerjisi görülürken orta ve ağır şiddetteki AD'li olgularda daha sık eşlik etmektedir (22). AD hastalarında besin alerjisi sıklığı farklı kaynaklarda farklı oranlarda belirtilmektedir (22). Avrupa'da yapılan 63 atopik dermatitli hastanın dahil edildiği bir kohort çalışmasında AD'nin gıda alerjisi riskini artırdığı belirtilmiştir (83). Atopik dermatitli 4000 çocuğun yer aldığı bir çalışmada ise yaşamlarının ilk yılında sıklıkla fıstık ve yumurta olmak üzere besin alerjisi gelişme riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (84). Bizim çalışmamızda İSPA tanılı hastaların 17'sinde (% 6,8) ek alerjik hastalık görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı idi. İSPA'lı hastalarda görülen alerjik hastalıklar sıklık sırası ile astım (%5,6), atopik dermatit (%1,6) ve alerjik rinit (%0,8) idi.

İSPA sıklıkla diğer besin alerjileriyle de birliktedir. Ülkemizde yapılan İSPA tanılı 10 yaş ve altı 200 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %63'ünde bir veya daha fazla besine duyarlılık saptanmıştır (85). Finlandiya'da Saarinen ve arkadaşlarının yaptığı araştırmaya göre, IgE aracılı gıda alerjisi olan 60 çocuğun %63,3'ünde yumurta alerjisi olduğu bildirilmiştir (86). ABD'de yapılan bir çalışmada ise ≤ 2 yaş İSPA'lı bebeklerin %30,4'ünün çoklu besin alerjisi olduğu saptanmıştır (87). Skripak ve ark. 807 hasta üzerinde yürüttüğü çalışmada, İSPA olan çocuklarda, başka bir besine duyarlılık oranının %91'e ulaştığı gözlemlenmiş olup en sık duyarlılıklar sırasıyla yumurta (%79), yerfıstığı (%73), kuruyemişler (%51), soya (%41) ve buğdaya (%36) karşı görülmüştür (88). Bizim çalışmamızda da inek sütü protein alerjisine ek olarak görülen en sık besin alerjisi yumurta alerjisi (%20,8) olarak bulundu.

Çalışmamızda İSPA tanılı hastaların annelerinde hamilelik boyunca sigara kullanım oranı %13,6 idi. Çalışmamızdaki bu oranın normal popülasyona göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Avrupa'da yapılan bir çalışmada İSPA tanısı ile takipli 12.049 hastanın annesinin hamilelikte sigara içme oranının % 10.6 olduğu saptanmış (89).

Çalışmamızda İSPA olgularının %31,7'sinde ailede alerjik hastalık öyküsü mevcuttu ve İSPA tanısı almayan olgularla kıyaslandığında anlamlı olarak yüksekti. Çin'de yapılan çok merkezli bir çalışmaya 1829 bebek dahil edilmiş ve İSPA risk faktörleri araştırılmıştır. Bu çalışmada annede besin alerjisinin olmasının bebeklerde

İSPA için risk faktörü olduğu bulunmuştur (90). Santos ve ark. tarafından Portekiz’de İSPA tanılı 139 hastayı içeren başka bir çalışmada %55 oranında ailede alerji öyküsü olduğu saptanmıştır (91). Kalach ve arkadaşları tarafından Fransa’da yapılmış çok merkezli kesitsel bir çalışmada da İSPA tanısı alan 260 bebeğin %88’inde ailede alerjik hastalık öyküsünün olduğu görülmüştür (92).

Alerjik hastalıklardaki artışı açıklamak için çeşitli risk faktörlerini araştırmayı hedefleyen 200 alerjik çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada hastaların hepsinin kentsel ve kentsel-endüstriyel alanlardan geldiği saptanmıştır (93). 2017 yılında İSPA ve alerjik hastalıklar üzerine yapılan bir çalışmada kentsel yaşam tarzının olduğu hastalarda hava kirleticilerine daha fazla maruz kalma alerjik hastalıklara yatkınlığın artması ile ilişkilendirilmiştir (94). Avrupa’da hava kirliliğine maruz kalmanın çocukluk çağı alerjisi üzerindeki etkisini belirleme amacı ile yapılan bir meta analizde ise hava kirliliğinin gıda alerjenlerine duyarlılığın arttığı görülmüştür (95). Bizim çalışmamızda da İSPA tanılı hastaların %95,6’sı kentsel alanda yaşamaktadır. Diğer çalışmalara benzer şekilde çalışma bulgularımız İSPA’nın ortaya çıkmasında kentsel yaşamın belirleyici olduğunu göstermektedir. Bu bulguya göre çalışmamız literatürü desteklemektedir. Öte yandan çalışmada köyden kente göçlerin arttığı, köyde yaşayan popülasyonun da giderek azaldığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların semptom başlama yaş ortalaması $2,4 \pm 0,9$ ay idi. İstanbul’da yapılan bir çalışmada semptom başlama yaşının ortalama $5,2 \pm 4,1$ ay olduğu bulunmuştur (96). Burada daha erken tanı konulmasının sebebinin hastaların sağlık kuruluşumuza ulaşımının kolay olması, hastalıklarının erken dönemde teşhis edilmesi olduğunu düşünmekteyiz.

İnek sütü protein alerjisi olan hastaların yaklaşık %50-60’ında cilt bulguları, %50-60’ında sindirim sistemi bulgular, %20’inde solunum yolu belirtileri ve %9’unda anafilaksi görülmektedir (97). Bizim çalışmamızda hastaların klinik prezantasyonlarına bakıldığında gastrointestinal sistem semptomlarının (%74,8) daha sık olarak görüldüğünü saptadık. İkinci sıklıkta deri bulguları (%22,8) geliyordu. Hastalarımızda üçüncü sıklıkla görülen bulgular ise solunum sistem semptomlarıydı (%1,2). Japonya’da yapılan 263 hastayı içeren bir çalışmada hastaların %89,2’sinde

gastrointestinal sistem semptomları en sık görülen semptomlar olarak saptanmıştır (98). Bu sonuçlar bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir. Norveç'te yapılan bir kohort çalışmasında ise 555 infantın 27'sinde (%4,9) inek sütü alerjisi saptanmış olup hastaların %48'inde huzursuzluk, %32'sinde gastrointestinal sistem, %27'sinde solunum sistemi ve %4,5'inde cilt bulguları izlenmiştir (99). Ülkemizden bir çalışmada izole IgE aracılı İSPA tanılı olgularda ilk başvuru semptomları olarak kutanöz belirtiler (egzema, ürtiker ve anjiyoödem) %90,8 ile daha yüksek oranda bildirilmiştir (100). Oranlardaki farklılıklar çalışmaların farklı kliniklerde yapılması, hekimlerin farkındalıklarının artması ve non-IgE aracılı İSPA hastalarına daha sık tanı konulması olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda İSPA tanılı hastaların %31,6'sında eozinofili, %39,2'sinde süt spesifik IgE pozitifliği, %25,6'sında deri prick testi pozitifliği mevcuttu. İSPA tanılı hastaların %42,8'i IgE aracılı İSPA idi. IgE aracılı İSPA tanılı hastalarda eozinofili, IgE aracılı olmayanlara göre daha fazla idi. Bu hastaların total IgE düzeyleri de aynı şekilde anlamlı olarak daha yüksek idi. Bu, hastalığın patofizyolojisi gereği beklenen bir sonuçtur. IgE aracılı İSPA tanılı hastalarda inek sütü dışında gıda alerjisi IgE aracılı olmayanlara göre daha yüksek idi. Bizim çalışmamıza paralel olarak Finlandiya'da 118 IgE aracılı İSPA hastası üzerinde yapılan bir çalışmada bu hastalarda, astım, alerjik rinokonjunktivit ve yumurta alerjisine IgE aracılı olmayan hastalara göre daha sık rastlandığı görülmüştür (101).

İnek sütü protein alerjisinin çocuklarda çok çeşitli fonksiyonel gastrointestinal bozukluklarda predispozan veya eşlik eden bir faktör olduğu bildirilmektedir (37). Ülkemizde İzmir'de yapılan bir çalışmada İSPA tanılı çocukların %31,1'inde fonksiyonel GİS hastalık saptanmıştır (102). Saps ve ark. tarafından yaşamlarının ilk yılında İSPA tanısı konan 4 ila 18 yaş arasındaki 52 çocuğun değerlendirildiği bir vaka kontrol çalışmasında çocukların %44,2'sinde gastrointestinal semptomlar bildirilmiştir. Bu 52 hastanın %19,2'sine fonksiyonel gastrointestinal hastalık tanısı konulmuştur (103). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak İSPA tanılı hastaların %28'inde fonksiyonel GİS hastalığı tespit edilmiştir. IgE aracılı İSPA tanılı hastalarda ise bu oran %33,6 idi.

