

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

İNEK SÜTÜ PROTEİN ALERJİSİ TANILI 4-10 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA
GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLARIN İNCELENMESİ

Dr. Ozan Necati EREL

Danışman
Prof. Dr. Nevin UZUNER

İZMİR - 2022

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

İNEK SÜTÜ PROTEİN ALERJİSİ TANILI 4-10 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA
GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLARIN İNCELENMESİ

Dr. Ozan Necati EREL

Danışman
Prof. Dr. Nevin UZUNER

İZMİR - 2022

TEŞEKKÜRLER

Beni yetiştiren ve benden hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen çok sevgili annem Şengül EREL ve babam Serdar EREL'e, varlığını her zaman yanında hissettiğim canım kardeşim Begüm EREL'e, asistanlık ve meslek hayatımda her zaman maddi ve manevi yanımda olan sevgili kuzenlerim Emine SAZAK, Betül ERDEM ve bu çalışmamın temellerini atmamı sağlayan çok değerli eşi Atakan ERDEM'e sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Çocuk yaştan itibaren hep yanımda yol arkadaşım olan Nuri REŞADİYELİ ve Celal Uğurcan COŞKUN, tıp fakültesinin ilk senesinden beri amfilerde sıra arkadaşım olan Dr. Murat ÇİL, henüz lise sıralarında iken bir abi olarak vatanseverliği bana bir abi ve rol model olarak beni asla yalnız bırakmayan Bnb. Erhan KAYHAN ve bir abla olarak her zaman destek olan Özlem DEMİR ve Hüsnü DEMİR'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyiminden yararlandığım, hekimlik adına bize çok şey öğreten hocamız Prof. Dr. Murat DUMAN'a teşekkür ederim.

Tezimin temellerini atmamda bana destek olan Uz. Dr. Özge KANGALLI, Uz. Dr. Özge ATAY, Uz. Dr. Özlem GÜRPINAR AYDIN ve Uz. Dr. Yunus GÜLER'e şükranlarımı sunarım.

Eğitim sürecim boyunca bana verdikleri emek ve gösterdikleri sabır için başta Prof. Dr. Nevin UZUNER, Prof. Dr. Yeşim Öztürk, Prof. Dr. Dilek İNCE ve Prof. Dr. Ece BÖBER olmak üzere tüm hocalarıma içtenlikle ayrı ayrı teşekkür ve veda ederim.

Eğitim sürecimizde tüm zorluklara beraber göğüs gerdiğimiz tüm hekim, hemşire ve diğer sağlık personeli arkadaşlarıma da ayrı ayrı teşekkür ederim.

Dr. Ozan Necati EREL

Ağustos 2022

ÖZET

İnek Sütü Protein Alerjisi Tanılı 4-10 Yaş Arası Çocuklarda Gastrointestinal Semptomların İncelenmesi

Ozan Necati EREL

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Amaç: Çocukluk çağında gıda alerjisi sıklığı, yapılan çalışmalarda %4,5-6 olarak bildirilmekte %1,8-7,5'e kadar farklı sıklıklarda inek sütü protein alerjisi bildirilmektedir. İnek sütü protein alerjisinde (İSPA) doğru tanı koymak, büyüme gelişme döneminde olan çocuklara gereksiz eliminasyon diyeti kısıtlamaları yapılmaması açısından önemlidir. Çalışmamızın amacı, inek sütü protein alerjisi tanısı ile izlenmiş ve inek sütünü tolere edip tüketebilen çocuklarda gastrointestinal semptomları değerlendirmek ve fonksiyonel bağırsak hastalıklarının insidansını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız, Dokuz Eylül Üniversitesi Nevvar Salih İşgören Çocuk Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği'nde 2015-2017 yılları arasında inek sütü protein alerjisi tanısı ile izlenmiş ve inek sütünü tolere edip tüketebilen yaşları 4 ile 10 arasında değişen 61 çocuk üzerinde yapılmıştır. Bu çocuklarda gastrointestinal semptomların varlığı, fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarının prevalansı ve bu hastalıkları etkileyen risk faktörlerini belirlemek, demografik özelliklerini ortaya çıkarmak amacıyla çocuk hastaların aileleriyle yüz yüze, telefon veya e-posta aracılığıyla görüşmek suretiyle Roma III kriterlerini içeren Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar anketi uygulanmıştır. Ayrıca, çocuklara ait laboratuvar bulguları (deri prick test, total IgE, tam kan sayımı) hasta dosyalarından ve hastane sistemine ait kayıtlardan elde edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan çocukların 35'i (%57,4) erkek, 26'sı (%42,6) kız olarak saptanmıştır. Çocukların mevcut yaşlarının ortalaması $5,9 \pm 1,3$ yıl, ortancası 6 (4-10) idi. Deri prick testinin (DPT) sonucuna ulaşılan 47 çocuktan (%77) 31'inin

(%50,8) deri prick testleri pozitif (3 mm ve üzeri) olarak belirlendi. 61 çocuk üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda 19 çocukta (%31,1) fonksiyonel gastrointestinal hastalık saptandı. Bu çalışmanın sonucunda 3 çocuğa irritabl bağırsak sendromu (%4,9), 3 çocuğa fonksiyonel karın ağrısı (%4,9), 8 çocuğa fonksiyonel kabızlık (%13), 1 çocuğa sıklık kusma sendromu (%1,6), 9 çocuğa fonksiyonel dispepsi (%14,7) tanısı konuldu. Tanı konulan çocukların 5 tanesinde (%26) ise birden fazla fonksiyonel gastrointestinal hastalık saptandı.

Çocukların %42'sinde karın ağrısı saptandı. Karın ağrısı olan çocukların %58'i ağrının yeri olarak üst ve alt karnı, %19'u alt karın ağrısını, %23'ü ise üst karın ağrısını tarif etti. Çocukların %34'ünün karın ağrıların dışkılamayla gerilediği veya kaybolduğu görüldü. Deri prick test pozitifliği, eosinofil ve total IgE yüksekliği ile hastaların karın ağrısı bulguları karşılaştırıldığında yapılan ki-kare testlerinin sonuçları 0.05'in üstünde bulundu. Buna dayanarak deri prick test pozitifliği, eosinofil ve total IgE yüksekliği ile karın ağrısı ve cinsiyet arasında bir ilişki bulunmadığı anlaşıldı.

Çocuklardaki gastrointestinal yakınmaların sıklığı karşılaştırıldığında hastalarda %34,4 sıklıkta üst karın ağrısı, %32,2 sıklıkta alt karın ağrısı, %44,3 dışkı kaçırmaya, %34'ünde kabızlık, %70,5'inde geğirme, %93,4'ünde flütans (gaz çıkarma), %29,5'inde karın gerginliği, %16,4'ünde gurklama (hava yutma), %19,7'sinde kusma, %21,3'ünde ise regürjitasyon görülmüştür.

Sonuç: İnek sütü protein alerjisi tanısı ile izlenmiş ve inek sütünü tolere edip tüketebilen çocukların %31,1'inde fonksiyonel gastrointestinal hastalık saptanmıştır. Bu durum literatür ile kıyaslandığında genel olarak toplumla benzerlik gösterdiği ancak yapılan çalışmalar ve bizim çalışmamızın neticesinde inek sütü protein alerjisinin bu hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğu söylenebilir. Çocuk alerji polikliniklerinde besin alerjisi tanısıyla takip edilen hastalarda gastrointestinal semptomların sorgulanmasının uzun dönemde birçok açıdan önemli bir kazanç sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalık, İnek Sütü Protein Alerjisi, Roma III Kriterleri

SUMMARY

Examination of Gastrointestinal Symptoms in Patients Aged 4-10 Diagnosed With Cow's Milk Protein Allergy

Ozan Necati EREL

Dokuz Eylul University

Faculty of Medicine

Department of Pediatrics

Objective: The frequency of food allergy in childhood has been reported as 4,5-6% and cow's milk protein allergy has been reported at different frequencies up to 1,8-7,5%. It is important to make a correct diagnosis in cow's milk protein allergy (CMPA) in order not to make unnecessary elimination diet restrictions in children who are in the growth and development period. The aim of our study was to evaluate the gastrointestinal symptoms and to determine the incidence of functional bowel diseases in children followed up with the diagnosis of cow's milk protein allergy.

Materials and Methods: Our study was carried out on 61 children aged between 4 and 10 who were followed up with the diagnosis of cow's milk protein allergy in Dokuz Eylül University Nevvar Salih İşgören Children's Hospital, Department of Pediatric Allergy and Immunology between 2015 and 2017 and can tolerate and consume cow's milk. In order to determine the presence of gastrointestinal symptoms, the prevalence of functional gastrointestinal diseases, the risk factors affecting these diseases, and to reveal the demographic characteristics of these children, the Pediatric Gastrointestinal Symptoms Questionnaire, which includes the Rome III criteria, was applied by interviewing the families of the pediatric patients face-to-face, by telephone or e-mail. In addition, laboratory findings of children (skin prick test, total IgE, complete blood count) were obtained from patient files and hospital system records.

Results: The children included in the study, 35 (57,4%) were boys and 26 (42,6%) were girls. The mean age of the children was $5,9 \pm 1,3$ years, with a median of 6 (4–10). Skin prick test (DPT) results of 47 (%77) children were obtained. The skin

prick tests of 31 (50,8%) of them were positive (3 mm and above). As a result of studies conducted on 61 children, functional gastrointestinal disease was found in 19 children (31,1%). As a result of this study, 3 children with irritable bowel syndrome (4,9%), 3 children with functional abdominal pain (4,9%), 8 children with functional constipation (13%), 1 child with cyclic vomiting syndrome (1,6%), and 9 children with a diagnosis of functional dyspepsia (14,7%) was made. More than one functional gastrointestinal disease was found in 5 (26%) of the diagnosed children. Abdominal pain was detected in 42% of the patients. The children with abdominal pain, 58% described the upper and lower abdomen as the location of the pain, 19% described lower abdominal pain, and 23% described upper abdominal pain. It was observed that 34% of the children had their abdominal pain regressed or disappeared with defecation. When the skin prick test positivity, eosinophil and total IgE elevation were compared with the abdominal pain findings of the patients, the results of the chi-square tests were found to be above 0,05. Based on this, it was understood that there was no relationship between skin prick test positivity, eosinophil and total IgE elevation, abdominal pain and gender. When the frequency of side effects in the patients was compared, upper abdominal pain in 34,4%, lower abdominal pain in 32,2%, stool incontinence in 44,3%, constipation in 34%, belching in 70,5%, flatulence in 93,4%, abdominal tension in 29,5%, gurgling (swallowing air) in 16,4%, vomiting in 19,7%, regurgitation in 21,3% were observed.

Conclusion: Functional gastrointestinal disease was detected in 31,1% of the patients followed up with the diagnosis of cow's milk protein allergy. When this situation is compared with the literature, it can be said that it is generally similar to the society, but as a result of the studies and our study, cow's milk protein allergy is an important risk factor for these diseases. Questioning gastrointestinal symptoms in patients followed up with a diagnosis of food allergy in pediatric allergy out patient clinics will provide an important benefit in many respects in the long run.

Keywords: Cow's milk protein allergy, functional gastrointestinal disease, Rome III criteria

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	ii
ÖZET.....	iii
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiv
GİRİŞ VE AMAÇ	1

BİRİNCİ BÖLÜM GENEL BİLGİLER

1.1. TANIM.....	3
1.2. EPİDEMİYOLOJİ	3
1.3. PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR.....	4
1.3.1. Oral Tolerans	4
1.3.2. İmmünolojik Mekanizmalar	6
1.3.3. Genetik Faktörler	7
1.4. BESİN ALERJENLERİ	8
1.4.1. Süt.....	9
1.4.2. Yumurta	9
1.4.3. Deniz Ürünleri	10
1.4.4. Yağlı Tohumlar.....	10
1.4.5. Tahıllar.....	11
1.4.6. Kurubaklagiller	11
1.5. İNEK SÜTÜ PROTEİN ALERJİSİ	11
1.5.1. İnek Sütü Protein Alerjisinde Alerjen Proteinler.....	12
1.5.1.1. Sekansiyel (lineer) Epitoplar	13
1.5.1.2. Konformasyonel Epitoplar	13
1.5.1.3. İnek Sütü Protein Alerjisinde Çapraz Reaktivite.....	13
1.5.2. İnek Sütü Protein Alerjisinde Klinik Bulgular	13
1.5.2.1. IgE Aracılı Reaksiyonlar	14

1.5.2.2. Non-IgE Aracılı Besin Alerjileri	16
1.5.2.2.1. Besin Proteini İlişkili Enterokolit (BPIES)	16
1.5.2.2.2 Besin Proteini İlişkili Proktokolit (BPIAP).....	18
1.5.2.2.3. Besin Proteini İlişkili Enteropati	20
1.5.2.2.4. Dermatit Herpetiformis.....	20
1.5.2.2.5. Besin ile İndüklenen Pulmoner Hemosiderozis (Heiner Sendromu)	21
1.5.2.2.6. Çölyak Hastalığı	21
1.5.2.3. Mikst Tip (IgE ve non-IgE aracılı aracılı) Reaksiyonlar	21
1.5.2.3.1. Alerjik Eozinofilik Özefajit (EöE)	21
1.5.2.3.2. Alerjik Eozinofilik Gastroenterokolit (EG).....	23
1.5.2.3.3. Atopik Dermatit (AD)	23
1.5.2.4. Gastrointestinal Besin Alerjileri	25
1.5.2.4.1. Oral Alerji Sendromu	25
1.5.2.5. Erken Gastrointestinal Alerji	25
1.5.2.6. İrritabl Bağırsak Sendromu	25
1.5.2.6.1. Tanım.....	25
1.5.2.6.2. Epidemiyoloji ve Prevalans	26
1.5.2.6.3. Patogenez.....	26
1.5.2.6.4. Klinik Bulgular	29
1.5.2.6.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı	30
1.5.2.6.6. Tedavi.....	33
1.5.2.7. Fonksiyonel Karın Ağrısı	34
1.5.2.8. Fonksiyonel Kabızlık.....	35
1.5.2.9. Fonksiyonel Dispepsi	38
1.5.2.10. Sıklık Kusma Sendromu.....	39
1.5.2.11. Enkoprezis	40
1.6. BESİN ALERJİSİNDE TANISAL YÖNTEMLER	41
1.6.1. Öykü ve Fizik Muayene.....	41
1.6.2. Tanısal Testler	42
1.6.2.1. Deri Prick Testi (DPT)	42
1.6.2.2. Serum Spesifik IgE:.....	42

1.6.2.3. Bazofil Aktivasyon Testi (BAT)	43
1.6.2.4. Bileşene Dayalı Tanı (BDT).....	43
1.6.2.5. Yama Testi.....	43
1.6.2.6. İnek Sütünün Tanısal Amaçlı Olarak Eliminasyonu	44
1.6.2.7. Provokasyon Testleri	44
1.7. İNEK SÜTÜ PROTEİN ALERJİSİNDE TEDAVİ.....	44
1.7.1. Eliminasyon Diyeti	45
1.7.1.1. Anne Sütü ile Beslenen Bebeklerde Eliminasyon	45
1.7.1.2. Anne Sütüne Ek Olarak Mama Alan veya Sadece Mama ile Beslenen Bebeklerde Eliminasyon	45
1.7.1.3. İSPA Tedavisinde Kullanılan Mamalar.....	45
1.7.1.4. Büyük Çocuklarda Eliminasyon Diyeti.....	46
1.7.2. Farmakolojik Tedaviler	46
1.7.2.1. Besin Alerjenine Spesifik Tedaviler.....	46
1.7.2.2. Besin Alerjenine Spesifik Olmayan Tedaviler	47
1.8. İNEK SÜTÜ PROTEİN ALERJİSİNDE PROGNOZ.....	47

İKİNCİ BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. OLGULARIN SEÇİMİ.....	48
2.2. LABORATUVAR YÖNTEMLERİ	49
2.2.1. Örneklerde Total IgE ölçümü	49
2.2.2. Tam Kan Sayımında Eozinofil Yüzdesi ve Mutlak Eozinofil Sayısı Ölçümü	49
2.2.3. Deri Prik Testi.....	49
2.2.4. Besin Yükleme Testi.....	50
2.3. KLİNİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	50
2.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	53
2.5. ETİK KURUL ONAYI.....	54

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

BULGULAR

3.1. DEMOGRAFİK BULGULAR	55
3.2. LABORATUVAR BULGULARI	56

3.2.1. Deri Prick Testi Bulguları.....	56
3.3. KLİNİK BULGULAR	56
3.3.1 Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalıklara İlişkin Bulgular	56
3.3.2. Semptomlara İlişkin Bulgular	64
3.3.2.1. Karın Ağrıları	64
3.3.2.2. Dışkı Kaçırmaya İlişkin Bulgular.....	69
3.3.2.3. Dispeptik Semptomlara İlişkin Bulgular	69
3.3.2.4. Kusmayla İlişkili Klinik Bulgular	70
3.3.2.5. Regürjitasyon ile İlişkili Klinik Bulgular	71
3.2.3.6. Çocuklarda Görülen Gastrointestinal Yakınmaların Karşılaştırılması.....	72

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

TARTIŞMA

SONUÇ.....	82
KAYNAKÇA	84
EK	

KISALTMALAR

İSPA	: İnek Sütü Protein Alerjisi
FLG	: Filaggrin
T helper Th	: Regülatuar Yardımcı T Hücreleri
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
IgE	: Immunglobulin E
IUIS	: Uluslararası İmmünolojik Çalışmalar Birliği
GIS	: Gastrointestinal Sistem
BPIES	: Besin Proteini İlişkili Enterokolit
BPIAP	: Besin Proteini İlişkili Proktokolit
BPE	: Besin Proteini İlişkili Enteropati
BYT	: Besin Yükleme Testi
EöE	: Alerjik EozinofilikÖzefajit
EG	: Alerjik Eozinofilik Gastroenterokolit
AD	: Atopik Dermatit
İBS	: İrritabl Bağırsak Sendromu
HPA	: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aks
AMG	: Amigdala
HİPP	: Hipokampus
HYP	: Hipotalamus
CRF	: Kortikotropin Salgılatıcı Faktör
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
TKA	: Tekrarlayan Karın Ağrıları
SKS	: Sıklık Kusma Sendromu
GÖR	: Gastroözofajiyal Reflü
DSMIV	: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DPT	: Deri Prick Testi
ELISA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
BAT	: Bazofil Aktivasyon Testi
Slt	: Sisteinil Lökotrien
BDT	: Bileşene Dayalı Tanı

TKPKBP	: Tek Kör Plasebo Kontrollü Besin Provokasyon
ÇKPKBP	: �iftK�r Plasebo Kontrollü Besin Provokasyon
SL�T	: Sublingual�mmunoterapi
BSA	: Bovin Serum Albümin
�K	: Ülseratif Kolit



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Süt Proteinleri	12
Tablo 2: İnek Sütü Protein Alerjisinde Klinik Bulgular (Mekanizmasına Göre)	14
Tablo 3: Besin İlişkili IgE Aracılı Alerjik Reaksiyonlarda Görülen Semptomlar	15
Tablo 4: BPİES Tanısında Klinik ve BYT Kriterleri	17
Tablo 5: Hanifin ve Rajka'nın Tanı Kriterleri	24
Tablo 6: Çocukluk Yaş Grubunda Roma III İBS Tanı Kriterleri.....	32
Tablo 7: Çocukluk Yaş Grubunda Roma IV İBS Tanı Kriterleri.....	32
Tablo 8: Fonksiyonel Karın Ağrısının Tanısında Roma III Kriterleri	35
Tablo 9: Fonksiyonel Kabızlık Tanısı İçin Kullanılan Roma III Tanı Kriterleri	36
Tablo 10: Dispeptik Semptomlar ve Tanımları	38
Tablo 11: Sıklık Kusma Sendromu (SKS) Tanısında Kullanılan Roma III Tanı Kriterleri.....	40
Tablo 12: Alerji Öyküsünde Dikkat Edilmesi Gereken Sorular	41
Tablo 13: Çocukların Yaş Ortalamaları	56
Tablo 14: Çocuklarda Tanı Anında Saptanan Laboratuvar Bulguları.....	56
Tablo 15: Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalık Tanısı Konulan Çocukların Demografik ve Tanı Anındaki Laboratuvar Bulguları.....	58
Tablo 16: Göbek Deliğinin Üzerinde Kalan Bölgede (Üst Karın) Karın Ağrısı Görülen Çocuklarda Ağrı Sıklığının Dağılımı	65
Tablo 17: Göbek Deliğinin Çevresinde Ve Altında Kalan Bölgede (Alt Karın) Karın Ağrısı Görülen Çocuklarda Ağrı Sıklığının Dağılımı	65
Tablo 18: Göbek Deliğinin Üzerinde Kalan Bölgede (Üst Karın) Görülen Karın Ağrılarının Dışkılamayla Olan İlişkisi	67
Tablo 19: Göbek Deliğinin Çevresinde ve Altında Kalan Bölgede (Alt Karın) Görülen Karın Ağrılarının Dışkılamayla Olan İlişkisi.....	68
Tablo 20: Çocukların Dışkılama Sıklığının Değerlendirilmesi	68

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: IgE Aracılı Besin Alerjisi	7
Şekil 2: Bazı Besinlerin Çapraz Aktivitesi	8
Şekil 3: Eozinofilik Özefajit (EoE) İçin Tanısal Algoritma	22
Şekil 4: Bağırsak-Beyin Aksı	28
Şekil 5: Çocukların Cinsiyet Dağılımı.....	55
Şekil 6: Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalıkların Dağılımları.....	57
Şekil 7: Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalık Tanısı Konulan Çocukların Cinsiyet Dağılımı	57
Şekil 8: İBS Tanısı Alan Çocuklarda Gastrointestinal Semptomların Dağılımı	59
Şekil 9: İBS Tanısı Alan Çocuklarda Laboratuvar Bulgularının Dağılımı	59
Şekil 10: Fonksiyonel Karın Ağrısı Tanısı Alan Çocuklarda Gastrointestinal Semptomların Dağılımı.....	60
Şekil 11: Fonksiyonel Karın Ağrısı Tanısı Alan Çocuklarda Laboratuvar Bulgularının Dağılımı	61
Şekil 12: Fonksiyonel Kabızlık Tanısı Alan Çocuklarda Gastrointestinal Semptomların Dağılımı.....	62
Şekil 13: Fonksiyonel kabızlık tanısı alan çocuklarda laboratuvar bulgularının dağılımı	62
Şekil 14: Fonksiyonel Dispepsi Tanısı Alan Çocuklarda Gastrointestinal Semptomların Dağılımı.....	63
Şekil 15: Fonksiyonel Dispepsi Tanısı Alan Çocuklarda Laboratuvar Bulgularının Dağılımı	64
Şekil 16: Karın Ağrısı Görülen Çocukların Ağrısı Tarif Ettikleri Bölgelerin Dağılımı	65
Şekil 17: Göbek Deliğinin Üzerinde (Üst Karın) ve Göbek Deliği Çevresinde/Altında (Alt Karın) Kalan Bölgelerde Görülen Karın Ağrısı Şiddetinin Dağılımı	66
Şekil 18: Göbek Deliğinin Üzerinde (Üst Karın) ve Göbek Deliği Çevresinde/Altında (Alt Karın) Kalan Bölgelerde Görülen Karın Ağrısının Günlük Hayata Olan Etkisi	67
Şekil 19: Çocukların Dışkı Kıvamının Değerlendirilmesi	68

Şekil 20: Çocuklarda Görülen Dışkı Kaçırma Sıklığının Değerlendirilmesi	69
Şekil 21: Çocuklarda Görülen Dispeptik Semptomların Dağılımı	70
Şekil 22: Çocuklarda Görülen Kusma Ataklarının Dağılımı	71
Şekil 23: Çocuklarda Görülen Regürjitasyon Sıklığının Dağılımı	71
Şekil 24: Çocuklarda Görülen Yakınmaların Karşılaştırılması	72



GİRİŞ VE AMAÇ

Besin ve besin katkı maddelerine karşı vücutta oluşan her türlü anormal klinik cevaba “besin aşırı duyarlılığı” denir. Besin aşırı duyarlılığı fizyolojik mekanizmalarla oluşuyorsa “besin intoleransı”, immünolojik mekanizmalarla oluşuyorsa “*besin alerjisi*” olarak adlandırılır (1). İnek sütünde bulunan proteinlere karşı immünolojik mekanizmalarla oluşan reaksiyonlara inek sütü protein alerjisi (İSPA) denir.

İnek sütü günlük hayatımızda beslenmemizde önemli bir yer tutan hayvansal gıdaların başında gelmektedir. Süt çocuklarının beslenmesine giren ilk yabancı protein inek sütüdür. Dolayısıyla genel olarak immünolojik tolerans mekanizmaları immatür olan bebek ve küçük çocuklar arasında en sık rastlanan besin alerjisi olma özelliği taşır (2). İSPA sıklığı süt çocukluğu döneminde yaklaşık %2-3’tür (3). Yaşamın ilk yılında pik yapmaktadır (4). Altı yaş ve üzerinde sıklığı %1’in altına düşer.

Gastrointestinal sistem, yabancı antijenleri bloke ederek onların dolaşıma girmesini engelleyecek immünolojik ve immünolojik olmayan komponentlere sahiptir. Küçük süt çocuklarında besinlere karşı ileri derecede hassasiyetin nedeni, alınan protein miktarının fazlalığına, bağırsaktaki salgısal IgA düzeyinin düşük olmasına ve bağırsak ilişki lenfoid dokunun olgunlaşmasının tamamlanmamasına bağlıdır (5). Oral tolerans gelişiminde ortaya çıkan bir yetersizlik, besine özgü IgE antikorlarının aşırı üretimi ile sonuçlanır. İSPA, IgE aracılıklı, IgE aracılıklı olmayan veya mikst tip olabilir.

İSPA süt çocuklarında çok geniş bir yelpazede ve farklı şiddette yakınmalar oluşturabilir. Erken bulgular ve geç bulgular arasında ayırım yapmak yararlıdır. Erken bulgular alerjen alındıktan sonra birkaç dakika ile 2 saat arasında değişen sürede ortaya çıkar ve bunların IgE aracılı olma olasılığı daha yüksektir. Geç bulgular ise alerjen alındıktan 48 saat, hatta 1 hafta sonrasına kadar belirti verebilir (6).

Fonksiyonel bağırsak hastalıkları karın ağrısı, şişkinlik, gerginlik ve/veya bağırsak alışkanlığı anormallikleri (konstipasyon, diyare veya hem konstipasyon hem de diyare) ile kendini belli eden, geniş spektrumlu kronik gastrointestinal sistem bozukluğu ile kendini gösterir. Semptomların kronik olması (6 ay veya daha uzun süreli olması), hâlen mevcut olması (semptomlar son üç ayda devam etmekte), sıklığı (ortalama haftada en az bir gün olması) ve rutin tanısal testlerle saptanabilen anatomik

ve fizyolojik bozuklukların olmamasıyla fonksiyonel gastrointestinal sistem bozuklukları diğer bozukluklardan ayırt edilebilir. Fonksiyonel gastrointestinal sistem bozukluklar arasında bazen çakışma olabilmektedir (7).

Bu alışmada Dokuz Eylöl Üniversitesi Nevvar Salih İşgören ocuk Hastanesi ocuk Alerji Kliniğı'nde inek sütü protein alerjisi tanısı ile izlenip remisyona girmiş ve en az 4 yaşını doldurmuş olan çocuklarda gastrointestinal semptomları değerlendirmek ve fonksiyonel bağırsak hastalıklarının insidansının belirlenmesi amaçlanmıştır.



BİRİNCİ BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1. TANIM

Besin alerjisi belirli bir besinle temas ettikten sonra ortaya çıkan ve her seferinde tekrar eden, özgün bir immün cevaba bağlı olarak ortaya çıkan sağlık sorunudur (8). Besin alımı sonrası immünolojik mekanizmalarla gerçekleşen reaksiyonlar besin alerjisi olarak adlandırılır (9). Besin alımı sonrası vücudun gösterdiği immünolojik olmayan olumsuz reaksiyonlar besin duyarlılığı (besin intoleransı) olarak tanımlanmaktadır. Besin alerjisine göre oldukça yaygındır (10). Duyarlanma terimi ise deri prik testi ile in vivo olarak ya da in vitro olarak besine spesifik immünglobulin E (IgE) saptanmış ancak bu besin ile klinik semptomların oluşmaması durumunda kullanılır (11).

1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Hayatın ilk yıllarında daha fazla olmakla birlikte besin alerjisi sıklığı kişinin yaşı ve tükettiği gıda olmak üzere temelde 2 faktörle ilişkilidir (12). Bu farklılıkların çalışmalarda çoğunlukla göz ardı edilmesi sebebiyle besin alerjisinin tam olarak sıklığını ortaya koymak son derece güçtür. Besin alerjisi sıklığını saptamak için yapılan 51 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde besin alerjisi sıklığı besin alerjisi tanısının kişi cevaplarına ile konulduğu çalışmalarda %3-35 arasında iken besin provokasyon testi ile kanıtlanan besin alerjisi sıklığı %1-10,8 bulunmuştur (13). Ülkemizde her ne kadar besin alerjisinin sıklığını net belirten geniş kapsamlı bir çalışma olmasa da Orhan ve ark. (14) yaptıkları bir çalışmada Karadeniz Bölgesi'nde 6-9 yaş grubunda IgE ilişkili besin alerjisi sıklığı %5,7 iken, çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testinde %0,8 olarak saptanmıştır. Gelincik ve ark. (15) 2008 yılında İstanbul il sınırları içinde yaşları 18 ve üzerinde 11816 katılımcıyı içeren çalışmalarında her ne kadar katılımcılar tarafından raporlanan besin alerji prevalansı %9,5 olarak belirlense de besin yükleme testi sonucunda katılımcıların sadece %0,1'inde besin alerjisi olduğu rapor edilmiştir. Yoksulluk sınırının altında geliri olan ailelerdeki besin alerjisi sıklığı %4,4 iken, yoksulluk sınırının 2 katına kadar geliri olan

ailelerde bu oran %5 ve 2 katı üzerinde geliri olan ailelerde besin alerjisi sıklığı %5,4 olarak rapor edilmiştir (16). Çocukluk çağında birçok gıda besin alerjisine sebep olabilirken besin alerjisinin en sık sebepleri arasında süt, yumurta, buğday, soya, yer fıstığı, diğer kuruyemişler, balık ve deniz ürünleri yer alır (17). Hastanın yaşı, yaşadığı toplumun özellikleri ve hastanın beslenme alışkanlıkları besin alerjisine neden olan gıdalardaki farklılıklara sebep olmaktadır. Süt ve yumurta alerjisi küçük çocuklarda etiyolojide üst sıralarda yer alırken, büyük çocukların etiyolojisinde kuruyemiş, yer fıstığı, balık ve deniz ürünleri yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 3 yaş altı çocuklarda en sık görülen besin alerjileri sırasıyla inek sütü (%2,5), yumurta (%1,3), yer fıstığı (%0,8), buğday (%0,4), soya (%0,4), ağaç fındıkları (%0,2) ve balık (%0,1) alerjileri şeklinde sıralanmıştır (18). Ülkemizde yapılan çalışmalar da benzer gıda maddelerinin besin alerjisi etiyolojisinden sorumlu olduğunu göstermektedir. Besin alerjisinin sıklığının son yıllarda giderek artmakta olduğu bildirilmektedir. CDC (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi) 2008 raporlarında, çocuklardaki besin alerjisinin 1997-2007 arasında %18 artış gösterdiği rapor edilmektedir (19).

1.3. PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR

Besin antijenlerine karşı vücudun verdiği doğal yanıt öncelikle sistemik duyarsızlaştırma ve oral toleranstır (20). Bu cevabı etkileyen değişik faktörler bulunmaktadır. Besinin verilme zamanı, besinin alerjenitesi, hastanın genetik yapısı ve GIS bariyeri besin antijenine vücudun verdiği cevabı etkilemektedir (21). Patofizyolojide etkili bir diğer faktör ise besin alerjenleri ile karşılaşma yeridir. Hayvan modellerinde fıstık veya ovalbuminle deri yolu ile karşılaşma sonucu besin spesifik IgE (sIgE) yapımının arttığı, oysa oral alımla tolerans geliştiği gösterilmiştir (20).

1.3.1. Oral Tolerans

Diyetle alınan yüksek miktardaki antijenik yüke rağmen sınırlı sayıdaki insanda besin alerjisi görülmektedir. Bunu sağlayan temel faktör ise diyetle alınan proteinlere karşı sistemik cevapsızlık gelişmesidir. Oral tolerans olarak adlandırılan

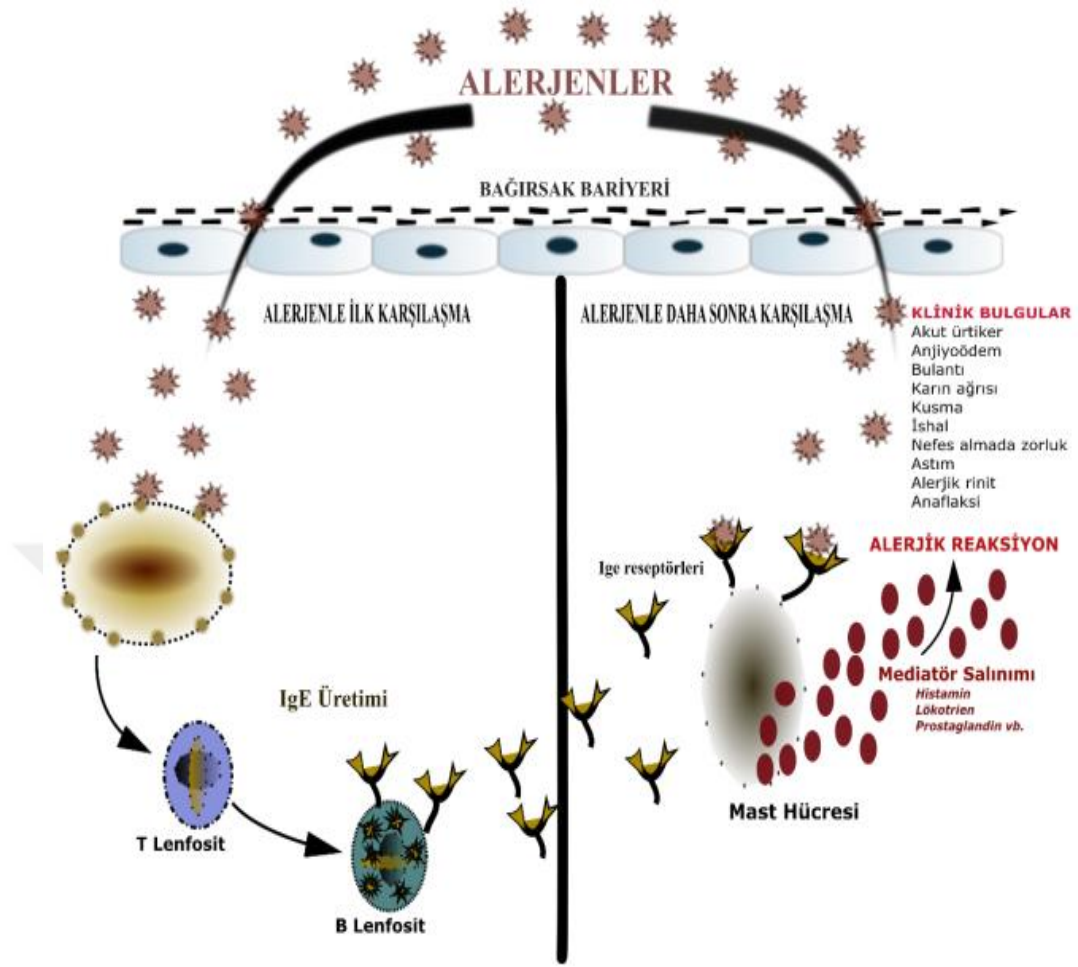
bu durum ilk olarak Osborne ve Wells tarafından 1911 yılında tanımlanmış ve o günden sonra araştırmacıların yoğun ilgisini çekmiştir (22).