Literatürde İSPA'nın fonksiyonel karın ağrısını da içeren gastrointestinal bozukluklarla ilişkisine dair farklı görüşler mevcuttur. Bu alanda yapılan bazı çalışma sonuçlarında İSPA ile fonksiyonel karın ağrısı ilişkilendirilmiş olsa da bazı çalışmalarda ise bu ilişkiye dair yeterli veri olmadığından ve bu ilişkiyi tespit edecek güvenilir test eksikliğinden bahsedilmektedir (103). İnek sütü protein alerjisinin fonksiyonel karın ağrısı üzerine etkilerinin net ve tek boyutlu olmadığını ifade eden çalışmalar da mevcuttur (104). Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da yürütülen çalışmalarda psikolojik semptomların, düşük sosyoekonomik statünün, ebeveynlerinde gastrointestinal şikayetlerin olmasının, tek ebeveynli ve göçmen hanelerde yaşamının çocuklarda kronik karın ağrısıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (105). Yaşamın erken dönemlerinde yaşanan stresler, çocuklukta fonksiyonel karın ağrısı gelişimini arttırdığı bildirilmiştir. Klinik deneyim, fonksiyonel karın ağrısı tanısıyla başvuran çocukların ailelerinin sıklıkla süt intoleransı veya alerjisi şüphesiyle geldiğini göstermektedir. Fakat gıda alerjilerinin fonksiyonel karın ağrısı patogenezindeki rolü üzerine yapılan çalışmaların sonuçlarının henüz kesinlik göstermediği bilinmektedir (104). Bununla birlikte FKA'nın patofizyolojisinin, alerjik reaksiyonlar ile benzer şekilde, mikrobiyota ile etkileşen bağışıklık ve psikolojik süreçleri içeren karmaşık bir ağa sahip olduğu düşünülmektedir (104). Bu, İSPA'nın fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar ile karışması veya benzer belirtiler göstermesiyle sonuçlanır. Bu nedenle, her iki hastalığın bir arada olma ihtimali de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu iki durumun da ortak GİS belirtileri göstermesi nedeniyle, özellikle IgE aracılı olmayan gıda reaksiyonlarında, hastanın şikayetlerinin altında yatan mekanizmayı aydınlatmak oldukça güçtür (104). Finlandiya'da gerçekleştirilen bir popülasyon çalışmasında, sık gastrointestinal şikayetleri olan 10-11 yaşındaki çocukların annelerinin yaklaşık yarısı, bu semptomların süt tüketimiyle ilişkili olduğunu belirtmiş ve çocuklarının diyetinden süt ürünlerini çıkardıklarını ifade etmiştir. Buna rağmen, bu çocukların sadece %14'ünde İSPA veya laktoz intoleransı tespit edilmiştir. (104). Bu veriler ışığında, gıda alerjisinin fonksiyonel karın ağrısı ile birlikte var olabileceğini, ancak karın ağrısının tek nedeni mutlaka gıda alerjisi olmadığı, diğer faktörlerin de rol oynadığı akılda tutulmalıdır. Bizim çalışmamızda, fonksiyonel karın ağrısının İSPA tanılı vakalara kıyasla İSPA tanısı olmayan vakalarda daha sık görüldüğü ortaya çıkmıştır. İSPA hastaları karşılaştırıldığında ise

IgE aracılı olan hastaların %15,1'inde, non IgE aracılı İSPA hastalarının ise %2,8'inde fonksiyonel karın ağrısı saptanmıştır. IgE aracılı İSPA hastalarında FKA'nın daha sık sık görülmesi, subklinik düzeyde bile olsa İSPA'nın devam ettiğine dair bir şüphe oluşturmaktadır. Elde edilen sonuçlar, fonksiyonel karın ağrısının patofizyolojisinde multifaktöriyel bir yaklaşımın gerekliliğini vurgulamaktadır.

Fonksiyonel kabızlık, İSPA görülen hastalarda ortaya çıkabilmekte ve özellikle çocuklarda gastrointestinal hareketi etkilemektedir. İSPA'ya bağlı ortaya çıkan kabızlığın ayrıca geleneksel kabızlık tedavilerine karşı direnç gösterdiği de ifade edilmektedir (106). Kamer ve arkadaşlarının 2011 yılında Polonya'da 9489 vaka üzerinden yürüttüğü çalışma sonuçlarında, çocuklarda ilk 3 yılda görülen kabızlığın en yaygın nedeni olarak (%72,8) inek sütü protein alerjisi olarak tespit edilmiştir (107). Mısır'da 8-48 aylık infantlar üzerinde yürütülen bir başka çalışmada da fonksiyonel kabızlık görülen hastaların %77,8'inin aynı zamanda inek sütü protein alerjisi olduğu tespit edilmiştir (5). 2013 yılında İngiltere'de yapılan bir araştırmada, çoğunluğu IgE aracılı olmayan inek sütü protein alerjisi tanımlı gıda alerjisi olan 437 çocuk gözlemlenmiş olup ilerleyen dönemde vakaların %44,6'sında kabızlık bildirilmiştir (108). Bu sonuçlara benzer şekilde çalışma bulgularımız fonksiyonel kabızlığın İSPA görülen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla görüldüğünü ortaya koymaktadır. Bununla birlikte IgE aracılı İSPA hastalarının %4,7'sinde, non-IgE İSPA hastalarının ise %14,9'unda fonksiyonel kabızlık izlenmiştir. Çalışmamızda her ne kadar IgE aracılı İSPA'da daha sık fonksiyonel kabızlık görülmesi beklense de FKA'da görüldüğü gibi non-IgE aracılı İSPA'da da daha sık fonksiyonel kabızlık görülmektedir. Bu durumun ortaya çıkmasında etyolojideki beslenme, sıvı tüketimi gibi multifaktöriyel etkenlerin rol aldığı düşünülmektedir. Yaşın ilerlemesi ile İSPA'nın klinik tablosu değişkenlik göstererek kabızlık şeklinde de seyredebilir (109). Diğer yandan, İSPA tanısı konulan çocuklarda uygulanan uzun süreli diyet kısıtlamaları kabızlığa zemin hazırlayabilmektedir. Diyetin mikrobiyotayı kökten değiştirdiği bilinmektedir. Hastaların yanlış beslenme düzenleri bağırsak mikrobiyotasının bozulmasına yol açmakta ve fonksiyonel kabızlık olmak üzere fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıklarına neden olabilmektedir (110).

İrritable barsak sendromu, en yaygın olarak görülen ve uzun süreli karın ve bağırsak problemleri ortaya çıkaran gastrointestinal sistem hastalıklarından biridir (111). İBS görülme sıklığının bazı çalışmalarda %5,2-%22 aralığında (112), bazı çalışmalarda ise %7- %20 aralığında olduğu belirtilmektedir (113). Literatürde İBS ile İSPA'nın farklı düzeylerde ilişkili olduğu belirtilmektedir. Carroccio ve arkadaşlarının 2011 yılında İtalya'da yürüttükleri çalışmada İBS tanılı 160 hastanın %25'inde inek sütü protein alerjisini de içeren gıda alerjisi tespit edilmiştir (114). 2014 yılında Stockholm'da 2610 çocuk üzerinde gerçekleştiren doğum kohort çalışmasında, 4 veya 8 yaşında besin alerjisi gelişen çocukların 12 yaşına gelince %9'unda İBS geliştiği izlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüş. Bu bulgu, besin alerjisinin İBS için bağımsız bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir (115). 2017 yılında Tayvan'da yapılan bir çalışmada gıda ve diğer alerjik hastalık öyküsü olan okul öncesi dönemdeki 11.242 çocuğun okul çağına geldiklerinde İBS geliştirme riskinin %77'ye kadar arttığı görülmüştür (116).

Geleneksel olarak gıda ile ilişkilendirilmesinin yanı sıra İBS günümüzde anksiyete, depresyon ve diğer psikiyatrik koşullarla da ilişkilendirilmekte ve psikosomatik bir bozukluk olarak görülmektedir (117). Buna ek olarak bazı çalışmalar ise İBS'nin ortaya çıkmasında genetik faktörlerin başlıca rol oynadığını göstermektedir (118). Bu yönüyle İBS, İSPA nedeniyle ortaya çıkabilirken, bunun dışında farklı nedenlerle de gelişebilmektedir. Bizim çalışmamızda İSPA tanılı vakalarda İBS görülme sıklığı %8 dolayında iken, İSPA tanılı olmayan vakalarda ise anlamlı düzeyde daha sık gözlemlenerek bu oran %15 civarında tespit edilmiştir. IgE aracılı İSPA tanılı hastalarda ise %14 iken non-IgE İSPA tanılı hastalarda %2,8 idi. İSPA tanılı olmayan hastalarda bu oranın daha yüksek olması İSPA tanılı hastaların, alerjik reaksiyon korkusu nedeniyle diyetlerine özen gösterdikleri ve bu durumdan duydukları endişe ile de beslenme alışkanlıklarında yaptıkları değişim ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca bu beslenme düzenindeki farklılıkları hastalar arasında mikrobiyota açısından farklılıklar oluşturmaktadır. Anormal mikrobiyotanın bağırsak duvarının geçirgenliğini artırarak, sinir sistemini etkileyerek ve bağırsıklık sistemini bozarak fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların patogenezinde rol aldığı bilinmektedir. Bağırsak mikrobiyotası ile konak faktörleri (diyet, antibiyotik, konak genetik faktörleri vb) arasındaki etkileşim İBS

patofizyolojisi için önemli olabilir (110). Burada dikkat çeken diğer bir konu ise, fonksiyonel karın ağrısı gibi irritable bağırsak sendromunun da IgE aracılı İSPA hastalarında daha sık görülmesidir. Bu durum, alerji testleri negatif olsa bile subklinik alerjinin devam edip etmediği sorusunu akla getirmektedir.

Amerikan Psikiyatri Birliği enkoprezisi, 4 yaş üzeri çocuklarda herhangi bir organik neden olmaksızın çoğu kez istemsizce bazen de bilinçli olarak dışkının uygun olmayan yerlere geçişi olarak tanımlamaktadır (119). Literatürde enkoprezis ile İSPA ilişkisini inceleyen oldukça az sayıda çalışma olduğu anlaşılmaktadır. Iacono vd. tarafından İtalya’da yürütülen İSPA tanılı 27 çocuğun incelendiği araştırma bulgularında enkoprezis görülme sıklığı %7,4 olarak tespit edilmiştir (120). İtalya’da yapılan bir başka çalışma ise 30-70 aylık infant grubu İSPA vakalarında enkoprezis görülme sıklığı % 8,3 olarak tespit edilmiştir (121). Bizim çalışmamızda da İSPA tanılı hastalarda enkoprezisi görülme sıklığı bahsedilen çalışma bulgularına benzer şekilde %6 olarak tespit edilmiştir. Bununla beraber çalışma bulgularımızda, İSPA tanısı olmayan hastalarda enkoprezisi görülme sıklığı %13,2 olarak tespit edilmiş ve İSPA tanılı hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Enkoprezisin en sık altta yatan nedeni kabızlık olmasına rağmen, çalışmamızda kabızlık ile enkoprezis arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Bu bulgu, enkoprezisin patofizyolojisinde kabızlık dışındaki faktörlerin daha önemli bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Fonksiyonel dispepside, gıda proteinlerine karşı alerjik reaksiyonların semptomlara katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (122). 2023 yılında yapılan bir çalışma bulgularında fonksiyonel dispepsi hastalarında inek sütü ve süt ürünlerinin kesilmesinin, medikal tedavi almaya kıyasla gastrointestinal semptomların azalmasında daha etkili olduğu sonucuna yer verilmiştir (123). Çalışmamızda, FKA ve İBS’de olduğu gibi IgE aracılı İSPA hastalarında fonksiyonel dispepsi de daha sık görülmüştür. Bu sonuç, IgE aracılı İSPA hastalarında subklinik İSPA’nın devam edebileceğini düşündürmektedir. Bu hastalarda tolerans gelişiminin uzun sürmesi ve aynı zamanda eşlik eden alerjik hastalıklar sık görülmesi çocukların daha uzun süreli sağlıklı beslenme düzenine ihtiyaç duymalarına neden olur.

Fonksiyonel GİS hastalıklarının etyopatogenezinde birçok faktör (beslenme, düşük sosyoekonomik düzey, psikolojik faktörler vb) rol oynamaktadır. Bu çalışmada hastalara bu durumları değerlendirecek herhangi bir test (beslenme günlüğü, anksiyete ölçeği vb) uygulanmamıştır. Bu testler yapıp multivaryant analiz yapılmaması çalışmamızın kısıtlamalarındandır. Öte yandan bakılan hasta sayısının fazla olması, bildiğimiz kadarı ile de IgE ve non-IgE İSPA hastalarında FGIH'ın karşılaştırıldığı ilk çalışma olması da çalışmamızın güçlü yanlarındandır.

Sonuç olarak İSPA tanısı olan hastalarda uzun dönemde FGIH gelişim sıklığı belirgin olarak artmasa da özellikle IgE aracılı olanlarda FKA, FD ve İBS belirgin olarak daha yüksektir. Sonuç olarak FGIH gelişiminin multifaktöriyel nedenlere bağlı olduğu ve özellikle IgE aracılı İSPA' nin bu hastalıklar için önemli bir risk faktörü olabileceği görülmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmanın amacı besin alerjisi tanısıyla takip edilen hastaların uzun dönem izleminde gastrointestinal semptomların sorgulanması ve sıklıkla rastlanılan fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıklarının tanınması, bunlara karşı farkındalık kazanılması, IgE ve non-IgE aracılı İSPA hastalarındaki fonksiyonel GİS hastalıklarının gelişiminin karşılaştırılmasıdır.

1. Çalışmamız 01 Ocak 2011- 30 Aralık 2019 tarihleri arasında Genel Pediatri, Çocuk Gastroenteroloji ve Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniklerine başvuran İSPA tanısı alan tedavileri sonlandırılmış 250 hasta ve İSPA tanısı olmayan 250 kişilik kontrol grubundan oluşmaktadır.
2. Hastaların 217'si (%43,4) kız, 283'ü (%56,6) erkek olup İSPA tanılı hastaların 145'i erkek (%58), 105'i (%42) kız idi.
3. Hastaların ortalama yaşları İSPA tanılı olanlarda (yaş±SD) 5,6±2,0 yıl, İSPA tanısı olmayanlarda (yaş±SD) 6,5±3,1 yıl idi.
4. İSPA tanılı hastaların %43,6'sında, İSPA tanısı olmayanların ise %24,4'ünde sezaryen ile doğum öyküsü mevcuttu ($p<0,001$).
5. Ek alerjik hastalık öyküsünün İSPA'lı hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p=0,003$). İnek sütü dışında ek alerjik hastalıklar olarak 14 (%2,8) hastada astım, 4 (%0,8) hastada atopik dermatit, 2 hastada (%0,4) alerjik rinit vardı.
6. İnek sütü dışında gıda alerjisinin İSPA tanılı hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$).
7. İSPA tanılı hastaların annelerinin, gebelikte sigara kullanımı daha yüksekti ($p<0,001$).
8. Ailede alerjik hastalık öyküsünün İSPA açısından anlamlı olduğu görüldü ($p=0,003$).
9. İSPA tanılı hastalarda kentsel yaşamın daha sık olduğu görüldü ($p=0,025$).
10. İSPA tanılı olanlarda anne sütü alma süreleri ortalama 16,2±9,2 ay, mama alma süreleri ortalama 13,0±8,1 ay olup ortalama 6,2±1,8 ayda ek gıdaya

başlanmıştı. İSPA tanılı olan hastaların mama alma sürelerinin daha uzun olduğu ve ek gıdaya daha geç başladıkları görüldü (sırasıyla $p=0,009$, $p<0,001$).

11. İnek sütü protein alerjisi olan hastaların başvuruda 117'si (%46,8) ishal, 66'sı (%26,4) köpüklü mukuslu gaita, 57'si (%22,8) atopik dermatit ve 49'u (%19,6) kanlı gaita şikayeti ile başvurdu.
12. İSPA tanılı olan hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında 79'unun (%31,6) mutlak eozinofil sayısı 500/μl'nin üzerinde, 98'inin (%39,2) süt spesifik IgE'si pozitif, 64'ünün (%25,6) deri prick testi pozitif olarak saptandı. Hastaların 107'si (%42,8) IgE aracılı İSPA idi.
13. İnek sütü dışında gıda alerjisinin IgE aracılı İSPA'da anlamlı olarak daha sık görüldüğü izlendi ($p=0,041$).
14. IgE aracılı İSPA tanılı hastalarda mutlak eozinofil ve total IgE düzeylerinin daha yüksek saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$).
15. Çalışmada tüm hastaların 146'sında (%29,2) fonksiyonel GİS hastalığı saptandı. İSPA tanılı hastaların 70'inde (%28), İSPA tanılı olmayanların 76'sında (%30,4) fonksiyonel GİS hastalığı görüldü ($p=0,623$). IgE aracılı İSPA tanılı olan hastaların 36'sında (%33,6), IgE aracılı olmayanların ise 34'ünde (%23,8) fonksiyonel GİS hastalığı görüldü ($p=0,115$).
16. Fonksiyonel karın ağrısı, irritable bağırsak sendromu ve enkoprezis İSPA tanılı olmayan hastalarda anlamlı olarak daha sık görülmüştür (sırasıyla $p=0,009$, $p=0,016$, $p=0,01$). Fonksiyonel kabızlık ise İSPA tanılı olan hastalarda daha sık izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Fonksiyonel dispepsi, fonksiyonel ishal ve siklik kusma sendromu açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=1,000$, $p=0,623$, $p=0,110$).
17. Fonksiyonel dispepsi, fonksiyonel karın ağrısı ve irritable bağırsak sendromu IgE aracılı İSPA tanılı hastalarda daha sık görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,001$, $p=0,002$). Fonksiyonel kabızlık ise IgE aracılı olmayan İSPA tanılı hastalarda daha sık izlenmiş ve istatistiksel anlamlı olarak sonuçlanmıştır ($p=0,018$).