Besin proteinleri gibi zararsız antijenlerin oral yolla alınması normal koşullarda lokal ve sistemik immün yanıtı ile sonuçlanmaktadır (23). GIS'e ulaşan oldukça yüksek antijenik yüke rağmen az sayıda insanda besin alerjisi gelişmesinin temelinde işte bu immün yanıtı yatmaktadır. Yapılan çalışmalar oral tolerans gelişiminde gastrikasidite, mukus, epitelyal bütünlük gibi özgül olmayan faktörlerle çok sayıda özgül immünolojik mekanizmaların etkili olduğunu ortaya koymuştur (24). Oral tolerans gelişiminde intestinalepitelyal hücreler ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler ile birlikte regülatuar T hücrelerin de kritik önemi mevcuttur. İntestinalimmün sistemde birden fazla tip regülatuar T hücreleri rol oynamaktadır. Bunlar CD4+CD25+ regülatuar T yardımcı (T helper; Th) hücreleri, tip 1 regülatuar hücreler, CD8+ baskılayıcı T hücreler ve δ T hücreleridir (25). Bağırsak epitelyal hücreleri dışarıdan alınan antijeni majör histokompatibilite kompleksi (majör histocompatibility complex; MHC) klas II ile T hücrelerine sunabilirler. Ancak ikinci sinyal yolağını başlatamaz bu sayede oral toleransa katkıda bulunurlar (26). Oral toleransa katkıda bulunan bir diğer faktör ise anne sütü alımıdır. Birçok randomize kontrollü çalışmada anne sütü alımının oral tolerans gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (27). Buna sebep olarak ise yabancı proteinlere maruziyetin azlığı, anne sütünde bulunan sekretuar IgA'nın yabancı protein ve patojenlere karşı pasif koruyuculuğunun mevcut olması ve intestinal mukozal bariyerin gelişimini hızlandıran faktörlere sahip olması gibi sebepler öne sürülmektedir (12,28). Lenfoid dokular vücudun değişik bölgelerine dağılmış bir şekilde bulunur. Bu bölgelerden en önemlileri lenf bezleri, dalak ve bağırsak ilişkili lenfoid dokudur. İnflamatuar, enfeksiyöz, otoimmün ve neoplastik süreçlerde ortaya çıkan tersiyer lenfoid organların aksine bu organ ve dokular insanda doğal olarak bulunurlar (29). Oral toleransdaki önemli faktörlerden biri olan bağırsak ilişkili lenfoid doku bir yıllık süreçte hem birçok kommensal bakteri hem de 30 kilogramdan fazla besin proteinleri ile temas eder. Bu zararsız antijenleri potansiyel patojenlerden ayırt edip uygun cevabı verme görevini başarıyla yerine getirmek için konakçı bağışıklık sistemini uygun bir şekilde kullanır. Bu noktada doğal bağışıklık sistemi ve konakçının bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiyi sağlayan fonksiyonel epitelyal bariyer oral toleransı sağlamada önemli

görevlere sahiptir. Bu sebeple bağırsak homeostazının regülasyonunun bozulması ve sonrasında gelişen oral tolerans bozukluğu besin alerjisi gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır (30).

1.3.2. İmmünolojik Mekanizmalar

Besin alerjileri IgE ve/veya hücreyel aracılıklı mekanizmalar ile meydana gelir. Antijen mast hücresi, bazofil, makrofaj ya da dentritik hücre yüzeyindeki Fc reseptörüne bağlanıp, besin spesifik antikorları oluşturarak reaksiyonları başlatır. Bu hücreler başlattıkları reaksiyonlarla tüm deri, gastrointestinal sistem, solunum mukozası, kardiyovasküler sistemdeki reseptörleri uyatarak alerjik reaksiyonları oluştururlar (10). Besin alerjileri IgE aracılı, IgE aracılı olmayan veya mikst tip olabilir. Semptomlar besin alerjisinin altında yatan immün mekanizmaya göre değişir. IgE ilişkili besin alerjisinde semptomlar besin alımından kısa süre sonra, genellikle dakikalar-2 saat içinde gelişir. Mast hücrelerinin degranülasyonu ile ilişkili tipik semptomlar olması nedeniyle kolay tanınır. IgE ilişkili olmayan reaksiyonlarda semptomlar esas olarak T hücreleri aracılığı ile olur. Besin alımı ve reaksiyonu arasındaki süre 1 saat-7 gün arasında değiştiği için besin semptom ilişkisini kurmak daha zordur (31). Mikst tip reaksiyonlarda ise hem IgE aracılıklı hem de IgE aracılıklı olmayan reaksiyonların semptomları bir arada görülebilir. Son çalışmalar gösteriyor ki gastrointestinal mukozadaki fizyolojik bariyer fonksiyonundaki değişiklikler (antiasit kullanımına bağlı gastrik asit salgısının azalması gibi) hem çocuklarda hem de erişkinlerde IgE duyarlılığının artışına neden olabilmektedir (32). Şekil 1’de IgE aracılı besin alerjisi oluşumu gösterilmektedir (33).



Şekil 1: IgE Aracılı Besin Alerjisi

1.3.3. Genetik Faktörler

Alerjik hastalıklarda genetik yatkınlığın varlığı ve 1. derece akrabalarda alerjik bir hastalığın görülme riskinin arttığı bilinmektedir. Besin alerjilerinde de benzer bir şekilde genetik yatkınlığın var olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Yakın zamanlı yapılan bir meta-analizde ise Filaggrin (FLG) genindeki bir mutasyonun besin alerjisi için bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (34). Bu gendeki bir mutasyon deri geçirgenliğini artırmakta ve alerjen absorpsiyonunu arttırmaktadır.

1.4. BESİN ALERJENLERİ

Besinlerdeki bazı maddelerin (örneğin; serum albümin, ovalbumin, lipid transfer proteinler) alerji ya da farklı tipte bağışıklık oluşturmaları, genetik alerjenlerle aşırı temas ve ince bağırsaktaki engelleyici sistemde bozukluklar ile ilişkilidir.

Besin alerjisi vakalarının artan prevalansına ve ciddi alerjik reaksiyon riskine rağmen çok etkin bir tedavisi yoktur. Bu durumun yönetimi, alerjen besinlerden kaçınılması ve semptomatik tedavi ile yapılır. Türkiye’de en sık görülen besin alerjileri inek sütü, yumurta, fındık, fıstık, ceviz, mercimek, buğday ve kırmızı etten kaynaklanmaktadır (35). Bazı ülkelerde son yıllarda susam ve kivi alerjisinde artış bildirilmektedir. Gıda alerjilerinde yaşa göre de sorumlu gıdalar değişmektedir. Süt çocukluğu döneminde inek sütü ve yumurta alerjisi daha sık görülürken daha ileri yaşlarda fıstık alerjisi öne geçmektedir (36). Ancak alerjik vakaların %90’ını süt, yumurta, soya, kabuklu deniz ürünleri, ağaç fıstıkları, yer fıstığı ve buğday proteinleri oluşturmaktadır (37,38).

İmmün sistemde belirli bir antijene karşı verilen tepkinin benzer antijenlere de gösterilmesine çapraz aktivite denir. Bu durum çoğu enfeksiyonlarda avantaj sağlasa da otoimmün ve alerjik hastalıklarda dezavantajdır. Besin alerjilerinde de çapraz aktivite gözlenebilir. Örnek olarak tavuk yumurtası alerjisi görülen bireylerde, farklı türde kuşların yumurtalarına da alerji gelişmesi mümkündür. Bu durum birçok besin maddelerinde görülebilir (39,40,41). Şekil 2’de bazı besin alerjenlerinin çapraz aktivitesi gösterilmektedir.



Şekil 2: Bazı Besinlerin Çapraz Aktivitesi

1.4.1. Süt

Sütün bileşimi türler arasında farklılık göstermektedir. İnsan sütü bebekler için en uygun besindir. Fakat emzirmenin mümkün olmadığı durumlarda başta inek sütü olmak üzere farklı sütler kullanılabilir (42,43). Ayrıca insanoğlunun yaşamında ilk olarak karşılaştığı yabancı besinlerin başında sütler gelmektedir (43).

İnek sütünün bileşimi bazı (örneğin; ırk, beslenme) faktörlere bağlıdır. İnek sütü ortalama %87,5 su ve %12,5 kuru madde (%3,6 yağ, %4,7 laktoz, %3,3 protein, %0,9 mineral madde) içermektedir (42,44,45). İnek sütünde alerjik reaksiyonlara neden olabilecek yirmiden fazla protein bulunur (46,47). Bunların içerisinde alerjik reaksiyonlarda en etkini β -laktoglobulin'dir (38).

İnek sütü çocuklarda en sık görülen besin alerji nedenlerinden biridir. Çoğu çocukta 4 yaşından sonra inek süt alerjisi görülmesi de bazı bireylerde bu durum daha uzun süre devam edebilir. İnek sütü alerji sıklığı dünyada farklı ülkelerdeki çalışmalara göre %0,3-7,5 arasındadır (43). Anne sütü alan bebeklerde ise bu oran %0,5'tir. İnek sütü alerjisi olan bebeklerde alerjen alımından sonra genellikle mide bulantısı, kusma, karın ağrısı görülmektedir. Özellikle sindirim sistemi kaynaklı rahatsızlıklar, bebeklerde beslenme yetersizliğine neden olabilmektedir (40). Sütün yüksek derecelerde ısıtılması süt proteinlerinin alerjik etkisini azaltabilir. Ayrıca fermente süt ürünleri (örneğin; yoğurt, kefir, peynir) de süte nazaran daha az alerjiktir. Bebek mamalarının formülasyonunda bu proteinlerin proteaz enzimlerine yer verilmesi alerjik reaksiyonları azaltabilir (38).

Süt protein alerjisi ve laktoz intoleransı genellikle birbiri ile karşılaştırılan kavramlardır. Çünkü süt proteinleri alerjisi ve laktoz intoleransı benzer klinik semptomlar (örneğin, karın ağrısı, ishal, kabızlık) gösterir. Süt protein alerjisinde immün sistemin verdiği tepkiye karşın laktoz intoleransında laktaz sindirim enzimi eksikliği, sorunun ana nedenidir (49).

1.4.2. Yumurta

Yumurta bazı çocuklarda alerjik reaksiyonlara (IgE aracılı) neden olabilmektedir (49). Yumurta alerjisi prevalansı %0,5-3,5 arasında değişen, inek sütü protein alerjisinden sonra çocuklarda en sık görülen besin alerjilerindendir (50,51).

Genellikle bebeklik döneminde ortaya çıkar ve yaşamın ileriki yıllarında ortadan kalkabilmektedir. Alerjik çocuklarda genellikle mide bulantısı, kusma, deride kızarıklık, kaşıntı ve ödem görülmektedir. Yumurta alerjisinde kaşıntı, egzama, deri ve göz lezyonları diğer besin alerjilerinden daha fazla olup özellikle bebeklerde görülen egzamanın ana nedenlerinden biri olabilmektedir. Yumurta alerjisi semptomları spesifik olmadığından farklı sindirim sistemi rahatsızlıkları, gıda intoleransları ve gıda alerjileri ile karıştırılabilmektedir (50,51,52,53).

1.4.3. Deniz Ürünleri

Deniz ürünleri genel olarak balıklar ve kabuklu deniz ürünleri olarak iki grupta toplanmaktadır (54). Fakat balık; deri, kıkırdak, kan ve vücut sıvılarında alerjiye neden olabilen bazı maddeleri içermektedir. Balık β parvalbumin proteinleri IgE aracılı alerjiyi tetikleyen başlıca balık alerjeni olarak kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra protein yapısındaki tropomiyosin, balık yumurta proteini vitellogenin önemli balık alerjenleridir (55).

Deniz ürünleri alerjisi genel olarak dünya çapında çocukların %5'ini, yetişkinlerin ise %2'sini etkiler (56). Balık alerjisinin görülme sıklığı dünya çapında benzerlik gösterir. Fakat kabuklu deniz ürünlerinin fazla tüketildiği Güneydoğu Asya ülkelerinde bu besin alerjisi daha yaygındır (57).

1.4.4. Yağlı Tohumlar

Yağlı tohumlar tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asidi, protein, vitamin (örneğin; E, K, B grubu vitaminler), mineral (örneğin; magnezyum, bakır, potasyum ve selenyum) ve sağlığa yararlı bileşenler (örneğin; karotenoidler, antioksidanlar ve fitosteroller) bakımından zengindir. Yağlı tohumlar içerdikleri bazı proteinlerden (örneğin; vicilin, legumins, 2s albumins) dolayı alerjik reaksiyona neden olabilir. En yaygın sekiz besin alerjen kaynağı içerisinde gösterilen yer fıstığı, protein yapısında birçok alerjen bulundurur (32,33).

1.4.5. Tahıllar

Farklı iklim koşullarında yetişebilen buğday dünyada en çok tüketilen tahıldır. Buğday ve ürünleri bazı alerjenler (örneğin; gliadin, profilin) içerir. Bu besinlerin tüketimi ile immünolojik mekanizmalarda bozukluklar ve olumsuz bazı tepkiler gözlenebilir (58). Bu bozukluklar çölyak hastalığı (gluten enteropatisi), çölyak olmayan gluten duyarlılığı ve buğday alerjisi olarak ifade edilmektedir. Buğday alerjisinde ise albümin/globülin yapısındaki proteinler ve glutene karşı oluşan IgE aracılı bağışıklık tepkisi gözlenmektedir (59). Diğer tahıl ürünlerine karşı alerji de benzerlik göstermektedir. Bazı tahıl ürünleri (örneğin; buğday, mısır, arpa, pirinç) çapraz aktivite gösterebilmektedir (60).

1.4.6. Kurubaklagiller

Kurubaklagillerin sağlık yararları ve besleyici özellikleri dışında bazı alerjenleri bulundurması, halk sağlığı açısından risk teşkil etmektedir (61). Soya fasulyesi başta olmak üzere mercimek, fasulye, bezelye, nohut ve acı bakla tehlikeli alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Özellikle Akdeniz ülkelerinde bolca tüketilen kurubaklagiller, bu bölgedeki popülasyonlarda alerji görülme riskini artırmaktadır (62,63,64). Soya fasulye alerjisi en sık görülen alerji türlerindendir (39,57).

1.5. İNEK SÜTÜ PROTEİN ALERJİSİ

Çocukluk çağında gıda alerjisi sıklığı yapılan çalışmalarda %4,5-6 olarak bildirilmekte olup %1,8-7,5'e kadar farklı sıklıklarda inek sütü alerjisi bildirilmektedir (65,66,67,68). İnek sütü protein alerjisinde (İSPA) doğru tanı koymak, büyüme gelişme döneminde olan çocuklara gereksiz eliminasyon diyeti kısıtlamaları yapılmaması açısından önemlidir. İnek sütü alerjisi süt proteinlerinin herhangi birine karşı oluşan immünolojik reaksiyon sonucu gelişen klinik tablodur (69).

1.5.1. İnek Sütü Protein Alerjisinde Alerjen Proteinler

İnek sütünde alerjik mekanizmalardan sorumlu tutulan antikor yapımını indükleyen en az 20 farklı inek sütü protein komponenti bulunur. İnek sütü proteinleri moleküler ağırlığı büyük, kolay alerjenik reaksiyon oluşturan moleküllerdir. İnek sütünün fraksiyonu sonucu kazein ve whey olmak üzere iki farklı protein fraksiyonu oluşur. Kazein proteinleri α s1, α s2, β , κ - proteinlerini içerir ve inek sütü proteinlerinin %80'ini oluşturur; whey proteinleri α -laktoalbumin, β -laktoglobulin (Whey proteininin %50'sini oluşturur.), bovin serum albümin (BSA), bovin immünoglobulinleri ve az miktarda laktoferrin, transferrin, lipaz, esteraz proteinlerini içerir. En çok sorumlu tutulan alerjen süt proteinleri 4 kazein (α s1, α s2, β , κ -) ve 2 whey proteini (α - laktoalbumin ve β -laktoglobulin)'dir (70). Kazein proteinleri ısıya dirençlidir ve antikor yanıtını indüklemeye potansiyeli daha fazladır (71). Kazein, İSPA'da klinik bulguların ağırlığını, prognoz ve toleransı belirleyen önemli bir proteindir (70). Whey proteini ısıya duyarlıdır ve 95 derecede 20 dakikada ısıtıldığında birçoğu (BSA, α - laktoalbumin) denatüre olur. Yüksek ısıda ısıtma (şiddetli pastörizasyon, 121 derece 20 dakika) bazı alerjen proteinlerin alerjenitesinde artmaya neden olabilir (72). Alerjik reaksiyonlara neden olan süt proteinleri ve IUIS'i tablo 1'de gösterilmektedir (73).

Tablo 1: Süt Proteinleri

Proteinler	IUIS	Anne Sütü (mg/ml)	İnek Sütü (mg/ml)
β -Laktoglobulin	Bos d 5	0	3
Serum albümin	Bos d 6	0.4	0.4
İmmünoglobulin	Bos d 7	0.8	0.6
α S	Bos d 9	0	11.6
α S	Bos d 10	0	3
β -Kazein	Bos d 11	2.2	9.6
κ -Kazein	Bos d 12	0.4	3.6

(IUIS) Uluslararası İmmünolojik Çalışmalar Birliği tarafından isimlendirmeler.

IgE aracılı inek sütü alerjisinde inek sütü alerjen proteinleri, spesifik amino asitlerine göre sekansiyel (lineer) veya konformasyonel epitopları ile dolaşımdaki IgE yapılı antikorlar alerjik yanıt oluşturlar (70).

1.5.1.1. Sekansiyel (lineer) Epitoplar

8-15 amino asit dizisinden oluşan polipeptit yapılarıdır. Özellikle kazein ve serum albüminde bulunan lineer epitoplar İSPA'nın persiste etmesi ile ilişkilidir (74).

1.5.1.2. Konformasyonel Epitoplar

Farklı bölgelerdeki polipeptit zincirlerinin katlanması sonucu oluşan üç boyutlu yapılardır. Whey proteinleri β -laktoglobulin, α -laktoalbumin, laktoferrin, peynir altı suyu proteinleri konformasyon epitopları içerir. İleri derece ısı veya fırınlanma ile konformasyon epitoplarında değişiklikler agregatlar oluşumuna neden olarak, efektör hücrelerin IgE antikorlarına bağlanmasını azaltarak alerjenite azalabilir (70).

1.5.1.3. İnek Sütü Protein Alerjisinde Çapraz Reaktivite

İnek sütü proteini ile koyun ve keçi sütü proteini arasında çapraz reaktivite söz konusudur. İSPA tanısı olan çocukların %90'ında keçi sütü ile de reaksiyon görülür (70,75,76). Bovin serum albümin ise inek, koyun, geyik, köpek, kedi eti ile çapraz reaksiyon verebilir. Dana eti alerjisinde bovin serum albümin majör alerjen olmasına rağmen, inek sütü protein alerjisi olan çocukların %3,8'inde bovin serum albümin spesifik IgE pozitifdir (77).

1.5.2. İnek Sütü Protein Alerjisinde Klinik Bulgular

İnek sütü alerjisinde klinik olarak ani, hayatı tehdit edici reaksiyonlardan kronik uzun sürede gelişen durumlara kadar çok farklı olabilen, hastanın ve ailesinin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen reaksiyonlar görülebilir (78). Bu hastalarda klinik olarak farklı çalışmalarda %32-60 sıklıkta gastrointestinal sistem (GİS) bulguları, %5-90 sıklıkta cilt bulguları ve %0,8-9 sıklıkta anafilaksi bildirilmektedir. Solunum yolu şikâyetleri de nadir değildir; astım görülebilir (70). İnek sütüne karşı gelişen immün reaksiyonun tipine göre ilk bir saatte başlayan erken tip (tip1 immün yanıt, IgE aracılı) reaksiyonlardan 48 saat – 1 hafta içinde ortaya çıkan geç tip (tip 4

immün yanıt, non-IgE) ve mikst tip reaksiyonlara kadar farklı klinik tablolar görülebilir. GİS bulgularının non-spesifik olması tanıda güçlükler yol açmaktadır. Bulantı, kolik, disfaji, diyare, kabızlık, büyüme geriliği ve kakada kan görülmesi durumlarında da İSPA akılda tutulmalıdır (79). İnek sütü protein alerjisinde mekanizmaya göre klinik bulgular Tablo 2’de gösterilmiştir (80).