18. Fonksiyonel ishal, enkoprezis ve siklik kusma sendromu açısından IgE aracılı olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,1000$, $p=0,633$, $p=0,244$).



7. EKLER

EK-1: Veri Toplama Formu

Adı-soyadı:

Adres:

Dosya numarası:

Tel:

TC No :

Demografik Veriler:

1) Doğum tarihi: / / (gün /ay /yıl)

2) Cinsiyet:

Erkek:	Kız:
--------	------

Gebelik haftası:

..... (hafta)

3) Doğum ölçümleri:

Boy: cm (... per)	Ağırlık:gr (..... per)	Baş çevresi:...cm (... per)
--------------------------	-------------------------------	-----------------------------

4) Doğum şekli:

NSVY:	C/S:
-------	------

5) Kaçınıcı çocuk:

6) Çocukta bilinen başka bir alerjik hastalık ya da besin alerjisi varlığı:

☐ Yok

☐ Var

Varsa hangi hastalık ve besinler:

.....

7) Anne gebelikte sigara kullandı mı? : Evet ☐ Hayır ☐

8) Ailede alerji öyküsü varlığı:

☐ Astım ☐ Egzema ☐ Rinit ☐ Ürtiker ☐ İlaç
☐ Besin

(Varsa hangi besinler:.....)

☐ İnek sütü ☐ Yok

9) Ailede bilinen barsak hastalığı var mı? (Varsa adını belirtiniz)

☐ Yok

☐ Var

(.....)

10) Akrabalık ilişkisi:

☐ Var

☐ Yok

11) Anne sütü aldı mı? : Evet ☐ Hayır: ☐

Aldıysa kaç ay anne sütü aldı:

12) Formül mama aldı mı? Evet ☐ Hayır ☐

Aldıysa kaçınıcı ayda başladı?

Aldıysa kaç ay aldı? :

13) Ek gıdaya kaçınıcı ayda geçti:

14) Kullandığı İlaç, Probiyotik (Varsa İsimlerini yazınız) :

.....

15) İnek sütü ve/ veya ürünleriyle besleniyor mu? : ☐vet ☐Hayır

Besleniyorsa ürün belirtiniz:

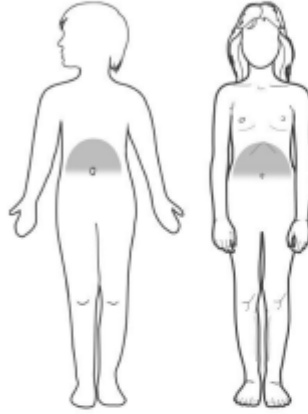
16) Sosyal Çevre: ☐ Kırsal ☐ Kentsel

EK 2: Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar Anketi

ÇOCUK VE ADÖLESANLAR İÇİN BİLDİRİM FORMU (10 YAŞ ve ÜZERİ)

Bölüm A. Göbek Deliği Üzerinde (Üst Karında) Ağrı ve Rahatsızlık Hissi

Aşağıdaki resimlerde gösterilen taralı alan, göbek deliğinizin ÜZERİNDEKİ alanı belirtmektedir. Çocuklar bu bölgede bazen acı, ağrı veya rahatsızlık hissederler. Bu rahatsızlık hissi; mide ağrısı, bulantı, şişkinlik, dolgunluk hissi ve çok az yemek yedikten sonra çabuk doyma şeklinde olabilir.



Göbek Deliği Üzeri (Üst Karın)

Bu bölümdeki sorular, son 2 ayda göbek deliğinizin ÜZERİNDEKİ bölgede hissetmiş olabileceğiniz ağrı ve rahatsızlık hissi ile ilgilidir.

Çocuklar, karınlarının farklı bölgelerinde (üstünde, altında ve her iki yanında) ağrı ve rahatsızlık hissedebilirler.

Bu anketin diğer bölümlerinde karının diğer bölgeleri (göbek altı ve her iki yanı) ile ilgili sorular sorulacaktır.

1. Son 2 ay içerisinde, göbek deliğinizin üzerinde kalan bölgede (üst karında) ne sıklıkta ağrı veya rahatsızlık hissettiniz?

- 0. ___ Hiçbir zaman (Lütfen Bölüm B'ye geçiniz)
- 1. ___ Ayda 1-3 kez
- 2. ___ Haftada bir kez
- 3. ___ Haftada birkaç kez
- 4. ___ Her gün

Son 2 ay içerisinde göbek deliğinizin üzerinde kalan bölgede (üst karında) herhangi bir ağrı ve rahatsızlık hissetmediyseniz lütfen Bölüm B'ye geçiniz.

2. Göbek deliğinizin üzerinde kalan bölgede (üst karında) aşağıdakilerden hangi/lerini hissettiniz? (Bir veya birden fazla şıkla işaretleyebilirsiniz.)

- | | | |
|--------------------------------------|--------------|-------------|
| a. Ağrı | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| b. Bulantı | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| c. Şişkinlik | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| d. Dolgunluk hissi | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| e. Çok az yedikten sonra doyma hissi | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |

ÇOCUK VE ADÖLESLANLAR İÇİN BİLDİRİM FORMU
(10 YAŞ ve ÜZERİ)

3. Son 2 ay içerisinde, göbek deliğinin üzerinde kalan bölgede (üst karında) ne kadar acı veya rahatsızlık hissettiniz?

1. ___ Az
2. ___ Biraz (Çok ile Az arasında)
3. ___ Çok
4. ___ Oldukça çok

4. Göbek deliğinin üzerinde kalan bölgede (üst karında) hissettiğiniz acı veya rahatsızlık ne kadar sürdü?

1. ___ Bir saatten daha az
2. ___ 1-2 saat
3. ___ 3-4 saat
4. ___ Günün büyük bölümünde
5. ___ Sürekli (Tüm gün)

5. Göbek deliğinin üzerinde kalan bölgede (üst karında) ne zamandan beri acı veya rahatsızlık hissediyorsunuz?

1. ___ 1 ay (veya daha az)
2. ___ 2 ay
3. ___ 3 ay
4. ___ 4 - 11 ay
5. ___ 1 yıl (veya daha fazla)

ÇOCUK VE ADÖLESLANLAR İÇİN BİLDİRİM FORMU
(10 YAŞ ve ÜZERİ)

Aşağıdaki her bir sorunun cevabı için tabloda verilen numaralardan birini yuvarlak içine alınız.	Hayır	Evet			
Son 2 ay içerisinde, göbek deliğinizin üzerinde kalan bölgede (üst karında)acı veya rahatsızlık hissettiğinizde	% 0 Hiçbir zaman	%25 Nadiren (Arada bir)	%50 Bazen	%75 Çoğu zaman	%100 Her zaman
6. Kakanızı yaptıktan sonra acı veya rahatsızlık hissi düzeldi mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
7. Kakanız her zaman yaptığınızdan daha yumuşak kıvamda, lapa gibi ya da daha sulu muydu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
8. Kakanız her zaman yaptığınızdan daha sert ya da daha topak topak (keçi pisiği gibi) miydi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
9. Kakanız her zamankinden daha fazla miktarda mıydı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
10. Kakanız her zamankinden daha az miktarda mıydı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
11. Göbeğinizde şişkinlik hissettiniz mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
12. Baş ağrınız oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
13. Uyumada zorlandınız mı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
14. Kollarınızda, bacaklarınızda ya da sırtınızda ağrınız oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
15. Hâlsizlik ya da baş dönmesi hissettiniz mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
16. Okula gidemediğiniz veya günlük işlerinizi yapamadığınız oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4

ÇOCUK VE ADÖLESANLAR İÇİN BİLDİRİM FORMU
(10 YAŞ ve ÜZERİ)

Bölüm B. Göbeğin Çevresi ve Altındaki Karın Ağrıları

Bu bölümdeki sorular, göbek deliğinizin ÇEVRESİ ve göbek deliğinizin ALTINDAKİ alanlarla ilgilidir. Bu alanlar, aşağıdaki resimlerde taralı olarak gösterilmiştir. Çocuklar bazen bu bölgelerde sancı veya ağrı hissedebilirler. Sancılar ağrıdan daha hafiftir. Bazı çocuklar bu ağrıların "mide ağrısı" veya "karın ağrısı" olarak tanımlarlar.