Tablo 2: İnek Sütü Protein Alerjisinde Klinik Bulgular (Mekanizmasına Göre)

	IgE Aracılı (akut başlangıç)	NonIgE Aracılı (geç başlangıç-kronik)	Mikst (IgE-hücreli aracılı) (Geç başlangıç-kronik)
Deri	-Ürtiker/Anjioödem -Flushing -Kontakt ürtiker	- Alerjik kontakt dermatit	-Atopik dermatit
Gastrointestinal sistem	-Oral alerji sendromu - Gastrointestinal anafilaksi -Besin ve egzersiz ile indüklenen anafilaksi	-Besin protein ile indüklenen proktokolit -Besin protein ile indüklenen enterokolit	-Eozinofiliközefajit -Eozinofiligastroenterit
Solunum sistemi	-Rinit -Astım	-Heiner sendromu	-Astım
Sistemik	-Anafilaksi		

1.5.2.1. IgE Aracılı Reaksiyonlar

Alerjen maruziyetinden birkaç dakika ile 2 saat arasında değişen sürede ortaya çıkar ve tipik olarak alerjen ile her karşılaşmada oluşur. İnek sütü direkt olarak (en sık), anne sütü aracılığıyla, fırınlanmış/ısıtılmış şekilde, fermente ürünler, ilaçlar ve inhalasyon yolu ile alınmış olabilir. Semptomlar deri, solunum, gastrointestinal (GİS) ve kardiyovasküler sistem ile ilgilidir (Tablo 3). En çok etkilenen organ deridir (%50-70). Bunu takiben sıklık sırasına göre GİS bulguları (%50-60), solunum sistemi bulguları (%20-30), anafilaksi (%1-4) görülür (81). Reaksiyonun şiddeti duyarlılığın derecesi, alınan süt miktarı ve hazırlanış şekline göre değişir.

Deri bulguları içerisinde en sık görülen bulgu ürtikerdir, beraberinde anjioödem görülebilir. Gastrointestinal sistemde ise ani kusma en sık görülen semptomdur. Akut solunum semptomları IgE aracılı iken, kronik semptomlar hem IgE hem non-IgE aracılıdır. Alt solunum semptomları nadir görülür ancak fatal

reaksiyonlar ile ilişkilidir. İnek sütü proteini alımı sonrası görülen IgE aracılı reaksiyonlar içerisinde en ciddi bulgu anafilaksidir. Anafilaksi, ağır sistemik veya jeneralize hayatı tehdit edici alerjik reaksiyondur. İnek sütü; besin ilişkili anafilaksiler içerisinde üçüncü sırada (%10-19), ölümcül veya ölüme yakın besin ilişkili anafilaksilerde de yine üçüncü sırada (%8-15) yer alır (82). Besin-ilişkili egzersize bağlı anafilaksi için inek sütü nadir bir nedendir.

Tablo 3: Besin İlişkili IgE Aracılı Alerjik Reaksiyonlarda Görülen Semptomlar

Hedef organ	Erken semptomlar	Geç semptomlar
Deri	-Eritem -Flushing -Kaşıntı -Ürtiker -Anjioödem -Morbiliformerüpsiyon	-Eritem -Flushing -Kaşıntı -Anjioödem - Morbiliformerüpsiyon
Göz	-Kaşıntı -Konjonktivaleritem -Sulanma	
Üst havayolu	-Periorbital ödem -Nazal konjesyon -Kaşıntı -Rinore -Hapşurma -Laringeal ödem -Ses kırıklığı -Kuru öksürük	
Alt havayolu	-Öksürük -Nefes darlığı -Vizing -İnterkostal retraksiyon	-Öksürük -Nefes darlığı -Vizing
GIS(oral)	-Oral kaşıntı -Anjioödem (dil, dudak)	
GIS	-Bulantı -Kusma -Kolik tarzı ağrı -İshal -Reflü	-Bulantı -Kusma -Kolik tarzı ağrı -İshal -Hematokezya
Kardiyovasküler	-Taşikardi -Hipotansiyon -Baş dönmesi -Bayılma	
Diğer	-Uterus kontraksiyonu -Kötü hissetme duygusu	

1.5.2.2. Non-IgE Aracılı Besin Alerjileri

Gastrointestinal sistemi (besin proteini ilişkili enterokolit (BPİES), besin proteini ilişkili proktokolit (BPİAP), besin proteini ilişkili enteropati (BPE), ve çölyak hastalığı), deriyi (dermatitis herpetiformis) ve solunum sistemini (Heiner sendromu) etkileyebilir. Besin alındıktan sonra reaksiyon gelişme süresi genellikle 24-72 saattir.

1.5.2.2.1. Besin Proteini İlişkili Enterokolit (BPİES)

Besin alımını takiben ortaya çıkan kusma ve ishal ile karakterize BPİES IgE aracılıklı olmayan besin alerjisi formudur. Tipik BPİES ataklarında bol miktarda ve tekrarlayıcı kusmayı takiben 6-8 saat sonra ishal ortaya çıkar. Kusma ve ishalin şiddetine bağlı olarak hastalarda letarji, hipotansiyon, hipotermi ve metabolikasidoz da görülebilir (83). Hastaların çoğu iki yaşından küçük infantlardır. Ancak daha büyük çocuklarda ve erişkin hastalarda da BPİES bildirilmektedir (84).

İnfantharda kümülatif insidansının %0,015-0,7 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Tanıda kullanılabilecek herhangi bir biyo belirteç bulunmamaktadır ve tanısı klinik olarak konulur. Kusma ve ishal atakları besin tekrar alınmadığı sürece 24 saat içinde hızla düzelir (84). Akut BPİES'te ataklar dışında hasta gayet sağlıklıdır ve büyümesi normaldir. Bu hastaların yarısında nötrofili ve/veya trombositoz görülebilir. Nötrofili, akut gastroenterit ya da sepsis gibi ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer durumlarda da tespit edilebilir. Ayrıca nötrofili BPİES ataklarında bakteriyel sepsisteki kadar belirgin olabilir (85).

Akut BPİES tanısı için 2017 yılında oluşturulan uluslararası rehber gere göre esas klinik kriter (majör kriter) besin alımını takiben 1-4 saat içinde kusma ortaya çıkması ve buna IgE aracılıklı besin alerjisi düşündürecek semptomların eşlik etmemesidir (83). Bu majör kriteryanında tarif edilen 3 minör kriter varlığında akut BPİES tanısı konulabilir. Ancak klinik kriterler ile tanı konulamayan şüpheli vakalarda kesin tanı için deneyimli alerji kliniklerinde sorumlu besinle besin yükleme testi (BYT) yapılması gerekir (Tablo 4) (83).

Tablo 4: BPİES Tanısında Klinik ve BYT Kriterleri

	Klinik bulgular	Laboratuvar bulguları
Akut BPİES	-Besin alımını takiben 1-4 saat içinde tekrarlayıcı bol miktarda kusma -24 saat içinde ishal -Letarji -Solukluk -Hipotoni -Dehidratasyon -Hipovolemik şok -Hipotermi -Semptomların 24 saat içinde düzelmesi -Büyümenin normal olması	-Nötrofili ile birlikte lökositoz -Trombositoz -Metabolik asidoz -Elektrolit bozukluğu -Methemoglobinemi -Gaytada lökosit, eozinofil -Gaytada gizli ya da aşıkâr kan
Kronik BPİES	-Sık sık sulu ishal -Aralıklı ancak progresif kusma -Batin şişkinliği -Letarji -Solukluk -Hipotoni -Dehidratasyon -Hipovolemik şok -Hipotermi -Büyüme geriliği/kilo alımında yetersizlik -Semptomların günler-haftalar içinde düzelmesi, parenteral beslenme ihtiyacı olması	-Nötrofili ile birlikte lökositoz -Anemi -Trombositoz -Metabolik asidoz -Elektrolit bozukluğu -Methemoglobinemi -Hipoalbuminemi ve hipoproteinemi -Gaytada lökosit, eozinofil -Gaytada gizli ya da aşıkâr kan

BYT: Besin yükleme testi

Kronik BPİES ise infantlarda görülen, sorumlu besinin günlük ya da sık sık tüketilmesi ile ortaya çıkan süregelen sulu ishal ile karakterizedir ve zaman zaman kanlı ve mukuslu olabilir. Bu sulu ishale aralıklı ya da giderek artan kusma dönemleri eşlik eder (86). Bu nedenle akut BPİES'ten farklı olarak hastalarda büyüme geriliği ya da kilo kaybı görülebilir. Kronik form BPİES olgularının yaklaşık %10'unu oluşturur ve akut BPİES'teki gibi tanımlanmış klinik kriterler olmadığından tanı koymak daha zordur (84,87,88).

Bunların dışında infant BPİES olgularının bazılarında tetikleyici besin ile deri prick testi ve/veya besin spesifik IgE tanısı anında ya da izlemde pozitif bulunabilir ve bu olgular atipik BPİES olarak tanımlanır. Atipik BPİES sıklığı popülasyona göre değişmekle birlikte, inek sütüne bağlı BPİES olgularında bu oran %5-30 arasında değişmektedir (84,89). İnek sütüne bağlı BPİES olguları dışında diğer besinlerle tetiklenen BPİES olgularında, atipik BPİES fenotipi çok nadir bildirilmektedir. Bu atipik BPİES olgularının çoğu klasik BPİES olarak devam etmektedir.

Çok azında zaman içinde sorumlu besin ile IgE aracılıklı reaksiyon gelişebilmektedir. Yine inek sütüne bağlı atipik BPİES olgularında, atipik olmayanlara göre tolerans gelişiminin daha geç olacağı bilinmektedir (89).

BPİES'in acil tedavisinde esas olan hastanın reaksiyonunun şiddetine göre hidrasyonun sağlanmasıdır. Bazı hastalarda oral hidrasyon yeterli olurken daha ağır reaksiyonlarda 20ml/kg dozunda intravenöz serum fizyolojik tedavisi gerekebilir. Akut BPİES reaksiyonlarında yardımcı tedavi olarak parenteral ya da oral yolla ondansetron kullanımı önerilmektedir. Ancak bu önerinin kanıt düzeyi düşüktür. İntramüsküler adrenalın uygulanmasının akut BPİES tedavisinde rolü yoktur (86).

Hastaya BPİES tanısı kesin olarak konulduktan sonra, sorumlu besinin hastanın diyetinden çıkarılması ve kazara maruziyet olduğunda reaksiyonun acil tedavisinin yapılması gerekir. Bunların dışında deneyimli alerji kliniklerinde periyodik olarak BYT yapılarak sorumlu besine karşı tolerans gelişiminin değerlendirilmesi gerekir. Tolerans gelişiminin ne zaman ve ne sıklıkta değerlendirileceği net değildir. Ancak genel olarak en son reaksiyonun üstünden 12-18 ay geçtikten sonra tolerans gelişimi için BYT yapılması önerilir (88). İnek sütü, yumurta ve pirince bağlı BPİES olgularında genellikle 18-24 ayda tolerans gelişirken, balık ile BPİES olgularında tolerans gelişiminin 5 yaş ve sonrasında olabileceği bildirilmektedir (84).

1.5.2.2 Besin Proteini İlişkili Proktokolit (BPİAP)

Besin alerjilerine bağlı gastrointestinal hastalıklar içinde en iyi huylu olan BPİAP distal kolon ve rektumda bir ya da birden fazla besin proteininin tetiklediği inflamatuvar değişikliklerle karakterize immün bir reaksiyondur (90,91). Altta yatan mekanizma tam olarak ortaya konulamasa da IgE aracılı olmadığı bilinmektedir. Bu hastalara endoskopi yapıldığında ödem ve yüzeysel erozyonla seyreden kolit olduğu,

histopatolojik değerlendirmede lenfonodülerhiperplazi ile birlikte eozinofilinfiltrasyonu ve nadiren de kript apselerinin olduğu g r lmektedir (91,92). Kendi kendini sınırlayan bu hastalığın prevalansı sağlıklı infantlarda %0,16, rektal kanama ile gelen hastalarda %64 olduğu tahmin edilmektedir (93).

Tipik olarak anne sütü ve/veya formül mama ile beslenen, hayatın ilk 6 ayındaki infantlarda (genellikle 2 gün- 3 aylık) görülen noktasal ya da çizgisel görünümde olan kanlı dışkılama ile karakterizedir. Bazılarında  izgisel görünümlü kanamaya mukuslu ve cıvık şekilde dışkılama eşlik edebilir. Bunun dışında hastaların genel durumları iyi, büyümeleri ayına uygun ve karın muayeneleri doğaldır. Fizik muayenede mutlaka anal fissür varlığı değerlendirilmelidir. Hastaların laboratuvar testleri çoğunlukla normaldir. Ancak nadiren hafif demir eksikliği anemisi ve hipoalbüminemi görülebilir, bazılarında da eozinofili eşlik edebilir. Ayırıcı tanıda invajinasyon, meckeldivertik l , enfeksiyöz kolit, nekrotizanenterokolit, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve primerimm n yetmezlik akılda tutulmalıdır (93).

Tanısı için öykü ve klinik değerlendirme yeterlidir. Herhangi bir laboratuvar incelemesi ve endoskopik değerlendirme çoğu zaman gerekli değildir. Anne sütü ile beslenen infantların beşte birinde annede herhangi bir diyet değişikliği yapılmadan spontan düzeldiği bilinmelidir (88). BPIAP tanısı için önerilen yaklaşıma göre; hastanın kanlı dışkılama süresi ≤ 1 ay ise; hastaya herhangi bir besin eliminasyonu önermeden, spontan düzelme olup olmayacağının izlenmesi yönündedir. Ancak kanama 1 aydan daha uzun süredir devam ediyorsa, şüphelenilen besini diyetten çıkarma (eliminasyon) ile düzeldiğini gördükten sonra şüphelenilen besinin diyete eklenmesi (provokasyon) ile kanlı dışkılamanın tekrarladığının görülmesi şeklinde (93,94).

Tanıya giderken şüphelenilen besin diyetten çıkarıldığında (sadece anne sütü alan bebekte annenin diyetinden, ek gıda/formüla alan bebekte sadece bebeğin diyetinden çıkarılması) gözle görülür kanlı dışkılamanın 72-96 saat içinde düzelmesi beklenir. Ancak tam düzelme için 1-2 haftalık eliminasyon gerekir. Bu şekilde diyetle tam düzelme görüldükten sonra elimine edilen besin diyete tekrar sokulduğunda yine 72-96 saat içinde kanlı dışkılama gelişmesi beklenir. Bu şekilde tanı kesinleştirildiğinde 3 ay süreyle suçlu besinin anne (anne emzirdiği sürece) ve bebeğin diyetinden çıkarılması önerilir (93). Bu süreçte hem anne hem de bebeğin suçlu besin

dışında ki sağlıklı beslenmesini sağlamak için mutlaka diyetisyen desteği sağlanmalıdır. En sık sorumlu besin inek sütüdür. Ülkemizde de hastaların neredeyse tamamında (%99,2) sorumlu besin inek sütü olup yumurta ikinci sırada yer almaktadır (95).

Hastaların çoğunluğunda 1yaş civarında tolerans gelişmesi beklenir ve kademeli olarak sorumlu besin hastanın diyetine eklenir. BPIES’de olduğu gibi tolerans gelişiminin hastane koşullarında değerlendirilmesi önerilmez.

1.5.2.2.3. Besin Proteini İlişkili Enteropati

İnfanıl dönemin hastalığı BPIEP, BPIAP ve BPIES aksine oldukça nadir bildirilmektedir (96,97). Tipik olarak 2-9 ay arasındaki hastalarda kronik ishal ve buna bağlı ortaya çıkan büyüme geriliği ile karakterizedir. Kanserli kronik ishale zaman zaman olan kusma, hipoalbüminemi ve anemi eşlik edebilir. Besinin hastanın diyetinden çıkarılması, 4-8 hafta sonra besinin diyetle tekrar sokulması ile dışkıda yağ ve redüktan madde pozitifliği görülebilir. Sorumlu besinin diyetle girmesinden sonraki birkaç hafta içinde semptomlar ortaya çıkar. En sık tetikleyici besinler inek sütü ve soyadır ancak yumurta, balık gibi diğer besinlerle de bildirilmiştir (97). Kronik ishale seyreden pek çok hastalık olduğu düşünüldüğünde kesin tanı için endoskopik biyopsi kaçınılmazdır (88). Tedavisinde BPIAP’ta olduğu gibi sorumlu semptomların tekrarladığının görülmesi gerekir. BPIEP geçici bir durumdur ve 1-3 yaş arasında düzelmesi beklenir (88,97).

1.5.2.2.4. Dermatitis Herpetiformis

Dermatitis herpetiformis buğday başta olmak üzere çavdar, arpa, yulaf gibi tahıllarda bulunan ve gluten adı verilen bir protein türüne karşı duyarlılığın görüldüğü; deride minik su toplayan kabarcıklar ve tepesi yolunmuş kırmızı kabarıklıklarla seyreden süregen, şiddetli kaşıntılı bir deri hastalığıdır. Gluten proteini içeren gıdaların alımı ile belirtilerin (özellikle kaşıntının) ortaya çıkması veya şiddetlenmesi hastalığın temel özelliğidir. Çocuklarda yaygın değildir.

1.5.2.2.5. Besin ile İndüklenen Pulmoner Hemosiderozis (Heiner Sendromu)

Süt çocukluğu döneminde nadiren görülür. Pulmoner infiltratlarla seyreden ve tekrarlayan pnömoni atakları, hemosiderozis, demir eksikliği anemisi, gelişme geriliği gözlenir. Öksürük, rekürren ateş, hışıltı, nazal konjesyon, rekürrenotit, hemoptizi, gelişme geriliği, dispne, kolik, anoreksia, kusma, diyare ve hemotokezya semptomları gözlenebilir.

1.5.2.2.6. Çölyak Hastalığı

Daha çok süt çocukları ve küçük çocuklarda, yaşamın 6-24. aylarında diyetle gluten alımı başladıktan sonra ortaya çıkan, tipik olarak büyüme-gelişme geriliği, kronik ishal veya cıvık dışkılama, kusma, karın ağrısı, karın şişliği, kas zayıflığı, hipotoni, iştahsızlık gibi gastrointestinal bulgular ve malabsorbsiyonla karakterizedir. İshal hâlen en sık görülen bulgudur, akut veya sinsi başlayabilir. Çocukta tekrarlayan şiddetli ishal atakları olabilir. Kilo alımı ve boy uzaması ise malabsorbsiyon ve/veya iştah azalmasına bağlı olarak yaşına göre geri kalır. Çölyak hastalığı inek sütü proteinine bağlı olarak görülmez. Buğday, arpa, çavdar gibi gluten içeren tahıllara bağlı olarak gelişir.