Göbek deliğinin çevresi



Göbek deliğinin altı

1. Son 2 ay içerisinde, göbek deliğinizin çevresinde ve göbek deliğinizin altında kalan bölgede ne sıklıkta sancı veya ağrı hissettiniz?

- 0. ___ Hiçbir zaman
- 1. ___ Ayda 1-3 kez
- 2. ___ Haftada bir kez
- 3. ___ Haftada birkaç kez
- 4. ___ Her gün

Son 2 ay içerisinde, göbek deliğinizin çevresinde ve göbek deliğinizin altında kalan bölgede HERHANGİ bir sancı veya ağrı hissetmediyseniz lütfen **Bölüm C'**ye geçiniz.

2. Son 2 ay içerisinde, göbek deliğinizin çevresinde ve göbek deliğinizin altında kalan bölgede ne kadar acı hissettiniz?

- 1. ___ Az
- 2. ___ Biraz (Az ile Çok arasında)
- 3. ___ Çok
- 4. ___ Oldukça çok

ÇOCUK VE ADÖLESANLAR İÇİN BİLDİRİM FORMU
(10 YAŞ ve ÜZERİ)

3. Göbek deliğinizin çevresinde ve göbek deliğinizin altında kalan bölgede hissettiğiniz acı veya rahatsızlık ne kadar sürdü?

1. ___ Bir saatten daha az
2. ___ 1-2 saat
3. ___ 3-4 saat
4. ___ Günün büyük bölümünde
5. ___ Sürekli (Tüm gün)

4. Göbek deliğinizin çevresinde ve göbek deliğinizin altında kalan bölgedeki sancı veya ağrı ne zamandan beri var?

1. ___ 1 ay (veya daha az)
2. ___ 2 ay
3. ___ 3 ay
4. ___ 4 - 11 ay
5. ___ 1 yıl (ve daha fazla)

Aşağıdaki her bir sorunun cevabı için tabloda verilen numaralardan birini yuvarlak içine alınız.	Hayır	Evet			
	% 0 Hiçbir zaman	%25 Nadiren (Arada bir)	%50 Bazen	%75 Çoğu zaman	%100 Her zaman
Son 2 ay içerisinde, göbek deliğinizin çevresinde ve göbek deliğinizin altında kalan bölgede sancı veya ağrı hissettiğinizde					
5. Kakanızı yaptıktan sonra sancı veya ağrı hissi düzeldi mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
6. Kakanız her zaman yaptığınızdan daha yumuşak kıvamda, lapa gibi ya da daha sulu muydu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
7. Kakanız her zaman yaptığınızdan daha sert ya da daha topak topak (keçi pisi gibi) miydi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
8. Kakanız her zamankinden daha fazla miktarda mıydı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
9. Kakanız her zamankinden daha az miktarda mıydı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
10. Göbeğinizde şişkinlik hissettiniz mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
11. Baş ağrınız oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
12. Uyumada zorlandınız mı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
13. Kollarınızda, bacaklarınızda ya da sırtınızda ağrı oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4

ÇOCUK VE ADÖLESLANLAR İÇİN BİLDİRİM FORMU
(10 YAŞ ve ÜZERİ)

Aşağıdaki her bir sorunun cevabı için tabloda verilen numaralardan birini yuvarlak içine alınız.	Hayır	Evet			
	% 0 Hiçbir zaman	%25 Nadiren (Arada bir)	%50 Bazen	%75 Çoğu zaman	%100 Her zaman
Son 2 ay içerisinde, göbek deliğinizin çevresinde ve göbek deliğinizin altında kalan bölgede sancı veya ağrı hissettiğinizde					
14. Hâlsizlik ya da baş dönmesi hissettiniz mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
15. Okula gidemediğiniz veya günlük işlerinizi yapamadığınız oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4

16. Son bir yıl içinde, göbek deliğinizin çevresinde **2 saat veya daha uzun** süren ve yaptığınız her şeyi bırakmanıza neden olan **şiddetli ağrı** kaç kez oldu?

0. ___ Hiçbir zaman (*lütfen sonraki bölüme geçiniz*)
1. ___ 1
2. ___ 2
3. ___ 3-5
4. ___ 6 veya daha çok

16 a. Bu şiddetli ağrıların görüldüğü zamanlarda, aşağıdaki durumlardan herhangi biri oldu mu?

- | | | |
|------------------------------------|--------------|-------------|
| a. İştahsızlık | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| b. Mide rahatsızlığı | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| c. Kusma (çıkarma) | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| d. Soluk cilt | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| e. Baş ağrısı | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| d. Gözlerde ışığa karşı duyarlılık | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |

16 b. Şiddetli ağrıların görüldüğü zamanlar arasında -birkaç hafta veya daha uzun süre- sağlıklı mıydınız?

0. ___ Hayır
1. ___ Evet

ÇOCUK VE ADÖLESANLAR İÇİN BİLDİRİM FORMU
(10 YAŞ ve ÜZERİ)

Bölüm C. Bağırsak Hareketleri (kaka, dışkı, büyük abdest, büyük tuvalet vb.)

Bu bölümdeki sorular bağırsak hareketleriniz ile ilgilidir. Bağırsak hareketleri için birçok farklı kelime kullanılabilir. Örneğin; "kaka", "dışkı", "büyük abdest" ve "büyük tuvalet" vb. Aileniz "kaka"dan bahsederken başka bir özel kelime de kullanıyor olabilir.

1. Son 2 ay içerisinde, genellikle hangi sıklıkta kaka yaptınız?

1. ___ Haftada 2 kez veya daha az
2. ___ Haftada 3-6 kez
3. ___ Günde 1 kez
4. ___ Günde 2-3 kez
5. ___ Günde 3 kereden daha fazla

2. Son 2 ay içerisinde, kakanızın kıvamı genellikle nasıldı?

1. ___ Çok sert
2. ___ Sert
3. ___ Ne çok sert ne de çok yumuşak
4. ___ Çok yumuşak veya lapa gibi
5. ___ Sulu
6. ___ Duruma göre değişir (Kakam her zaman aynı değildir).

2a. Kakanız genellikle sert kıvamda ise bu sertlik ne zamandan beri sürüyor?

0. ___ 1 aydan daha az
1. ___ 1 ay
2. ___ 2 ay
3. ___ 3 ay veya daha fazla

3. Son 2 ay içerisinde, kakanızı yaparken canınız yandı mı?

0. ___ Hayır
1. ___ Evet

ÇOCUK VE ADÖLESANLAR İÇİN BİLDİRİM FORMU
(10 YAŞ ve ÜZERİ)

Aşağıdaki her bir sorunun cevabı için tabloda verilen numaralardan birini yuvarlak içine alınız.	Hayır	Evet			
	% 0 Hiçbir zaman	%25 Nadiren (Arada bir)	%50 Bazen	%75 Çoğu zaman	%100 Her zaman
Son 2 ay içerisinde,					
4. Kakanızı kaçırmamak için acele ile tuvalete gittiniz mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
5. Kakanızı yapmak için zorlandığınız (ıkındığınız) oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
6. Kakanızı yaparken makatınızdan sümük veya balgam (beyazımsı-sarımsı kaygan bir şey) çıktı mı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
7. Kakanızı yaptıktan sonra kakanız bitmemiş, daha çıkmayan kaka varmış gibi hissettiniz mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4

8. Son 2 ay içerisinde, tuvaleti tıkayacak kadar büyük miktarda kaka yaptığınız oldu mu?

0. ___ Hayır
1. ___ Evet

9. Bazı çocuklar kullanabilecekleri tuvalet olsa bile kakalarını tutarlar. Çocuklar bunu yaparken vücutlarını kasar veya bacaklarını çapraz yaparlar. Son 2 ay içerisinde, evdeyken yukarıdaki gibi kakanızı ne sıklıkta tutmaya çalıştınız?

0. ___ Hiçbir zaman
1. ___ Ayda 1-3 kez
2. ___ Haftada 1 kez
3. ___ Haftada birkaç kez
4. ___ Her gün

10. Bir doktor veya hemşire sizi muayene edip bağırsaklarınızda çok miktarda kaka olduğunu hiç söyledi mi?

0. ___ Hayır
1. ___ Evet

ÇOCUK VE ADÖLESANLAR İÇİN BİLDİRİM FORMU
(10 YAŞ ve ÜZERİ)

11. Son 2 ay içerisinde, iç çamaşırınız ne sıklıkta kaka ile lekelenmiş veya kirlenmişti?

0. ___ Hiçbir zaman (Lütfen **Bölüm D'**ye geçiniz)
1. ___ Ayda 1 kereden az
2. ___ Ayda 1-3 kez
3. ___ Haftada 1 kez
4. ___ Haftada birkaç kez
5. ___ Her gün

11a. İç çamaşırınız lekелendiğinde ya da kirlendiğinde miktarı ne kadardı?