1.5.2.3. Mikst Tip (IgE ve non-IgE aracılı aracılı) Reaksiyonlar

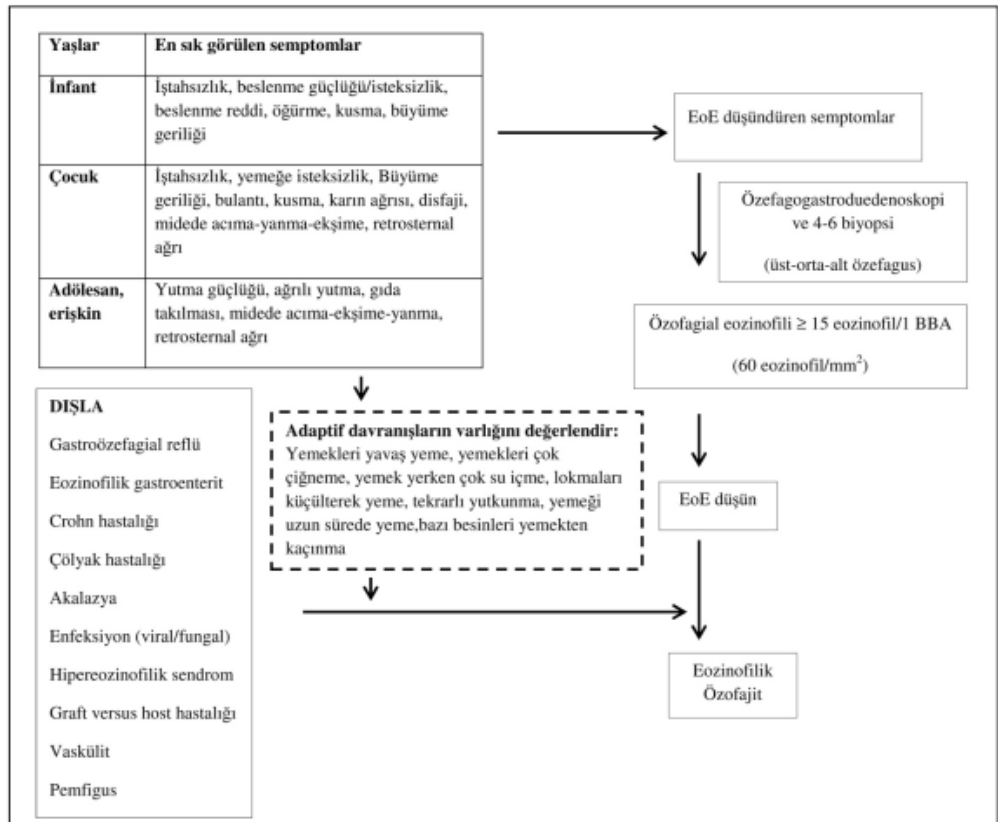
1.5.2.3.1. Alerjik Eozinofilik Özefajit (EöE)

Eozinofilik özofajit en sık görülen ve en iyi bilinen eozinofilik gastrointestinal sistem hastalığıdır. Kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. İlaç ya da diyet tedavisi kesildikten sonraki 3-6 ay içinde nüks görülmesi beklenir (98). Alerjik rinit, oral alerji sendromu, astım gibi atopik hastalığı olanlarda ve erkeklerde (E/K: 3/1) daha sık görülür. İnsidansı 1/2000 prevelansı 30-90 vaka/100.000 olarak bildirilmektedir (99).

Eozinofilik özofajitte patogenezi oldukça aktif bir araştırma alanıdır, mikrobiyaya dâhil çevresel ve genetik faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığı düşünülür. Klasik IgE aracılı mekanizmadan ziyade alerjenler tarafından tetiklenen Th2 baskın

inflamasyonla karakterizedir. Özofagus mukozasının yoğun eozinofilik infiltrasyonuna eşlik eden, değişen düzeylerde Th2 baskın lenfosit, doğal öldürücü hücreler, mast hücre ve bazofil infiltrasyonu görülür. Th2 hücrelerden IL-5 ve IL-13 başta olmak üzere salınan sitokinlerin etkisiyle kemik iliğinden özofagusa eozinofil göçünü sağlayan eotaksin-3 salınımı artar. Eozinofil ve mast hücrelerinden salınan proteazlar, sitokinler ve histamin inflamasyonu artırır ve dokuda remodelinge (darlık) neden olur.

Yakınma ve bulgular yaş gruplarına göre değişmektedir (Şekil 3) (100). Hastalar özofagusta gelişen motilite bozukluğu ve/veya darlığı kompanse etmek için lokmaları küçültürerek ezerek yeme, çok çiğneme, yemek yerken çok su içme gibi sorgulanınca tespit edilebilecek bazı adaptif davranışlar geliştirebilirler. Eozinofilik özofajit tanısına giderken bu adaptif davranışların varlığı da sorgulanmalıdır (Şekil 3) (101). Özofagogastroduodenoskopi ve biyopsi şu an eozinofilik özofajit tanı ve takibinde altın standart yöntemdir. Tanı için invaziv olmayan herhangi bir biyobelirteç yoktur (Şekil 3) (100,102).



Şekil 3: Eozinofilik Özofajit (EoE) İçin Tanısal Algoritma

BBA: Bir büyük büyütme alanı (400'lük büyütmede)

1.5.2.3.2. Alerjik Eozinofilik Gastroenterokolit (EG)

Alerjik eozinofilik gastroenterokolit eozinofilik özofajit ile karşılaştırıldığında patogenezi, tanısı, tedavisi ve izlemi hakkında veriler oldukça kısıtlıdır. Eozinofillerin özofagus distalinde görülmesi EG tanısını destekler. Mideden rektuma kadar tutulan segmente bağlı olarak non-spesifik pek çok semptom ve bulgu ile gelebilir. Tanı için sebat eden ya da tekrarlayan GIS semptomlarının yanında doku düzeyinde artmış eozinofillerin gösterilmesi ve GIS eozinofilisine neden olan diğer durumların ekarte edilmesi gerekir. Semptomlar tutulan gastrointestinal bölgeye göre değişir ve karın ağrısı, bulantı, ishal, malabsorbsiyon ve kilo kaybını içerir. Tanı ve prognoz için herhangi bir biyobelirteç bulunmamakta ancak hastaların çoğunda periferik eozinofili (eozinofil>500 mm³) bulunmaktadır (103,104).

1.5.2.3.3. Atopik Dermatit (AD)

Atopik dermatit; derinin kronik, tekrarlayan, kaşıntılı inflamatuvar hastalığıdır. Orta-ağır dermatitli çocukların %35'inde besin alerjisi olabilir (105). Genetik faktörler hem AD hem de besin alerjisi gelişiminde rol oynar. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, filaggrin genindeki mutasyonların epidermal bariyer disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir (106).

Egzematöz lezyonlar; akut, subakut veya kronik olabilir. Lezyonlar yaş ile ilişkili morfoloji ve dağılım gösterirler. Bebeklerde ve küçük çocuklarda yanaklar veya saçlı deri ve ekstremiteler ekstansör yüzlerinde, akut lezyonlarda veziküller görülür; şiddetli olgularda seröz eksudalar ve krutlar izlenir. Kronik dönemde kaşıntılı, eritemli, skuamli ve krutlu lezyonlar görülür. Gövde tutulumu olabilir ancak diaper bölgesi genellikle tutulmaz. Okul çağı çocuklarında fleksural bölgelerde, el-ayak bileği volar yüzlerinde ve boyunda subakut ve kronik dönem egzematöz lezyonlar görülür. Daha az eksudasyon gösteren likenifiye, ekskoriye plaklar izlenir. Özellikle boyunun her iki yanında atopik “dirtyneck=kirli boyun” adı verilen retiküler pigmentasyon görülebilir (107,108,109).

Hanifin ve Rajka kriterleri 1980 yılından beri tanıda yaygın olarak kullanılmaktadır (110). İlk 6 ayda ortaya çıkan ve topikal steroide cevap vermeyen atopik dermatitlerde besin alerjisi mutlaka düşünülmelidir. Hanifin ve Rajka kriterleri Tablo 5’te gösterilmektedir.

Tablo 5: Hanifin ve Rajka’nın Tanı Kriterleri

Hanifin ve Rajka’nın tanı kriterleri
Majör (ana) kriterler (en az 3 tanesi bulunmalıdır):
1. Kaşıntı
2. Deri lezyonlarının tipik morfoloji ve dağılımı (adölesan ve erişkinlerde fleksural alanların, bebek ve küçük çocuklarda ise ekstansör bölümler ve yüz tutulumu)
3. Kronik, yineleyen dermatit
4. Kişisel ya da ailesel atopi öyküsü
Minör (yardımcı) tanı kriterleri (en az üç tanesi bulunmalıdır):
1. Kserozis
2. İktiyozis/palmar hiperlinearite/keratozis pilaris
3. Tip-1 deri testlerinde reaktivite
4. Artmış serum IgE
5. Erken başlangıç yaşı
6. Deri enfeksiyonlarına eğilim
7. Non-spesifik el ve ayak dermatitlerine eğilim
8. Meme başı egzeması
9. Keilitis
10. Yineleyen konjunktivit
11. “Dennie-Morgan” infraorbital kıvrımları
12. Keratokonus
13. Anterior subkapsüler katarakt
14. Orbital koyulaşma
15. Yüzde solukluk ya da eritem
16. Pitriyazis alba
17. Ön boyun kıvrımları
18. Terlemeye bağlı kaşıntı
19. Yün ve lipid çözücülere karşı intolerans
20. Perifoliküler belirginleşme
21. Besin intoleransı
22. Çevresel ve emosyonel faktörlerden etkilenme
23. Beyaz dermografizm
<i>Tanı için, 3 majör ve 3 minör kriter gerekmektedir.</i>

1.5.2.4. Gastrointestinal Besin Alerjileri

1.5.2.4.1. Oral Alerji Sendromu

Polen-besin sendromu denilen durumdur. Taze meyve ve sebzenin oral mukozaya teması sonrasında hızla dudak, dil, boğazda kaşıntı, yanma, eritem veya anjioödem görülebilir (111). Her yaşta bu durum gelişebilir ancak genç erişkinlerde daha siktir. Kontakt ürtikerin benzeri bir reaksiyondur. Polenler ile çeşitli sebze ve meyveler arasındaki çapraz reaksiyon nedeni ile polen mevsiminde daha ciddi semptomlar görülebilir (112). IgE aracılı reaksiyondur.

1.5.2.5. Erken Gastrointestinal Alerji

İnek sütü alerjisi olan çocuklarda, süt alımını takiben izole kusma veya anafilaksin bir parçası olarak görülebilir. Diyare, daha çok geç başlangıçlı bir semptom olarak görülse de erken reaksiyon olarak da karşımıza çıkabilir. İzole IgE aracılı gastrointestinal semptomlar hayatın ilk aylarında sıklıkla görülür ve 12. aydan sonra görülme sıklığı azalır. Bu semptomların intrauterin maruziyete bağlı olarak hayatın çok erken dönemlerinde ortaya çıktığı düşünülmektedir (113). Hayatın ilk 24 saatinde formula ile beslenen bebeklerde kanlı ishal ile seyreden İSPA kliniği görülebilir. Bu hastalarda periferik kanda eozinofilinin kliniğe eşlik ettiği gözlenmemiştir (114). Kumar ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada formula ile beslenen 3 yenidoğan bebekte IgE aracılı olmayan reaksiyon gösterilmiştir (115).

1.5.2.6. İrritabl Bağırsak Sendromu

1.5.2.6.1. Tanım

İrritabl bağırsak sendromu (İBS); karın ağrısı, karında huzursuzluk hissi ve dışkılama alışkanlığında değişiklik ile karakterize olan, kabızlık ve/veya ishal ile seyreden, altta yatan organik nedeni olmayan, henüz tam olarak patofizyolojisi bilinmeyen süregelen bir fonksiyonel bağırsak hastalığı olarak tanımlanabilir (116).

İBS, en sık karşılaşılan gastrointestinal sistem rahatsızlıklarındandır. Hayatı tehdit etmez fakat hastaların yaşam kalitesini (ağrı, zihinsel ve bedensel sağlık, günlük olağan aktivitelerin yapılamaması, başarısının bozulması vb...) bozar ve ekonomik kayıplara neden olur (117). İBS daha önceleri spastik kolon, anstabil kolon, nervöz kolon, mutsuz kolon gibi isimlerle adlandırılmıştır. Ayrıca spastik kolit, nervöz kolit, mukuslu ve mükomembranöz kolit isimleri kullanılmışsa da bu terimi haklı gösterecek, anatomik ve histolojik bulgular mevcut olmadığından kolit olarak isimlendirilmesi uygun değildir (118).

1.5.2.6.2. Epidemiyoloji ve Prevalans

İBS fonksiyonel gastrointestinal sendromlar arasında yer alır ve prevalansı kesin olmamakla beraber şimdiye kadar yapılmış çalışmalarda çocukluk yaş grubunda %6-%14, adölesan yaş grubunda %22-%35,5 sıklığında görülmektedir (119). En sık tanı konulan fonksiyonel gastrointestinal hastalık olduğu bilinmektedir (120). Cinsiyet açısından dünya genelinde yapılan çalışmaların çoğunda erkeklere oranla kızlarda daha yüksek sıklıkta İBS saptanmıştır (119,120,121).

1.5.2.6.3. Patogenez

İBS'nin patofizyolojik mekanizması henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşturulamamıştır. Ancak etyopatogenezinde motilite, visseral hipersensitivite, inflamasyon, enfeksiyon, nörotransmitter dengesizliği, psikososyal faktörlerin etkili olduğunu savunan çok sayıda hipotez mevcuttur.

İBS semptomları arasında dışkılama bozuklukları da olduğundan gastrointestinal sistem boyunca anormal motilite ve peristaltizmin, İBS gelişiminde esas rolü oynadığı üzerinde durulmaktadır. Sağlıklı bireylerde duygusal iniş çıkışlar, gastrointestinal kanalda motilite artışına yol açabilmektedir. İBS'si olanlar ise, duygusal iniş çıkışlara karşı sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında bu bireyler motilite yönünden daha hassastırlar (122).

Vagal ve spinal afferent sinirler duyuşsal bilgiyi bağırsaklardan arka boynuz sinirleri aracılığı ile beyne iletirler. Bağırsak hassasiyetinin anormal şekilde algılanması (visseral hipersensitivite), irritabl bağırsak sendromunda karakteristik bir

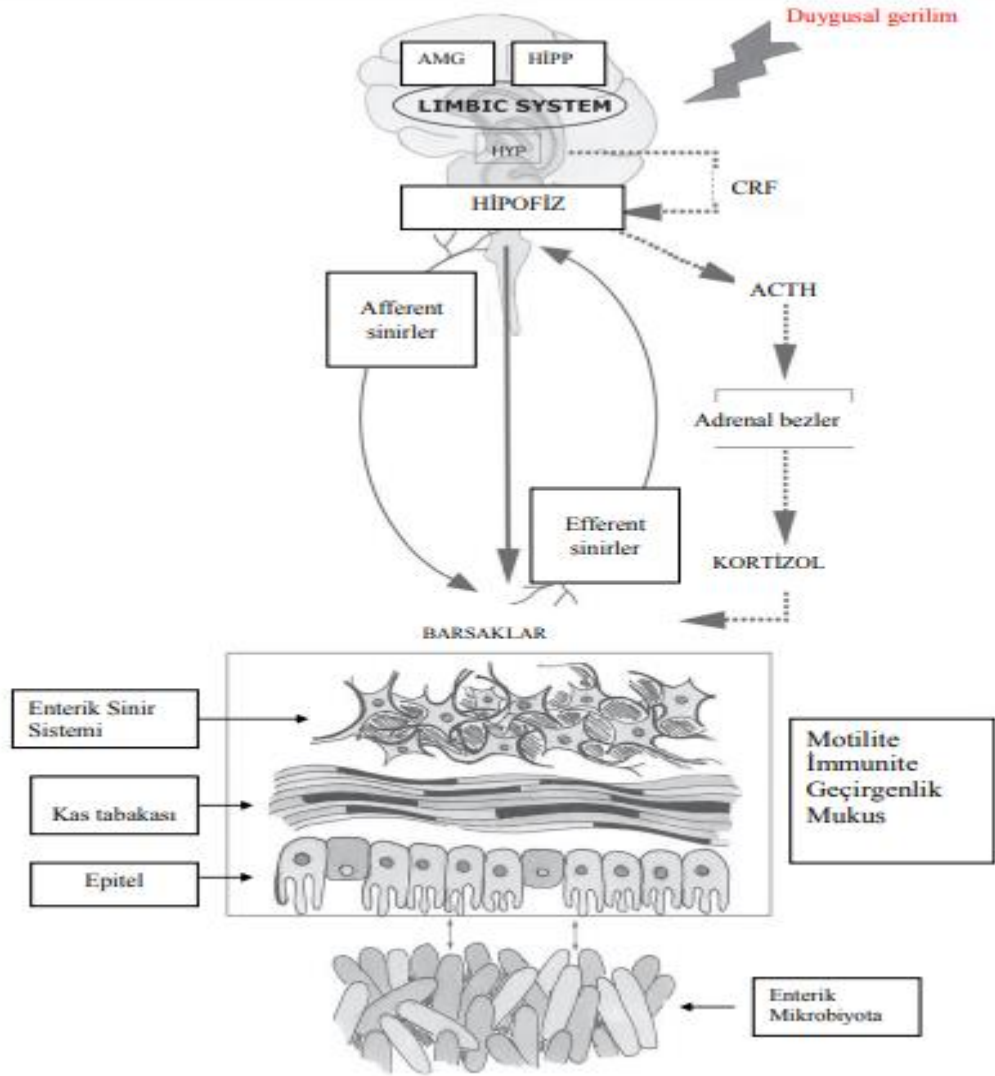
bulgudur (123). İBS'li hastalarda balon distansiyonuyla yapılan testlerde ağrı eşikleri düşük olarak bulunmuştur. Dahası, normal intestinal fonksiyonda bile duyarlılıkta ve visseral ağrının somatik yayılım alanında artış söz konusu olabilmektedir (122).

Bir çalışmada, bağırsak mukozası veya nöral pleksuslardaki artmış iltihabi reaksiyonun, İBS semptomlarının gelişimine neden olabileceğini ileri sürülmüştür (122). Başka bir çalışmada, İBS'li 10 erişkin hastanın 9'unda myenterik pleksusta lenfosit infiltrasyonu ve altı hastada da nöronal dejenerasyonun varlığı ortaya konmuştur. Bir diğer çalışmada ise, kolonik sinirlerin proksimalindeki mast hücrelerinin aktivasyonu ile İBS'deki karın ağrısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (124,125).

Normal floradaki değişim, intestinal dengenin bozulmasına ve bakteriyel aşırı çoğalmaya sebep olur (126). Bozulmuş intestinal mikrobiyotanın, İBS gelişmesine neden olabileceği üzerinde durulmaktadır (127). O'Mahony ve arkadaşlarının çalışmasında (128). Bifidobakter İnfantis kullanımının IL-10/IL -12 oranında değişim yaparak antiinflamatuvar etki yarattığı ve bu sayede İBS semptomlarında düzelmeye neden olduğu ileri sürülmüştür. Bir başka görüşe göre, gastrointestinal motor fonksiyonların regülasyon bozukluğu söz konusu olduğunda, ince bağırsaklarda staz ve buna bağlı bakteriyel aşırı çoğalma tablosu ortaya çıkar. Bakteriyel aşırı çoğalma, fermentasyona ve aşırı gaz oluşumuna yol açar. Aşırı gaz, bağırsak içinde birikerek İBS'nin şişkinlik ve karında rahatsızlık hissi gibi bazı semptomlarını ortaya çıkarır. Bu hipotezin doğrudan ve dolaylı kanıtları vardır fakat bunları doğrulamak için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (129).

Merkezî sinir sistemi ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aks (HPA), duygusal gerilim, stres gibi çevresel uyaranlara cevap verebilir. Bu aks, kortizol salınımıyla sonlanır ve limbik sistemi oluşturan amigdala (AMG), hipokampus (HİPP), hipotalamus (HYP) tarafından yönetilir. Hipotalamustan salınan Kortikotropin Salgılatıcı Faktör (CRF), hipofizden ACTH (Adrenokortikotropik hormon) salınımına, ACTH de adrenal bezlerden kortizol salınımına yol açar. Buna paralel olarak, merkezî sinir sistemi afferent ve efferent otonom yollar aracılığıyla bağırsakta bulunan enterik sinir sistemi, kas tabakası ve bağırsak mukozasını uyarak motilite, immünite, geçirgenlik ve mukus sekresyonunu sağlamış olur. Enterik mikrobiyota ise çift yönlü olarak, bağırsaktaki hedef bölgelerle iletişim hâlinde olup gastrointestinal

fonksiyonu düzenler ve kendisi de beyin-bağırsak etkileşimi tarafından modüle edilir (Şekil 4) (130).



Şekil 4: Bağırsak-Beyin Aksı

Genetik ikizler üzerinde yapılmış çalışmalar, İBS’de genetiğin rolünü gösteren en önemli araştırmalardır. 1998’de Morris Yates tarafından 343 ikiz üzerinde yapılan bir araştırma; tek yumurta ikizlerde İBS görülme oranının çift yumurta ikizlere göre yüksek olduğunu ortaya koymuştur (sırasıyla %33,3 ve %13,3) (131). Levy ve arkadaşları (132), 2001 yılında 6060 ikiz üzerinde yaptıkları çalışmada İBS sıklığının monozigot ikizlerde dizigot ikizlere oranla iki kat daha fazla olduğunu saptamışlardır

(%17,2 ve %8,4). 2006 yılında Norveç'te yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar saptanmıştır (133).

Çocuklarda İBS'nin en büyük kısmını oluşturduğu tekrarlayan karın ağrıları (TKA), psikososyal faktörler de dâhil pek çok etkenin rol oynadığı geniş bir klinik yelpaze olarak karşımıza çıkan bir durumdur. Psikiyatrik hastalıkların fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıklarında sık görüldüğü bilinmektedir. Ancak bunlardan hangisinin diğerini etkilediği net değildir. Psikolojik stres, gastrointestinal semptomları arttırdığı gibi fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıklarının da psikolojik sonuçları olabilir (134). Aslında stresli olayların çoğu kişide gastrointestinal semptomlara yol açtığı bilinse de İBS'li hastalar strese karşı özellikle hassas olup verdikleri tepki normal insanlardan daha fazladır (122).

Gıda alerjileri, karbonhidrat emilim bozuklukları, safra asit malabsorbsiyonu, mukozal bariyer defektleri diğer olası mekanizmalar arasında sayılabilir (135,136). Diyare baskın İBS hastalarının kolon mukozasında Aquaporin 8 ekspresyonu anlamlı olarak, düşük bulunmuş olup bu düşüklüğün kolonun emilim fonksiyonunu etkileyeceği ve ishale yol açabileceği ileri sürülmüştür (137).

1.5.2.6.4. Klinik Bulgular

İBS'lilerde karın ağrısı en sık rastlanan semptomdur. İBS'lilerdeki kronik karın ağrısı; genellikle kramp tarzında, değişken şiddette ve sıklıkta olabilen, periyodik alevlenmelerle seyreden bir ağrıdır. Karnın her bölgesinde olabilir ancak çoğunlukla alt abdomendedir ve sıklıkla sol tarafa yerleşiktir. Bununla beraber ağrının lokalizasyonu ve karakteri hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir (138). Emosyonel stres, soğuk ve gıda alımı ağrıyı artırabilirken dışkılama ve gaz çıkışı ağrıyı azaltmaktadır. Ağrıya majör bir psikolojik bozukluk eşlik etmedikçe beraberinde iştahta azalma, malnütrisyon, kilo kaybı olması beklenmez. Devamlı olan ve giderek artan, uyandıran ya da uyutmayan ağrılar İBS için karakteristik değildir (136,139).

İkinci en sık rastlanan semptom ise dışkılama düzeninin bozulmasıdır. Çoğunlukla kabız ve ishal olunan dönemler birbirini takip eder. Hastalar her yemek sonrası dışkılama ihtiyacı duyar, bu durum en sık kahvaltı sonrası rastlanır. İBS'de dışkılama sıklığında değişiklik olabilir. Connell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (140), normal insanların %99'unun defekasyon sayısının günde 3 kez ile

haftada 3 kez arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu sebeple hastanın dışkı hacmi, sıklığı ve kıvamı dikkatle sorgulanmalıdır.

İşhal; çoğunlukla fazla hacimli olmayan, sık yapılan yumuşak kıvamda feğesle karakterizedir. İBS'li hastalarda özellikle yemek sonrası ve/veya uykudan uyandıktan sonra dışkılamada sıklığında artış olur. Çoğu zaman dışkılama öncesi sıkışma ve dışkılama sonrası tam boşaltamama hissi eşlik eder (136,139). İBS'li hastalarda çoğunlukla dışkı ile birlikte mukus çıkışı da olmaktadır (139,141). Son çalışmalar VIP, serotonin ve kalsitonin seviyelerindeki artışın mukus artışına bağlı olarak diyareye neden olduğunu ortaya koymuştur (142).

Bir diğer sık görülen şikâyet olan karında gaz ve distansiyon, çoğunlukla alt abdomendedir. Karındaki distansiyon sabah saatlerinde kaybolup günün ilerleyen saatlerinde artma eğilimindedir (143). Ancak normal gaz hacmine sahipken bile hastalarda abdominal şişkinlik, aşırı gaz çıkarma ve geğirme yakınmaları olabilir (144). şişkinlik, mide gazı şikâyetleri İBS'li erişkinlerde daha sık iken İBS'li çocuklarda daha azdır (145). Göğüste yanma hissi, dispepsi, bulantı, kusma gibi GİS problemleri erişkin İBS'lilerin %25-50'sinde görülür. Dispeptik semptomlar adölesan yaş grubu İBS'lilerin ise yaklaşık %30'unda görölmektedir (146).

İBS'li kız çocuk/kadınlarda kronik pelvik ağrı nedeniyle jinekologlara başvurabilir (147). İBS'li kadınlarda seksüel fonksiyon yetersizliği, dismenore, sık idrara çıkma gözlenebilir (136,148,149). Hastalarda menstrüasyon süresince semptomların kötüleşmesi durumunda İBS semptomları maskelenebilir ancak ağrının dışkılamayla ilişkili ve bağırsak disfonksiyonu ile birlikte olması, sorunun jinekolojik değil bağırsak kökenli olduğunu gösteren bir kanıttır (144). Bu hastalar, hipertansiyon, reaktif hava yolu hastalıkları, fibromyalji gibi romatizmal hastalıklara yatkındırlar ve başağrısı, uyku bozuklukları, noktüri, tam boşaltamama hissi gibi üriyer problemler; menstrüasyon bozuklukları, depresyon ve anksiyete gibi GİS dışı yakınmalar da sıkça görülen durumlardandır (136,149,150).

1.5.2.6.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı

İBS fonksiyonel bir hastalık olması sebebiyle tanısı için herhangi özgün bir muayene, laboratuvar ve görüntöleme yöntemi yoktur. Tanı, semptomlara dayalı konur ancak semptomlar da yeteri kadar İBS'ye özgü değildir (151). Ayırıcı tanı

yaparken istenilecek tetkik sayısını en aza indirebilmek, zaman tasarrufu ve mali tasarruf sağlayabilmek için semptomaya dayalı çeşitli tanı kriterleri geliştirilmiştir. İlk olarak 1997'de yedi çocuk gastroenteroloğu İtalya'nın Roma şehrinde bir araya gelerek çocuk yaş grubunda fonksiyonel gastrointestinal rahatsızlıklar tanısı için semptom temelli kriterleri belirlemişlerdir (152). Bundan 2 yıl sonra çocukluk yaş grubu için Roma II kriterleri belirlenmiştir. 2006 senesinde ise literatür ve kanıta dayalı tıp ışığında bu kriterler daha da geliştirilerek 4-18 yaş arası çocukları kapsayan Roma III kriterleri geliştirilmiştir. Adolesan ruminasyon ve fonksiyonel konstipasyon, çocukluk yaş grubunda Roma III kriterleriyle (Tablo 6) ilk kez tanımlanmış; fonksiyonel fekal retansiyon ise ayrı bir grup olmak yerine fonksiyonel konstipasyonun alt grubu olarak tanımlanmıştır. Roma II ve III arasındaki bir diğer farklılık ise tanımlanan rahatsızlıkların görülme süresinin 3 aydan 2 aya düşürülmesi ve fonksiyonel karın ağrısı kriterindeki düzenlemedir (153).

Haziran 2016'da kullanılmaya başlanan Roma IV tanı kriterlerinde (Tablo 7) ise Roma III kriterlerinin İBS'yi de içeren bazı maddelerinde güncellemeler yapılmıştır. Çocuklarda da erişkinlerinkine benzer şekilde İBS; konstipasyonla birlikte seyreden İBS, diyareyle birlikte seyreden İBS, mikst İBS, sınıflandırılmayan İBS olarak alt gruplara ayrıldı. Buna ek olarak, fonksiyonel konstipasyon ve konstipasyonla seyreden İBS'nin ayrımı netleştirildi. Buna göre, eğer bir çocukta defekasyonla ilişkili karın ağrısı ve kabızlık varsa; dışkı şeklinde ve sıklığında değişiklik varsa öncelikle fonksiyonel konstipasyon olarak değerlendirilip ona göre tedavi edilmesi gerektiği; eğer başarılı bir tedaviye rağmen karın ağrısı devam ederse çocuğun konstipasyonla giden İBS olarak değerlendirilmesi gerektiğine karar verildi. Böylece Roma III kriterlerinde net olmayan bu ayrım, Roma IV ile netleştirilmiş oldu (154).

Bu kriterlerin gündeme gelmesiyle birlikte, fonksiyonel sindirim sistemi hastalıklarının epidemiyoloji, patofizyoloji ve tedavi yöntemleri konusunda da çalışmalar arttı. İBS'deki karın ağrısının patofizyolojisi araştırılırken de basınç ve hacimle ilgili yapılan çalışmalar; kolonda hiperaljezi ve gastrik hiperaljeziyle birliktelik gösteren dispepsi erişkinle benzerlik gösterdi. Ancak çocukların hassasiyeti göz önünde bulundurularak, yapılan bu çalışmalarda, erişkinlerdeki gibi iç organ boşluklarında balon şişirilerek yapılması yerine, su veya besin yükleme testinin tercih

edildiği görüldü. Farklı tedavi seçenekleri ise hâlen denenmektedir; amitriptilin veya citalopram gibi medikal seçeneklerin yanı sıra, çocuklarda da erişkinlerde olduğu gibi bilişsel davranışçı terapi ve hipnoz gibi yöntemler araştırılmaya devam edilmektedir (155).

Tablo 6: Çocukluk Yaş Grubunda Roma III İBS Tanı Kriterleri

İBS Roma III Tanı Kriterleri
Aşağıdakilerin hepsini içermelidir:
1. Karında rahatsızlık (Ağrı olarak tanımlanmayan rahatsızlık hissi) veya ağrı olması ve bu duruma aşağıdakilerden en az ikisinin bu sürenin en az %25'inde eşlik etmesi:
A Bu rahatsızlık veya ağrı hissinin dışkılama ile geçmesi
B Bu rahatsızlığın dışkılama sıklığında değişikliklerle beraber başlaması
C Bu rahatsızlığın dışkı görünümünde (kıvamında) değişiklik ile beraber başlaması.
2. Hastada görülen belirtileri açıklayabilecek inflamatuvar, anatomik, metabolik veya neoplastik bir hastalık bulunmaması.
* Tanıdan önceki 2 ay içinde bu kriterlerin haftada en az bir kez doldurulmuş olması gerekir.

Tablo 7. Çocukluk Yaş Grubunda Roma IV İBS Tanı Kriterleri

İBS Roma IV Tanı Kriterleri
Şikâyetler, tanıdan en az 6 ay önce başlamak üzere son 3 ay içinde her ay haftada en az 1 gün gözlenen tekrarlayıcı karında ağrı veya rahatsızlık hissi ile birlikte aşağıdakilerden en az 2'sinin eşlik etmesi gerekmektedir:
1. Karında ağrı veya rahatsızlığın defekasyonla düzelmesi
2. Dışkılama sıklığında değişikliklerle birlikte başlaması
3. Dışkı görünümünde değişikliklerle birlikte başlaması

Tanı koyarken yapılacak ilk işlem detaylı bir öykü almak ve dikkatli bir fizik muayene yapmaktır. Organik hastalıkların ayırıcı tanısı için alarm semptomları açısından hasta sorgulanmalıdır. Hastanın mevcut şikâyetlerinin İBS tanı kriterlerini karşılayıp karşılamadığı sorgulanır, hastanın beslenmeyle ilgili problemleri varsa İBS semptomlarını taklit eden mevcut hastalıkları ve kullandığı ilaçları varsa yan etkileri nedeniyle oluşan semptomlar belirlenebilir (Örneğin; laktoz alımı ile ishal, hipotiroidi varsa kabızlık oluşabileceği unutulmamalıdır). Fizik muayenede organomegali, batında kitle, ileus bulguları, sarılık gibi bulgular varsa İBS semptomları olsa bile ileri araştırma yapılmalıdır.

- İBS ayırıcı tanısında alarm bulguları:
 - Geçmeyen sağ üst/alt kadranda ağrısı
 - Yutma güçlüğü
 - İnatçı kusma
 - Gastrointestinal kan kaybı
 - Gece olan ishal
 - Ailede inflamatuvar bağırsak hastalığı
 - Çölyak hastalığı veya peptik ülser öyküsü
 - Uykudan uyandıran ağrı
 - Artrit
 - Perirektal hastalık
 - İstemsiz kilo kaybı
- İBS ayırıcı tanısı:
 - İnflamatuvar bağırsak hastalığı
 - Ülseratif kolit
 - Crohn
 - Mikroskopik kolit
 - Enfeksiyonlar
 - İnce bağırsak bakteriyel aşırı çoğalma
 - Endokrinopati (Addison, Diyabetes mellitus, hipo/hipertiroidi)
 - Malabsorbsiyonlar (laktoz intoleransı, çölyak, pankreas yetmezliği)
 - İlaçlar (Laksatifler, narkotikler, antasit)
 - Maligniteler
 - Kronik intestinal psödoobstrüksiyon
 - Abdominal cerrahi
 - Psikosomatik hastalıklar

1.5.2.6.6. Tedavi

İBS tedavisinde amaç, hastanın yaşam kalitesinin artırılması olmalıdır. Bu da mümkün olduğunca çocuğun ağrısını azaltmak ve dışkılama sıklığını, düzenini normalleştirmekten geçmektedir. İBS tedavisinde en önemli aşama, aileye ve

anlayacak yaşıta ise çocuğa hastalığı anlatmaktır. Ailenin ve çocuğun stresle baş etmesi için gereken yolları göstermek ve İBS'nin hayatı tehdit eden bir hastalık olmadığına dair güvence vermek, atılması gereken ilk adımdır. Uygun zaman ve uygulanabilirlik sağlandığında çocukta İBS'nin gelişiminde etkili olduğu düşünülen biyopsikososyal faktörler multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Tedavi sayesinde yaşam kalitelerinde nasıl bir artış olacağı anlatılmalı ve gerekli motivasyon sağlanmalıdır. İlaç tedavisi, enterik sinir sistemindeki sensorimotor fonksiyonun anormalliğinden kaynaklanan semptomları düzeltmek için gerekebilir (156).

1.5.2.7. Fonksiyonel Karın Ağrısı

Fonksiyonel karın ağrısı tipik olarak kısa süreli (1-3 saat) ve sıklıkla bulantı, kusma, solukluk, terleme, kızarma, çarpıntı ve baş ağrısı gibi fonksiyonel ve otonomik semptomlarla birliktelik gösterir. İlk görünüm akut bir olay gibi görünebilir. Birçok çocuk daha önce çeşitli testler yapılmış olarak hekime başvurduğundan dolayı bunların dikkatle değerlendirilmesi, gereksiz tekrarları ve çocuğa zarar verilmesini önler (157).

Çocukta baş ağrısı, bulantı, baş dönmesi ve yorgunluk gibi ek yakınmalar olabilir. Aile ve çocuktaki psikolojik sorunlar, okul korkusu ve hastalıktan bekleyebileceği ikincil kazançlar gibi faktörler belirlenmelidir. Fizik incelemede büyüme ve laboratuvar değerlendirmeleri normaldir. Durumun aileye ve çocuğa anlatılarak duyulan sıkıntının giderilmesi, tedavide ilk adımdır. Psikolojik desteğin yanında semptomların değişikliği ve şiddetlendiği durumlarda, çocuğun değerlendirmelere katılmasını sağlamak oldukça faydalıdır. Çocuğun günlük tutarak düşünce ve duygularını kaydetmesi, kendi tedavisine katılmasına olanak kılar. Fonksiyonel karın ağrısı için Roma III kriterleri ilgili Tablo 8'de gösterilmektedir (158).