1. ___ İç çamaşırını lekeliydi (kaka yoktu)
2. ___ İç çamaşırında az miktarda kaka vardı (tüm kakadan daha az)
3. ___ İç çamaşırında büyük miktarda kaka vardı (kakanın tümü)

11b. İç çamaşırınız ne kadar zamandan beri lekeleniyor veya kirleniyor?

1. ___ 1 ay veya daha az
2. ___ 2 ay
3. ___ 3 ay
4. ___ 4-11 ay
5. ___ 1 yıl veya daha uzun

Bölüm D. Diğer Semptomlar

Aşağıdaki her bir sorunun cevabı için tabloda verilen numaralardan birini yuvarlak içine alınız.	Hayır	Evet			
	% 0 Hiçbir zaman	%25 Nadiren (Arada bir)	%50 Bazen	%75 Çoğu zaman	%100 Her zaman
Son 2 ay içerisinde,					
1. Ne sıklıkta istemediğiniz hâlde tekrar tekrar geçirdiniz?	0	1	2	3	4
2. Ne sıklıkta osurdunuz?	0	1	2	3	4
3. Ne sıklıkta gün içinde karnınız (gözünüzle görebildiğiniz) bariz biçimde şişti?	0	1	2	3	4
4. Ne sıklıkta fazladan hava yuttunuz veya içinize çektiniz (hava yuttuğunuzda bir gurklama sesi duyabilirsiniz)?	0	1	2	3	4

ÇOCUK VE ADÖLESANLAR İÇİN BİLDİRİM FORMU
(10 YAŞ ve ÜZERİ)

5. SON 1 YILDA, 2 saat veya daha uzun süre, tekrar tekrar hiç durmadan kaç kez kustunuz?

0. ___ Hiçbir zaman (Lütfen 6. soruya geçiniz.)

1. ___ 1

2. ___ 2

3. ___ 3

4. ___ 4 veya daha fazla

5a. Ne kadar zamandır tekrar tekrar hiç durmadan kusuyorsunuz?

1. ___ 1 ay veya daha az

2. ___ 2 aydır

3. ___ 3 aydır

4. ___ 4-11 ay

5. ___ 1 yıl veya daha uzun

5b. Tekrar tekrar hiç durmadan kusmalarınız olduğunda mide bulantısı da oldu mu?

0. ___ Hayır

1. ___ Evet

5c. Tekrar tekrar hiç durmadan kusmalarınız görüldüğü zamanlar arasında -birkaç hafta veya daha uzun süre- sağlıklı mıydınız?

0. ___ Hayır

1. ___ Evet

6. Son 2 ay içerisinde, yemek yedikten sonra yedikleriniz ne sıklıkta ağzınıza geri geldi?

0. ___ Hiçbir zaman (Lütfen 7. soruya geçiniz.)

1. ___ Ayda 1-3 kez

2. ___ Haftada 1 kez

3. ___ Haftada birkaç kez

4. ___ Her gün

6a. Bu durum, genellikle yemek yedikten sonraki ilk bir saat içerisinde mi olur?

0. ___ Hayır

1. ___ Evet

ÇOCUK VE ADÖLESLANLAR İÇİN BİLDİRİM FORMU
(10 YAŞ ve ÜZERİ)

6b. Uyurken yedikleriniz ağzınıza geri gelir mi?

0. ____ Hayır

1. ____ Evet

6c. Yedikleriniz ağzınıza geri geldiğinde genellikle bulantı ve kusma hissedersiniz mi?

0. ____ Hayır

1. ____ Evet

6d. Yedikleriniz ağzınıza geri geldiğinde genellikle canınız acır mı?

0. ____ Hayır

1. ____ Evet

6e. Yedikleriniz ağzınıza geri geldiğinde genellikle ne yaparsınız?

0. ____ Yutarım.

1. ____ Tükürürüm.

7. Anket bitmiştir. İlginize teşekkür ederiz.



8. KAYNAKÇA

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *Journal of Pediatric Nursing*. 2011; 26(3): e2–e17.
2. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, et al. BSACI Guideline for the Diagnosis and Management of Cow's Milk Allergy. *Clin Exp Allergy*. 2014; 44(5): 642–72.
3. Sicherer SH, Sampson HA. Food Allergy: A Review and Update on Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, And Management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018; 141(1): 41–58.
4. Allen KJ, Koplin JJ. The Epidemiology of IgE-Mediated Food Allergy and Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012; 32(1): 35–50.
5. El-Hodhod MA, Younis NT, Zaitoun YA, Daoud SD. Cow's Milk Allergy Related Pediatric Constipation: Appropriate Time of Milk Tolerance. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2010; 21: e407–e412.
6. Høst A, Halken S. Hypoallergenic Formulas – When, to Whom and How Long: After More Than 15 Years We Know the Right Indication! *Allergy*. 2004; 59(78): 45–52.
7. Meyer R, Chebar Lozinsky A, Fleischer DM, Vieira MC, Du Toit G, Vandenplas Y, et al. Diagnosis and Management of Non-IgE Gastrointestinal Allergies in Breastfed Infants—An EAACI Position Paper. *Allergy*. 2020; 75(1): 14–32.
8. Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. *Nutrients* 2019; 11(5): 1051.
9. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014; 69(8): 1026–1045.

10. Hahn EL, Bacharier LB. The Atopic March: The Pattern of Allergic Disease Development in Childhood. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2005; 25(2): 231–246.
11. Giannetti A, Toschi Vespasiani G, Ricci G, Miniaci A, Di Palmo E, Pession A. Cow's Milk Protein Allergy as a Model of Food Allergies. *Nutrients*. 2021;13(5).
12. Saçkesen C. İnek Sütü Proteini Alerjisi Tanı, Tedavi ve İzlem Rehberi. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2023.
13. Ehn BM, Ekstrand B, Bengtsson U, Ahlstedt S. Modification of IgE Binding During Heat Processing of the Cow's Milk Allergen Beta-lactoglobulin. *J Agric Food Chem*. 2004; 52(5): 1398–403.
14. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Aksoy A, Baki A, Gedik Y, et al. Prevalence of Immunoglobulin E-mediated Food Allergy in 6–9-year-old Urban Schoolchildren in the Eastern Black Sea Region of Turkey. *Clinical & Experimental Allergy*. 2009; 39(7):1027–1035.
15. Çelik H. 0-6 Aylık infantlarda inek sütü protein alerjisi sıklığı [tez]. Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi; 2021.
16. Doğruel D, Bingöl G, Altıntaş DU, Yılmaz M, Kendirli SG. Clinical Features of Food Allergy during the 1st Year of Life: The ADAPAR Birth Cohort Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016; 169(3): 171–80.
17. Altıntaş D, Güneşer S, Evliyaoglu N, Yüksel B, Atici A, Serbest M. A Prospective Study of Cow's Milk Allergy in Turkish Infants. *Acta Paediatr*. 1995; 84(11): 1320–1321.
18. Boyce J, Assa'ad A, Burks AW, Jones, SM, Sampson, HA, Wood RA, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 126(6): 1–58.

19. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, et al. Specific Oral Tolerance Induction in Children with Very Severe Cow's Milk-induced Reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121(2): 343–347.
20. Herz U. Immunological Basis and Management of Food Allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 47(2): 54-57.
21. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated Gastrointestinal Food Allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015; 135(5): 1114–1124.
22. 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 126(6): 1119-1128.e12.
23. Chehade M, Mayer L. Oral Tolerance and Its Relation to Food Hypersensitivities. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005; 115(1): 3–12.
24. Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, Beretta B, Cavagni G, Fiocchi A, et al. Cross-Reactivity Between Milk Proteins from Different Animal Species. *Clin Exp Allergy*. 1999; 29(7): 997–1004.
25. Geiselhart S, Podzhilkova A, Hoffmann-Sommergruber K. Cow's Milk Processing-Friend or Foe in Food Allergy? *Foods*. 2021; 10(3). 572.
26. Ruethers T, Taki AC, Johnston EB, Nugraha R, Le TTK, Kalic T, et al. Seafood Allergy: A Comprehensive Review of Fish and Shellfish Allergens. *Mol Immunol*. 2018; 100: 28–57.
27. Arasi S, Mastroianni C, Pecoraro L, Giovannini M, Mori F, Barni S, et al. Heiner Syndrome and Milk Hypersensitivity: An Updated Overview on the Current Evidence. *Nutrients*. 2021; (13): 1710.
28. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Protein-induced Enterocolitis Syndrome: Executive Summary—

- Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017; 139(4): 1111-1126.e4.
29. Caubet JC, Nowak-Wgrzyn A. Food Protein-induced Enterocolitis to Hen's Egg. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 128(6): 1386–8.
 30. Nowak-Węgrzyn A, Muraro A. Food Protein-induced Enterocolitis Syndrome. *Curr Open Allergy Clin Immunol*. 2009; 9(4): 371–377.
 31. Chen PH, Anderson L, Zhang K, Weiss GA. Eosinophilic Gastritis/Gastroenteritis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2021; 23(8): 1–13.
 32. Ruffner MA, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis in Children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017; 17(8): 1–9.
 33. Shamir R, St James-Roberts I, Lorenzo C Di, Burns AJ, Thapar N, Indrio F, 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(1): 1-2.
 34. Vandenplas Y, Broekaert I, Domellöf M, Indrio F, Lapillonne A, Pienar C, et al. An ESPGHAN Position Paper on the Diagnosis, Management, and Prevention of Cow's Milk Allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024; 78(2): 386–413.
 35. Crowe SE, Perdue MH. Gastrointestinal Food Hypersensitivity: Basic Mechanisms of Pathophysiology. *Gastroenterology*. 1992; 103(3): 1075–1095.
 36. Schoepfer A, Blanchard C, Dawson H, Lucendo A, Mauro A, Ribi C, et al. Eosinophilic Esophagitis: Latest Insights From Diagnosis to Therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2018; 1434(1): 84–93.
 37. Licari A, Votto M, D'Auria E, Castagnoli R, Caimmi SME, Marseglia GL. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Children: A Practical Review. *Curr Pediatr Rev*. 2020; 16(2):106–114.

38. Wang Q, Liu L, Gao S, Su S. Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review. *Int Arch Allergy Immunol*. 202; 184(2): 132–141.
39. Sampson HA. Update on Food Allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004; 113(5): 805–819.
40. Kansu A, Yüce A, Dalgıç B, Şekerel BE, Çullu-Çokuğraş F, Çokuğraş H. Consensus Statement on Diagnosis, Treatment and Follow-Up of Cow's Milk Protein Allergy Among Infants And Children in Turkey. *Turk J Pediatr*. 2016; 58(1): 1–11.
41. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic Features of Atopic Dermatitis. *Acta Dermato Venereologica*. 1980; 92: 44–47.
42. Tversky JR, Chelladurai Y, McGready J, Hamilton RG. Performance and Pain Tolerability of Current Diagnostic Allergy Skin Prick Test Devices. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015; 3(6): 888–893.
43. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food Allergy: A Practice Parameter Update—2014. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 134(5): 1016-1025.e43.
44. Sicherer SH, Wood RA, Abramson S, Chipps BE, Fleisher T, Lester MR, et al. Allergy Testing in Childhood: Using Allergen-Specific IgE Tests. *Pediatrics*. 2012; 129(1): 193–7.
45. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: Oral food challenge testing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009; 123(6): 365–383.
46. Arasi S, Cafarotti A, Fiocchi A. Cow's Milk Allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2022; 22(3): 181–187.
47. Meyer R, Groetch M, Venter C. When Should Infants with Cow's Milk Protein Allergy Use an Amino Acid Formula? A Practical Guide. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6(2): 383–399.

48. Rajani PS, Martin H, Groetch M, Järvinen KM. Presentation and Management of Food Allergy in Breastfed Infants and Risks of Maternal Elimination Diets. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8(1): 52–67.
49. Wright K, Feeney M, Yerlett N, Meyer R. Nutritional Management of Children with Food Allergies. *Curr Treat Options Allergy.* 2022; 9(4): 375–393.
50. 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2010; 126(6): 1119-1128.e12.
51. Keet CA, Frischmeyer-Guerrerio PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S, et al. The Safety and Efficacy of Sublingual and Oral Immunotherapy for Milk Allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012; 129(2): 448-455.e5.
52. Mousan G, Kamat D. Cow's Milk Protein Allergy. *Clinical Pediatrics.* 2016; 55(11): 1054–1063.
53. Levy EI, De Geyter C, Ouald Chaib A, Aman BA, Hegar B, Vandenplas Y. How to Manage Irritable Bowel Syndrome in Children. *Acta Paediatr.* 2022; 111(1): 24–34.
54. Heine RG, Elsayed S, Hosking CS, Hill DJ. Cow's Milk Allergy in Infancy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002; 2(3): 217–225.
55. Hahn BA, Yan S, Strassels S. Impact of Irritable Bowel Syndrome on Quality of Life and Resource Use in the United States and United Kingdom. *Digestion.* 1999; 60(1): 77–81.
56. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, Van Tilburg M. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/adolescent. *Gastroenterology.* 2016; 150(6): 1456-1468.e2.
57. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, et al. Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2006; 130(5): 1466–1479.

58. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple RD, Talley NJ, Grant Thompson W, et al. U.S. Householder Survey of Functional Gastrointestinal Disorders - Prevalence, Sociodemography, and Health Impact. *Dig Dis Sci*. 1993; 38(9): 1569–80.
59. Ford AC, Forman D, Bailey AG, Axon AT, Moayyedi P. Irritable Bowel Syndrome: A 10-Year Natural History of Symptom and Factors That Influence Consultation Behavior. *American Journal of Gastroenterology*. 2008; 103(5): 1229-1239.
60. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of Irritable Bowel Syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016; 1(2): 133–146.
61. Giannetti A, Toschi Vespasiani G, Ricci G, Miniaci A, Di Palmo E, Pession A. Cow's Milk Protein Allergy as a Model of Food Allergies. *Nutrients*. 2021; 13(5): 1525.
62. Vriesman MH, Koppen IJN, Camilleri M, Di Lorenzo C, Benninga MA. Management of Functional Constipation in Children and Adults. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17(1): 21–39.
63. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Tamini J. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2006; 130(5): 1519–1526.
64. Swarbrick ET, Bat L, Hegarty JE, Williams CB, Dawson AM. Site of Pain from The Irritable Bowel. *Lancet*. 1980; 2(8192): 443–446.
65. Benninga MA, Nurko S, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1443-1455.e2.
66. Devanarayana NM, Rajindrajith S. Irritable Bowel Syndrome in Children: Current Knowledge, Challenges and Opportunities. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(21): 2211–2235.
67. Baker SS, Liptak GS, Colletti RB, Croffie JM, Di Lorenzo C, Ector W, et al. Constipation in Infants and Children: Evaluation and Treatment. *A Medical*

- Position Statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 29(5): 612–626.
68. Loening-Baucke V. Encopresis. *Curr Opin Pediatr.* 2002; 14(5): 570–575.
 69. Rome Foundation. Rome IV Criteria [Internet]. [Erişim tarihi: 3 Nisan 2024]. Erişim Adresi: <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/>
 70. Connor F, Salvatore S, D’auria E, Baldassarre ME, Acunzo M, Di Bella G, et al. Cows’ Milk Allergy-Associated Constipation: When to Look for It? A Narrative Review. *Nutrients.* 2022; 14(6): 1317.
 71. Pensabene L, Salvatore S, D’auria E, Parisi F, Concolino D, Borrelli O, et al. Cow’s Milk Protein Allergy in Infancy: A Risk Factor for Functional Gastrointestinal Disorders in Children? *Nutrients.* 2018; 10(11): 1716.
 72. Fritscher-Ravens A, Pflaum T, Mösing M, Ruchay Z, Röcken C, Milla PJ, et al. Many Patients with Irritable Bowel Syndrome Have Atypical Food Allergies Not Associated With Immunoglobulin E. *Gastroenterology.* 2019; 157(1): 109-118.e5.
 73. Sissoko NDN, Chen W, Wang C, Wu Y, Zheng X, Dong X, et al. Associations between Functional Constipation and Non-Ige-Mediated Food Allergy in Infants and Children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2023; 51(3): 163–73.
 74. Aguilera-Lizarraga J, Florens M V., Viola MF, Jain P, Decraecker L, Appeltans I, et al. Local Immune Response to Food Antigens Drives Meal-Induced Abdominal Pain. *Nature.* 2021; 590(7844): 151–156.
 75. Gotlib J. World Health Organization-defined Eosinophilic Disorders: 2017 Update on Diagnosis, Risk Stratification, and Management. *Am J Hematol.* 2017; 92(11): 1243–1259.
 76. Lee JH, Chu AL, Chang KY, Yang YH, Lin YT. Associations of Total Serum IgE and Peripheral Blood Eosinophils with Childhood Asthma: A Longitudinal Retrospective Study. *Europe PMC.* 2020; 1: 1-26.