Tablo 8: Fonksiyonel Karın Ağrısının Tanısında Roma III Kriterleri

Fonksiyonel Karın Ağrısı Tanısı İçin Roma III Kriterleri
En az 3 ay süreyle
1- Devamlı veya devamlıya yakın karın ağrısı olması
2- Ağrının fizyolojik olaylarla (yeme, menstruasyon ve dışkılama) ilişkisinin olmaması
3- Bazı günlük aktivitelerin engellenmesi
4- Çocuğun gerçekten ağrıyı hissetmesi
5- Karın ağrısını açıklayacak diğer Roma kriterlerinin olmaması gerekmektedir.

1.5.2.8. Fonksiyonel Kabızlık

Fonksiyonel kabızlık, çok sayıda etiyolojik faktöre rağmen çocuklarda görülen dışkılama ve kolonik motilite bozukluğunun en sık nedenidir. Kabızlığı açıklayabilecek anatomik, nörojenik veya başka bir neden olmayan kabız çocuklar fonksiyonel kabız olarak tanımlanmaktadır. Bu durum, dışkılamadan hoşnutsuz olan ve istemli olarak dışkısını tutan çocuklarda görülür. Ailesel, kültürel ve sosyal faktörlerin etkisi önemli yer tutar. Özellikle enkopresis ile birlikte ise psikolojik nedenler öncelikli olarak düşünülebilir. Tuvalet eğitiminin yetersizliği, diyet değişiklikleri, stres, hastalık durumları, tuvaletten hoşlanmama ve çocuğun oyun veya başka bir sebeple meşgul olması sonucu tuvalete gitme görevini ertelemesi gibi durumlar buna sebep olabilir. Bu tip kabızlığa “*kronik retansif kabızlık*”, “*diyopatik kabızlık*” veya “*habitüel kabızlık*” da denmektedir. Önemslenmediği ya da yanlış tedavi edildiği takdirde enkopresis veya taşma inkontinansı gibi ciddi sorunlara yol açabilir.

Kronik kabızlık ve enkopresis tanılı çocukların %25’inde 1 yaştan önce başlasa da hastaların çoğunda şikâyetlerin ortaya çıkma yaşı ortalama 2-4 yaş civarındır. İlk zamanlarda başlıca yakınma çocuğun dışkılama esnasında ağrı duymasıdır. Ağrılı dışkılama çocuk tarafından gluteuslarını kasarak engellenmeye çalışmasıdır ve bu durum rektumda sürekli dışkı birikmesine neden olur. Rektum düzenli bir şekilde boşaltılmadığından giderek genişler, tonusunu kaybeder, gerilmeye karşı duyarsızlaşır ve bir zaman sonra artık normal dışkılama hissinin elde edilebilmesi için normalden daha yüksek intrarektal basınca ihtiyaç duyulur. Defekasyonun başlanması için rektum içinde daha fazla dışkının birikmesi gereklidir. Dışkı retansiyonu sonucu megarektum oluşur. Dışkının daha uzun süre rektum içinde kalması nedeni ile kıvamı

sertleşir. Sert dışkı anal kanaldan geçerken yırtılma ve anal fissür oluşumuna neden olabilir. Rektum duvarındaki gerilimin kronikleşmesiyle refleks arkı inaktive olur ve internal anal sfinkterin sürekli açık kalmasıyla olguların %70'inde iç çamaşırdaki dışkı bulaşığı (soiling) görülmeye başlanır. Çocuk genelde bu durumu “*Kakamın geldiğinin farkında değilim.*” şeklinde tarif eder. Çünkü bu çocuklarda rektumda gerilme hissinin başlaması için gereken dışkı miktarı normalden daha fazladır. Buna karşın dışkı miktarı internal anal sfinkterin gevşemesine yetecek kadardır. Bu nedenle dışkılama hissi henüz başlamadan internal anal sfinkter gevşer, anal kanal da kısa olduğundan rektumu dolduran dışkının bir kısmı iç çamaşıra kaçırılır. Tüm bu olaylardan günler sonra abdominal distansiyon, kramplar ve oral alımda azalma gözlenebilir. Fonksiyonel kabızlık için kullanılan Roma III kriterleri ilgili Tablo 9’da gösterilmektedir (158).

Tablo 9: Fonksiyonel Kabızlık Tanısı İçin Kullanılan Roma III Tanı Kriterleri

Fonksiyonel Kabızlık Tanısı İçin Kullanılan Roma III Kriterleri
Altı ay önce başlamış ve üç ay süre ile ayda üç veya daha fazla gün bu şikâyetlerinden en az ikisinin bulunması
1-Haftada iki veya daha az dışkılama
2-Dışkı kıvamının sert ve/veya çok sert olması (En az dört dışkıdan biri)
3-Dışkılama esnasında ağrı (En az dört dışkıdan biri)
4-Haftada bir veya daha fazla sıklıkta iç çamaşırını kirletme
5-Yetersiz dışkılama hissi, tam boşalamama (En az dört dışkıdan birinde)

Sonuç olarak fonksiyonel kabızlığın temel nedeni dışkı tutma eylemidir. Dışkı tutma sonucu aşağıda belirtilen süreç bir kısır döngü hâlinde tekrarlar ve kronik kabızlık oluşur.

- Dışkı tutma-rektumda dışkı birikimi
- Rektal duyarlılığın azalması
- Dış anal sfinkterin dışkılama sırasında uygunsuz kasılması
- Dışkının geri itilmesi
- Büyük miktarda sert dışkı
- Dışkılama sırasında ağrı
- Dışkı tutma eyleminin devam etmesi
- Zaman içinde rektumun genişlemesi
- Daha uzun süre ile dışkı tutabilme

Öykü ve fizik muayenede fonksiyonel kabızlık düşündüren işaretler ise:

- Mekonyumun doedonumdan sonraki 48 saat içinde çıkarılmış olması
- Sert ve geniş çaplı dışkı
- Dışkı taşması
- Dışkılarken ağrı, dışkının tutulması
- Perianal fissür, dışkının üzerinde kan
- Karın ağrısı, iştahsızlık
- Dışkılama hissi geldiğinde saklanma, tuvalete gitmekten çekinme
- Karında dışkının palpasyonu, hafif distansiyon
- Rektumun dışkı ile dolu olması
- Anal ve kremasterik refleksin alınması olarak özetlenebilir.

Fonksiyonel Kabızlık Nedenleri:

- Gelişimsel
 - Kavramayla ilgili engeller
 - Dikkat eksiklik bozuklukları
- Konumsal
 - Zorlayıcı tuvalet eğitimi
 - Tuvalet korkusu
 - Okul tuvaletlerinden uzak durma
 - Ebeveynlerin aşırı müdahalesi
 - Cinsel istismar
- Depresyon
- Yapısal
 - Kolon tembelliği
 - Genetik yatkınlık
 - Azalmış dışkı hacmi ve dışkının kuruluğu
 - Posadan fakir diyet
 - Dehidratasyon
 - Yetersiz beslenme veya malnutrisyon

1.5.2.9. Fonksiyonel Dispepsi

Fonksiyonel dispepsi; üst gastrointestinal sistem (GIS) endoskopisi dâhil olmak üzere yapılan tüm incelemelerde altta yatan herhangi bir organik, sistemik ve metabolik neden bulunmayan epigastrik bölgeye lokalize, sürekli ya da tekrarlayan dispepsi semptomlarının bulunması olarak tanımlanabilir (159). Fonksiyonel dispepsinin nedeni tam olarak bulunamamıştır. Ancak hastalık gelişiminde çeşitli faktörlerin rol aldığı ileri sürülmüştür. Bunlar:

- Mide motilite bozuklukları
- Visseral hipersensitivite
- Helicobacter pylori enfeksiyonu
- Psikososyal faktörler

Dispepsi; tek bir semptom değil, semptomlar topluluğudur. Bunlar epigastrik ağrı, yanma, geğirme, bulantı, erken doyma, dolgunluk, şişkinlik olarak sıralanabilir (Tablo 10). Dispepside rahatsızlık, karnın üst kesimlerinde ve orta hat çevresinde hissedilir. Yemeklerle ilişkili veya ilişkisiz olabilir. Süresi önemli değildir. Şikâyetler, sürekli veya tekrarlayıcı olabilir.

Tablo 10: Dispeptik Semptomlar ve Tanımları

Epigastrik ağrı	Umblicus ve sternumun alt ucu arasında ve her iki midklavikular hattın ortasındaki alanda duyulan rahatsızlık hissidir. Bazı hastalarca midem kemiriliyor şeklinde yorumlanabilir.
Epigastrik yanma	Yanma rahatsız edici subjektif bir sıcaklık hissidir.
Postprandial dolgunluk	Midede yemekler uzun süre kalıyor gibi rahatsızlık verici bir histir.
Erken doyma	Yemeğe başladıktan hemen sonra yenilen miktarla ilişkisiz olarak midenin aşırı dolmuş hissidir. Yemek bitirilemez, iştah kaybı vardır.

Fonksiyonel dispepsi tanısında Roma III kriterleri kullanılmakta olup bu kriterler aşağıda belirtilmiştir (160):

Aşağıdaki semptomlardan bir veya daha fazlası son 3 ayda olmalı ayrıca semptom veya semptomların tanıdan 6 ay önce başlamış olması da gereklidir.

- Epigastrik ağrı
- Epigastrik rahatsızlık

- Erken doyma
- Epigastrik yanma
- Postprandial dolgunluk
- Üst gastrointestinal endoskopide semptomları izah edecek patoloji olmaması (normal endoskopi)
- Semptomları izah edecek sistemik-metabolik hastalık olmaması

1.5.2.10. Sıklık Kusma Sendromu

Sıklık kusma sendromu (SKS) okul öncesi ya da okul çağındaki çocuklarda görülen organik bir neden olmaksızın ani başlayan, 2-4 haftada bir tekrarlayan, saatlerce ya da günlerce süren, çoğu kez kendiliğinden düzelen, bazen dehidratasyona neden olacak kadar şiddetli kusma atakları olarak tanımlanmaktadır. Ataklar arasında hasta tamamen normaldir (161). Gastroözofajiyal reflüden (GÖR) sonra tekrarlayan kusmanın ikinci sık nedeni olup okul çağı çocuklarında yaklaşık %2 sıklığında saptanmıştır. Sıklık kusma sendromu tanısında bazı nörolojik, metabolik, endokrinolojik ve gastrointestinal nedenler dışlanmalıdır (161,162). Patofizyolojisi çok iyi bilinmemesine karşın hastaların 1/3'ünde ileride migren geliştiği ve %80'inde ailede migren öyküsü olduğu için migren eşdeğeri olarak kabul edilmektedir (163,164). Sıklık kusması olan çocuklarda epilepsi genel popülasyona göre 10 kat daha fazla görülmektedir (162). Çocuklarda SKS tanısı Roma III kriterlerine göre 2 veya daha fazla sayıda tipik atakların olması ile konmaktadır. Ataklar genellikle birkaç gün nadiren daha uzun sürebilmektedir. Sıklığı, zamanı, semptom ve bulguları stereotipik olarak benzerlik gösterir. Ataklar arasında hasta tamamen sağlıklıdır (165). Atak sırasında kusmaya bulantı, karın ağrısı, fotofobi, ateş, solukluk, dehidratasyon, aşırı tükrük salgılanması ve letarji gibi bulgular eşlik edebilir (166). Sıklık kusma sendromu (SKS) tanısında kullanılan Roma III tanı kriterleri Tablo 11'de gösterilmektedir (167).

Tablo 11: Sıklık Kusma Sendromu (SKS) Tanısında Kullanılan Roma III Tanı Kriterleri

Sıklık Kusma Sendromu (SKS) Tanısında Roma III Tanı Kriterleri
1. Bir haftadan daha az sürede akut başlangıçlı stereotipik kusma atakları
2. Son bir yılda birbirinden ayrı üç veya daha fazla atak
3. Ataklar arası kusma ve bulantının olmaması
4. Destekleyici kriter
5. Ailede migren bulunması

1.5.2.11. Enkoprezis

Enkoprezi, DSM IV (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) TR’de uygun olmayan yerlere istemli ya da istemsiz olarak yineleyici bir biçimde dışkı kaçırmaya olarak tanımlanmıştır. DSM’ye göre enkoprezis tanısı konulabilmesi için en az üç ay süre ile en az ayda bir kez olmak üzere dışkı kaçırmının olması ya da dışkı kaçırmının klinik açıdan belirgin bir sıkıntı doğurması veya toplumsal ve akademik alanlarda sorun oluşturması gerekmektedir. Çocuğun takvim veya zihinsel yaşının dört yaşından büyük olması ve bu durumun genel bir tıbbi duruma ya da kullanılan bir maddeye bağlı olmaması gerekmektedir (168). ICD-10, DSM’den farklı olarak bozukluğun süresinin en az altı ay olması gerektiğini belirtmiştir (169).

DSM, enkoprezisin görülme biçimine göre konstipasyon ile birlikte taşma inkontinansı gözlenen (retentive) ve konstipasyon ve taşma inkontinansı gözlenmeyen (nonretentive) olan iki tipini tanımlamıştır (168). Ayrıca başlangıç zamanına göre primer ve sekonder olarak iki tip enkoprezis tanımlanmıştır. Hayatın başlangıcından itibaren tuvalet eğitimi tam olarak sağlayamayan, hayatının herhangi bir döneminde bir yıldan daha uzun bir süre boyunca kontinans sağlayamayan çocuklar primer enkoprezis; hayatının herhangi bir döneminde bir yıldan daha uzun bir süre boyunca kontinans sağlayan çocuklar ise sekonder enkoprezis olarak tanımlanmışlardır. Özellikle primer enkoprezisin büyük oranda konstipasyona bağlı olarak dışkının rektumda birikmesi ve taşması sonucu geliştiği ve taşma inkontinansı ile birlikte görülebileceği, sekonder enkoprezisin ise büyük oranda konstipasyon ve taşma inkontinansından bağımsız olarak geliştiği ileri sürülmüştür (170). Ayrıca primer enkoprezisin gelişme geriliği, sekonder enkoprezisin ise psikososyal güçlükler ve davranış problemleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (171).

1.6. BESİN ALERJİSİDE TANISAL YÖNTEMLER

Besinlerin çeşitli reaksiyonlara yol açarak birden fazla sistemi etkileyen klinik semptomlara yol açmaları sebebiyle besin alerjilerinde tanı koymak zor olabilmektedir. Özellikle Tip I aşırı duyarlılık aracılığı ile ortaya çıktığı bilinen anafilaksi gibi sistemik ya da çeşitli sistemlere ait alerjik kaynaklı olabilecek bulgular ve gıda alımını takiben ortaya çıkan alerjiyle ilişkilendirilebilecek bulguların varlığında besin alerjisi düşünülmelidir. Öykü ve fizik muayeneyi takiben yapılacak uygun tanısal testler tanı konulmasında son derece önemlidir.

1.6.1. Öykü ve Fizik Muayene

Besin alerjisi tanısında ilk basamak hastanın detaylı beslenme öyküsünün alınmasıdır. Anamnez alırken alerjik reaksiyona neden olduğu düşünülen besinin türü, miktarı, gıdanın alımından semptomların ortaya çıkışına kadar geçen süre, lokal ve sistemik bulguların olup olmadığı, aynı besinle geçmişte benzer reaksiyon gelişip gelişmediği sorgulanmalıdır. Alerjik reaksiyonu provoke eden egzersiz, alkol veya aspirin kullanımı gibi faktörler mutlaka sorgulanmalıdır. Bununla birlikte anne veya babada atopi hikâyesinin varlığı veya kardeşlerinde besin alerjisi varlığının olup olmadığı sorgulanmalıdır (172,173). Öyküde dikkat edilmesi gereken hususlar Tablo 12’de verilmiştir (174). Öykü tam bir fizik muayene ile desteklenmelidir.

Tablo 12: Alerji Öyküsünde Dikkat Edilmesi Gereken Sorular

Sorulması gereken sorular	Önemi
Reaksiyona hangi besin neden oldu?	Alerjenler yaşa göre değişebilir. Örneğin, inek sütü küçük çocuklarda yaygın bir neden iken hayatın ikinci dekadında nadirdir. Alerjenin maruz kaldığı ısı da önemlidir. Örneğin, İSPA’lı çocukların önemi bir kısmı fırınlanmış süt gibi ısı işlemi görmüş ürünleri tolere edebilirler. Ancak sadece pastörizasyon için gerekli sıcaklığa kadar ısıtılan sütler hâlen reaktif olabilirler.
Besin alımından ne kadar süre sonra reaksiyon gelişti?	IgE aracılı reaksiyonlar genellikle besin alındıktan 20 dakika-2 saat sonra oluşurken non-IgE aracılı reaksiyonlar daha geç oluşur.

Hangi semptomlar gelişti?	İSPA belirtileri genellikle tipiktir ancak bebeklerde inek sütü bazlı mamaya karşı isteksizlik gibi tipik olmayan belirtiler de görülebilir. Belirtiler tipik değilse ayırıcı tanıya giren hastalıklar düşünülmelidir.
Alerjenin alım yolu nasıldı?	Hastaların bir kısmında inek sütü inhalasyon veya cilt teması yoluyla alınmış olabilir.
Semptomların ağırlığı nasıldı?	Şiddetli bir alerjik reaksiyon, daha katı bir acil durum yönetim planını gerektirir.
İnek sütü tolerans öyküsü var mı?	İSPA gelişmeden önce inek sütünün tolere edildiği bir dönem olması oldukça nadirdir.
Eşlik eden alerjik hastalık veya başka hastalık var mı?	İSPA'lı bebeklerin büyük kısmında egzema, %25'inde diğer besin alerjileri olabilir. Besin alerjisi bebeklerde astım gelişimi için bir risk faktörüdür.

1.6.2. Tanısal Testler

1.6.2.1. Deri Prick Testi (DPT)

DPT; IgE aracılı duyarlanmayı gösteren ve besin alerjisi tanısında uzun yıllardan beri kullanılan kolay, maliyeti düşük, hızlı sonuç veren, tekrarlanabilir bir testtir (175). DPT'de kullanılacak alerjenlerin seçimi ve sayısı hastanın klinik öyküsüne göre belirlenmelidir. İSPA'da deri prick testleri, delme tekniği ile deri üzerine damlatılan alerjenin içinden geçilerek süt ve beraberinde bakılabiliyorsa beta-laktoglobulin, alfa-laktoalbumin ve kazein gibi alerjenlerin intraepidermal olarak uygulanmasıyla yapılır. Negatif kontrole göre 3 mm ve daha fazla büyüklükteki endurasyon pozitif olarak kabul edilir. DPT her yaşta yapılabilir. İnek sütü ile yapılan DPT'nin sensitivitesi oldukça değişkendir (%50-100), pozitif prediktif değeri %50'den az iken, negatif prediktif değeri ise %95'tir. İnek sütü alımı tüketimi ile reaksiyon tarifleyen ancak deri testleri negatif saptanan hastalarda tanı provokasyon testleri ile doğrulanmalıdır (176).