77. Sicherer SH, Sampson HA. Food Allergy: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 133(2): 291-307e5.
78. Ngamphaiboon J, Chatchatee P, Thongkaew T. Cow's Milk Allergy in Thai Children. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2008; 26: 199-204.
79. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The Natural History of Ige-Mediated Cow's Milk Allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007; 120(5): 1172–7.
80. Eggesbø M, Botten G, Stigum H, Nafstad P, Magnus P. Is Delivery by Cesarean Section a Risk Factor for Food Allergy? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003; 112(2): 420–426.
81. Yang M, Tan M, Wu J, Chen Z, Long X, Zeng Y, et al. Prevalence, Characteristics, and Outcome of Cow's Milk Protein Allergy in Chinese Infants: A Population-Based Survey. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2019; 43(6): 803–808.
82. Aksu K, Arga M, Asilsoy S, Avcil S, Çetinkaya F, Civelek E, vd. Atopik Dermatit Tanı ve Tedavisine Yaklaşım: Ulusal Rehber 2018. *Astım Allerji İmmünoloji*. 2018; 16(2): 1-122.
83. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-Mediated Food Allergy Among Children With Atopic Dermatitis. *Pediatrics*. 1998; 101(3): e8–e8.
84. Burbank AJ, Burks AW. Natural History of Allergic Sensitization in Infants with Early-Onset Atopic Dermatitis: Results From ORCA Study. *Pediatrics*. 2015; 136(3): S231.
85. Sönmez S. Tekli inek sütü alerjisi ve inek sütü protein alerjisi ile birlikte çoklu besin alerjisi olan olguların klinik ve laboratuvar farklılıkları [tez]. Ankara: Sağlık Bilimleri Üniversitesi; 2023.

86. Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical Course and Prognosis of Cow's Milk Allergy are Dependent on Milk-Specific Ige Status. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005; 116(4): 869–875.
87. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, et al. The Prevalence, Severity, and Distribution of Childhood Food Allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011; 128(1): e9–17.
88. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The Natural History of Ige-Mediated Cow's Milk Allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007; 120(5): 1172–1277.
89. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and Natural History of Challenge-Proven Cow's Milk Allergy in European Children--Europrevall Birth Cohort. *Allergy*. 2015; 70(8): 963–72.
90. Zhang JY, Zhou SM, Wang SH, Sui FX, Gao WH, Liu Q, et al. Risk Factors For Cow's Milk Protein Allergy in Infants: A Multicenter Survey. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. 2020; 22(1): 42–46.
91. Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive Factors for the Persistence of Cow's Milk Allergy. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2010; 21(8): 1127–1234.
92. Kalach N, Bellaïche M, Elias-Billon I, Dupont C. Family History of Atopy in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: A French Population-Based Study. *Arch Pediatr*. 2019; 26(4): 226–231.
93. Eseverri JL, Cozzo M, Marín AM, Botey J. Epidemiology and Chronology of Allergic Diseases and Their Risk Factors. *Allergol Immunopathol*. 1998; 26(3): 90–97.
94. Munblit D, Peroni DG, Boix-Amorós A, Hsu PS, Van't Land B, Gay MCL, et al. Human Milk and Allergic Diseases: An Unsolved Puzzle. *Nutrients*. 2017; 9(8): 894.
95. Gruzieva O, Gehring U, Aalberse R, Agius R, Beelen R, Behrendt H, et al. Meta-Analysis of Air Pollution Exposure Association with Allergic

- Sensitization in European Birth Cohorts. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 133(3): 767-776.e7.
96. Erel O. İnek sütü protein alerjisi tanılı 4-10 yaş arası çocuklarda gastrointestinal semptomların incelenmesi [tez]. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2022.
97. Høst A. Frequency of Cow's Milk Allergy in Childhood. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2002; 89(6): 33–37.
98. Miyazawa T, Itabashi K, Imai T. Retrospective Multicenter Survey on Food-Related Symptoms Suggestive of Cow's Milk Allergy in NICU Neonates. *Allergology International*. 2013; 62(1): 85–90.
99. Kvenshagen B, Halvorsen R, Jacobsen M. Adverse Reactions to Milk in Infants. *Acta Paediatr*. 2008; 97(2): 196–200.
100. Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Soyer OU, Tuncer A, Sekerel BE, et al. Phenotypes of IgE-mediated Food Allergy in Turkish Children. *Allergy Asthma Proc*. 2011; 32(6): 47.
101. Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical Course and Prognosis of Cow's Milk Allergy are Dependent on Milk-Specific Ige Status. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116(4): 869–875.
102. Erel O. İnek sütü protein alerjisi tanılı 4-10 yaş arası çocuklarda gastrointestinal semptomların incelenmesi [tez]. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2022.
103. Saps M, Lu P, Bonilla S. Cow's-Milk Allergy is A Risk Factor for the Development of FGIDs in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 52(2): 166–169.
104. Pensabene L, Salvatore S, D'auria E, Parisi F, Concolino D, Borrelli O, et al. Cow's Milk Protein Allergy in Infancy: A Risk Factor for Functional Gastrointestinal Disorders in Children? *Nutrients* 2018; (10): 1716
105. Korterink JJ, Diederik K, Benninga MA, Tabbers MM. Epidemiology of Pediatric Functional Abdominal Pain Disorders: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0126982.

106. Connor F, Salvatore S, D'auria E, Baldassarre ME, Acunzo M, Di Bella G, et al. Cows' Milk Allergy-Associated Constipation: When to Look for It? A Narrative Review. *Nutrients*. 2022; 14(6): 1317.
107. Kamer B, Dółka E, Pyziak K, Blomberg A. Food Allergy as a Cause of Constipation in Children in the First Three Years of Life - Own Observations. *Med Wieku Rozwoj*. 2011; 15(2): 157–161.
108. Meyer R, Fleming C, Dominguez-Ortega G, Lindley K, Michaelis L, Thapar N, et al. Manifestations of Food Protein Induced Gastrointestinal Allergies Presenting to a Single Tertiary Paediatric Gastroenterology Unit. *World Allergy Organization Journal*. 2013; 6(1): 1–9.
109. Pyziak K, Kamer B. Natural History of Ige-Dependent Food Allergy Diagnosed in Children During the First Three Years of Life. *Adv Med Sci*. 2011; 56(1): 48–55.
110. Simreń M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BMR, Spiller RC, Vanner S, et al. Intestinal Microbiota in Functional Bowel Disorders: A Rome Foundation Report. *Gut*. 2013; 62(1): 159-176.
111. Akyüz F. İrritabl Barsak Sendromu. *Güncel Gastroenteroloji*. 2016; 20(4): 415-420.
112. Loo EXL, Wang DY, Siah KTH. Association between Irritable Bowel Syndrome and Allergic Diseases: To Make a Case for Aeroallergen. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020; 181(1): 31–42.
113. Eswaran S, Tack J, Chey WD. Food: the Forgotten Factor in The Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011; 40(1): 141–62.
114. Carroccio A, Brusca I, Mansueto P, Soresi M, D'alcamo A, Ambrosiano G, et al. Fecal Assays Detect Hypersensitivity to Cow's Milk Protein and Gluten in Adults With Irritable Bowel Syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011; 9(11): 965-971.
115. Olén O, Neuman A, Koopmann B, Ludvigsson JF, Ballardini N, Westman M, et al. Allergy-Related Diseases and Recurrent Abdominal Pain During

- Childhood – A Birth Cohort Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40(11–12): 1349–1358.
116. Tan TK, Chen AC, Lin CL, Shen TC, Li TC, Wei CC. Preschoolers with Allergic Diseases Have An Increased Risk of Irritable Bowel Syndrome When Reaching School Age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64(1): 26–30.
117. Henström M, D’Amato M. Genetics of Irritable Bowel Syndrome. *Mol Cell Pediatr.* 2016; 3(7): 1–5.
118. Saito YA. The Role of Genetics in IBS. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011; 40(1): 45–67.
119. Amerikan Psikiyatri Birliği. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DMS-IV-TR. 4th ed. Washington DC: Amerikan Psikiyatri Birliği Yayınları; 2000.
120. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Cantarero MD, Notarbartolo A. Chronic Constipation as a Symptom of Cow Milk Allergy. *J Pediatr.* 1995; 126(1): 34–39.
121. Carroccio A, Scalici C, Maresi E, Di Prima L, Cavataio F, Noto D, et al. Chronic Constipation and Food Intolerance: A Model of Proctitis Causing Constipation. *Scand J Gastroenterol.* 2005; 40(1): 33–42.
122. 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(1): 59–64.
123. Akpınar A. Fonksiyonel dispepsi hastalarında inek sütü ve ürünlerinin kesilmesinin dispepsiye etkisinin değerlendirilmesi [tez]. İstanbul: Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi; 2021.