1.6.2.2. Serum Spesifik IgE:

ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) temeline dayalı bir yöntemdir. Bu test süt ve/veya süt fraksiyonlarına duyarlanmayı belirlemede kullanılır. Süt spesifik IgE süt fraksiyonlarını da içerir ve negatif ise tekrar süt fraksiyonlarına

karşı spesifik IgE bakmaya gerek yoktur. Klinik pratikte 0.35 kUA/l değerin üstü pozitif olarak kabul edilir (176).

Eğer süt spesifik IgE pozitif saptanırsa prognostik önemi olan diğer süt fraksiyonlarına da bakılmalıdır. İzlem esnasında kazein ve beta-laktoglobulin değerlerinin düşmesi toleransla ilişkili olabilir. Semptom şiddeti ile başlangıçtaki spesifik IgE titresi arasındaki ilişki net değildir ve başlangıçtaki değerin yüksekliğine bakarak kimde ne zaman tolerans gelişeceği tahmin edilemez. Ancak hastanın izlemi esnasında değerlerinde düşme olması tolerans gelişme olasılığını artırır.

1.6.2.3. Bazofil Aktivasyon Testi (BAT)

Histamin salınımı, sisteinil lökotrien (sLT) salınımı ve CD63/CD203c ekspresyonu bazofil aktivasyonu için kullanılan üç ana yöntemdir. En sık CD63/CD203c ekspresyonu kullanılır. Besin alerjisi tanısında duyarlılığı %77-98, özgüllüğü %75-100 olarak bildirilmiştir (177).

1.6.2.4. Bileşene Dayalı Tanı (BDT)

Alerjen ekstraktları yerine saflaştırılmış doğal veya rekombinant alerjenik moleküller (alerjen bileşenleri) kullanılır ve hastanın alerjen sensitizasyonunu moleküler düzeyde tespit eder. BDT'nin besin alerjisi tanısında üç önemli rolü vardır. Birincisi, sorumlu alerjeni ve bu alerjene bağlı reaksiyon gelişme olasılığını belirleyerek gerçek duyarlanmayı çapraz reaksiyona bağlı olan duyarlanmadan ayırabilmesidir. İkincisi, şiddetli sistemik ya da hafif lokal reaksiyonları ayırt ederek besin provokasyon testi ihtiyacını ve hasta anksiyetesini azaltmasıdır. Üçüncüsü, spesifik immünoterapi için tetikleyici ajanların ve hastaların tanımlanmasını sağlar (178). Molekülün stabilitesi ve hastanın klinik öyküsü klinisyene sistemik ya da lokal reaksiyon riskini değerlendirme sürecinde yardımcı olur.

1.6.2.5. Yama Testi

Semptomlar IgE aracılı değilse spesifik IgE ve DPT testleri tanıda yardımcı değildir. Böyle hastalarda atopi yama testi tanısal amaçlı kullanılabilir. Atopik

dermatit ve eozinofilik özefajit olgularında kullanılması bazı araştırmalar tarafından önerilirken bu testleri zaman alıcı, non-spesifik ve ayırıcı tanıda yetersiz bulan araştırmalar da vardır (175).

1.6.2.6. İnek Sütünün Tanısal Amaçlı Olarak Eliminasyonu

İSPA tanısında, öykü ve fizik muayeneden sonra yapılan deri testleri ve spesifik IgE testi negatif olsa bile öykü destekliyse tanısal amaçlı olarak çocuğun diyetinden ve/veya anne sütü ile besleniyorsa annenin diyetinden inek sütü proteini bir süreliğine çıkarılmalıdır. Tanısal eliminasyon diyetinin süresi bulgulara bağlıdır ve erken reaksiyonlar için 3-5 gün, geç reaksiyonlar için 1-2 hafta yeterli iken gastrointestinal reaksiyonu olan hastalarda 2-4 hafta beklemek gerekebilir. Bu süre içinde klinik bulgular düzelme olmazsa hastada büyük ihtimalle İSPA yoktur ve diğer hastalıklar düşünülmelidir (179). Anne sütü ile beslenen bebeklerde diyetisyen danışmanlığında annenin diyetinden inek sütü ve yoğurt, peynir, tereyağı gibi inek sütü içeren besinler çıkarılmalıdır. Tanısal eliminasyon sonrası klinik bulgular önemli derecede gerilerse, İSPA tanısı oral provokasyontesti ile doğrulanmalıdır.

1.6.2.7. Provokasyon Testleri

Tek kör plasebo kontrollü besin provokasyon testi (TKPKBP) (Doktor verilen besinin içeriğini bilir, hasta bilmez.) ve açık provokasyon testi (Hasta da doktor da verilen besinin içeriğini bilir.) genellikle tanı için yeterli iken açık provokasyon testi ve /veya TKPKBP ile atipik ve subjektif bulgular geliştiği zaman çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon (ÇKPKBP) testi (Hasta da doktorda verilen besinin içeriğini bilmez.) yapılmalıdır. ÇKPKBP yanlış pozitif sonuçları en aza indirir ve tanıda altın standarttır (180).

1.7. İNEK SÜTÜ PROTEİN ALERJİSİNDE TEDAVİ

İnek sütü protein alerjisinin tedavisi, eliminasyon diyetinin uygulanmasına dayanır. Eliminasyon diyeti, semptomları tamamen ortadan kaldırmalı ve normal

büyüme ve gelişme için gereken tüm besin maddelerini içermelidir. İnek sütü pek çok gıda maddesinin içinde bulunduğundan diyetten tam olarak çıkarılması zor olmaktadır.

Eliminasyon diyetine başlamadan önce doğru teşhis koymak önemlidir. Çünkü yanlış uygulanan bir eliminasyon diyeti hastanın büyüme gelişmesini olumsuz etkiler. Aynı zamanda hasta ve ailesinin yaşam kalitesini bozar. Anafilaksi öyküsü olan hastalara tedavi düzenlenirken adrenalin otoenjektör reçete edilmeli ve kullanımı ile ilgili eğitim verilmelidir.

1.7.1. Eliminasyon Diyeti

1.7.1.1. Anne Sütü ile Beslenen Bebeklerde Eliminasyon

Anne sütünde, inek sütü proteinleri bulunabilir. Bu yüzden annenin diyetinden süt ve süt ürünleri çıkartılıp anneye günlük 1 gr kalsiyum desteği eklenmelidir. Anne sütüne devam edilmelidir.

1.7.1.2. Anne Sütüne Ek Olarak Mama Alan veya Sadece Mama ile Beslenen Bebeklerde Eliminasyon

Eğer bebek anne sütü ile beslenirken sorun olmuyor, inek sütü bazlı mama verildiğinde sorun oluyorsa mama kesilip anne sütüne devam edilir. Annenin diyetinden süt ve süt ürünleri çıkarılmaz (181). Eğer anne sütü yetersiz ve mama takviyesi gerekiyorsa hastaya İSPA tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir mama başlanır.

1.7.1.3. İSPA Tedavisinde Kullanılan Mamalar

İSPA tedavisinde kullanılacak mama, ucuz, güvenli (inek sütü ile çapraz reaksiyon vermeyen) ve güzel tatlı olmalıdır. Aynı zamanda hastanın besin ihtiyacını karşılamalı ve tolerans gelişimini hızlandırmalıdır (182).

1.7.1.4. Büyük Çocuklarda Eliminasyon Diyeti

Süt ve yoğurt, peynir, tereyağı gibi süt ürünleri diyetten çıkarılmalıdır. Hastalar büyüme ve gelişmeleri geriliği açısından yakın takip edilmeli; A vitamini, D vitamini, kalsiyum ve protein eksikliği açısından periyodik olarak izlenmelidirler. Hastanın kendisi ve ev ve okul ortamında bulunan kişiler inek sütünden kaçınmak için alınması gereken önlemler ve olası reaksiyonlara müdahaleler konusunda eğitilmelidir. Lokanta, pastane gibi yerlerde tüketilen besinlerin birçoğunda süt ve süt ürünleri bulunduğu için bu gibi yerlerde yemek yenilirken dikkatli olunmalıdır.

1.7.2. Farmakolojik Tedaviler

1.7.2.1. Besin Alerjenine Spesifik Tedaviler

Besin alerjisi olan çocuklara alerjik olan besinin küçük ancak artan dozlarda uygulanması reaktivite eşiğini yükselterek desensitizasyona neden olmaktadır. Oral immünoterapinin amacı klinik tolerans gelişimi sağlayarak alerjen besinin reaksiyon gelişmeksizin tüketimine olanak sağlamaktır. Ancak oral immünoterapi ilişkili önemli yan etkiler yaygın olup idame dozlarında bile görülebilmektedir. Bazı hastalarda alerjik semptomlar nedeniyle tam idame doza geçmek mümkün olmayabilir. Ayrıca hastaların küçük bir bölümünde oral immünoterapi sonrası eozinofilik özefajit gelişmektedir. Bir diğer konu ise oral immünoterapi sonrası gelişen toleransın besin alerjisinin doğal iyileşme sürecine mi yoksa immünoterapi ile oluşan desensitizasyona mı bağlı olduğunun ayırt edilememesidir (183).

Besin immünoterapisinde uygulanan diğer bir yöntem ise sublingual immünoterapi (SLİT)'dir. Plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, SLİT ile alerjen besinin tolere edilebilen miktarının arttığı ve ciddi bir yan etkinin görülmediği ortaya konmuştur. Ancak oral immünoterapi ile sublingual immünoterapinin karşılaştırıldığı çalışmalarda desensitizasyon ve tolerans indüksiyonu bakımından oral immünoterapinin daha etkin, diğer yandan oral immünoterapi ile sistemik reaksiyon görülme oranının da daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (184).

1.7.2.2. Besin Alerjenine Spesifik Olmayan Tedaviler

Monoklonal anti-IgE tedavisi ve anti-IgE ile kombine oral immünoterapinin besin alerjilerindeki etkinlikleri son zamanlarda araştırılmaktadır.

1.8. İNEK SÜTÜ PROTEİN ALERJİSİNDE PROGNOZ

İSPA olan çocuklar düzenli olarak takip edilmeli, tolerans gelişimi araştırılmalıdır. Hastaların önemli bir bölümünde 5 yaşından önce tolerans geliştiği bilinmekle birlikte bazı çocuklarda tolerans gelişiminin ikinci dekadı bulabildiği, nadir olgularda ise erişkin yaşlarda devam ettiği bildirilmektedir. Çocukların %56'sının 1 yılda, %77'sinin 2 yılda, %87'sinin 3 yılda tolerans geliştirdiği gösterilmiştir. Fırınlanmış süt ürünlerini tüketebilen çocukların tüketemeyenlere göre daha erken tolerans geliştirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (177). Non-IgE aracılı olguların daha iyi prognoza sahip olduğu ve toleransın IgE aracılı olgulara göre erken gerçekleştiği bilinmektedir (185). BPIAP'lı hastaların değerlendirildiği bir araştırmanın sonucunda çocukların %53'ünün 1 yaşında, %25'inin 2 yaşında, geri kalan hastaların daha geç yaşlarda tolerans geliştirdiği gözlenmiştir (186).

İKİNCİ BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. OLGULARIN SEÇİMİ

Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Nevvar Salih İşgören Çocuk Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniğinde inek sütü protein alerjisi tanısı ile izlenmiş ve inek sütünü tolere edip tüketebilen 4 ile 10 yaş aralığında olan çocuklar dâhil edildi. Çocukların dosyaları alerji izlem formları doğrultusunda incelendi. Kullanılan veri toplama formu Ek 1’de sunulmuştur.

Çalışma kapsamında 1/1/2015-31/12/2017 tarihleri arasında İSPA tanısı alan toplamda 75 çocuk hastanın dosyasına ulaşıldı. 11 çocuğun ailesi ile iletişim kurulamadı. Bir çocuğun aktif tedavisi devam ettiği için çalışmaya dâhil edilmedi. İki çocuğun ailesi de kendi isteği ile çalışmaya katılmak istemedi.

Çalışmaya katılan 61 çocuğun kendileri ve ailelerinden olmak üzere yazılı onam alındı. Onam alındıktan sonra Roma III Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar anketine göre çocuklar değerlendirmeye alındı. Doktor tarafından çocuklar ve aileleri telefon ile aranmak suretiyle anket tamamlandı.

Çocukların başvuru anındaki laboratuvar tetkikleri, cinsiyeti, deri prik testi sonuçları, total IgE düzeyleri, tam kan sayımında eozinofil yüzdeleri ve başvuru anındaki yaşı olgu rapor formlarına kaydedildi. Başvurusunun 4-6 yıl sonrasında inek sütü tüketen ve tedavi almayan çocukların Roma III Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar anketine göre bakılan gastrointestinal yakınma durumları, veri toplama formuna kaydedildi.

Çocuklara inek sütü protein alerjisi tanısı koyulmadan önce inek sütü veya süt ürünleri ile karşılaşma sonrasında ortaya çıkan şikâyetler ve hastaların fizik muayene bulguları dikkate alındı. Bakılan total IgE/Süt spesifik IgE ve deri prik testi pozitifliği sonrası inek sütü protein alerjisi tanısına yönelirken eliminasyon diyeti ile bulgularda düzelme görülmesi ve sonrasında yapılan besin provakasyon testleri ile semptomların tekrar ortaya çıkması inek sütü protein alerjisi tanısını kesinleştirdi. Mikst tip ve non-IgE aracılı inek sütü protein alerjisinde ise laboratuvar tetkikleri yüksek oranda negatif saptanabilmektedir. Bu hastalarda inek sütü veya ürünleri ile karşılaşma sonrasında verilen öykü, fizik muayene bulguları dikkate alındıktan sonra hastalara verilen tedavi

ve eliminasyon diyeti ile tekrarlayan semptomu olan hastalarda iyileşmenin görülmesine dikkat edildi. Sonrasında süt proteinleri diyeteye tekrar eklenerek şikâyetlerin ortaya çıkması ile hastaların inek sütü alerjisi tanısı kesinleştirildi.

2.2. LABORATUVAR YÖNTEMLERİ

2.2.1. Örneklerde Total IgE ölçümü

Çocukların alınan serum örneklerinde total IgE düzeyleri nefelometrik yöntemler ile ticari kitler kullanılarak çalışılmıştır. Ölçümler hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır ve IU/mL birimi kullanılmıştır. Total IgE düzeyin 87 IU/mL'nin üzerinde olan hastalar referans aralığının üzerinde olarak kabul edildi.

2.2.2. Tam Kan Sayımında Eozinofil Yüzdesi ve Mutlak Eozinofil Sayısı Ölçümü

Çalışmaya alınan çocukların başvurularında mor kapaklı hemogram tüpüne alınan 2.0 ml periferik kan örneğinde veya periferik yaymada saptanan eozinofil yüzdeleri ve mutlak eozinofil sayıları veri toplama formlarına kaydedildi. Eozinofil yüzdesi 6'nın üzerinde olan hastalar referans aralığının üzerinde olarak kabul edildi.

2.2.3. Deri Prik Testi

Çalışmamızda çocukların alerjen duyarlılığını belirlemek için “*deri delme yöntemi*” ile alerjenler cilt üzerine uygulandı. Test öncesinde çocuklarda en az 1 hafta öncesinde antihistaminik, steroid gibi immün reaksiyonların gerçekleşmesini engelleyebilecek ilaçları kullanmamış olmalarına dikkat edildi. İnek sütü (ALK-Abello, Madrid, Spain), yumurta akı, buğday (Allergofarma), fıstık, balık (ALK) ve soya (Stallergenes SA,92160, Antony, France) alerjenleri konuldu. Ayrıca şikâyetleri artırdığı düşünülen antijenler deri testi panellerine eklendi. Pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak antijen sulandırma solüsyonu (temolin) kullanıldı. Spesifik antijenler her iki ön kol iç yüzüne veya daha küçük çocuklarda sırtta damlatılarak Stallerpoint® ile prik yapıldı. 15- 20 dakika beklendikten sonra test

okundu. Cetvel ile endurasyonun en geniş iki çapı ölçülerek 3 milimetre veya üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edildi.

2.2.4. Besin Yükleme Testi

Besin yükleme testleri çocuklarda tanı koyma ve izlemlerinde tolerans gelişme durumlarını değerlendirmek üzere yapıldı. Oral besin yükleme testi yapılacak bebeklere 2-4 hafta süre ile eliminasyon diyeti uygulandı. Şüpheli besin hastaların diyetinden elimine edildi. Anne sütü alan bebeklerin annelerinin diyetinden de şüpheli besin çıkarıldı. Eliminasyon diyeti uygulanan infantlara amino asit bazlı mama veya ileri derecede hidrolize mama desteği yapıldı. Bu süreçte antihistaminik ilaç kullanılmadı. Teste başlamadan önce İSPA düşünülen çocuklar kliniğimizde ayrıntılı muayeneden geçirildi. Fizik muayene bulguları normal olan bebeklere gözlem altında şüpheli besin, giderek artan miktarlarda 20'şer dakika aralar ile ağızdan verildi. Test süresinde acil durumlarda kullanılabilecek adrenalin, salbutamol, steroid, antihistaminikler, damar yolu malzemeleri, serum fizyolojik hazırlandı. Bebekte gelişen reaksiyonlar, reaksiyon bulguları ve reaksiyon gelişen miktar kaydedildi. Reaksiyon gelişmesi durumunda test durduruldu.

Reaksiyon gözlenen hastaların gözlemlerine devam edildi ve inek sütü eliminasyonuna devam edilerek inek sütü alerjisi pozitif kabul edildi.

2.3. KLİNİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çocukların başvurusunun 4-6 yıl sonrasında Roma III Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar anketine göre yapılan değerlendirmesine göre çocuklarda irritabl bağırsak sendromu, fonksiyonel kabızlık, fonksiyonel karın ağrısı, enkoprezis, sıklık kusma sendromu, fonksiyonel dispepsi gelişip gelişmediği ayrıca bu çocuklarda gastrointestinal bulguların şiddeti ve sıklığı karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Çocuklara irritabl bağırsak sendromu (İBS) tanısı konarken Roma III kriterleri hastalar için ayrı ayrı sorgulandı ve kriterleri karşılayan çocuklarda tanı kesinleştirildi (153). Karın ağrısı ve bu ağrının dışkılamaya verdiği yanıt değerlendirilerek çocuklarda ayrıca İBS semptomlarının olup olmadığı da sorgulandı.

Çocuklara fonksiyonel karın ağrısı tanısı konarken en az 3 ay süreyle olan karın ağrısı, ağrının fizyolojik olaylarla ilişkisinin olmaması, bazı günlük aktiviteleri engellemesi, çocuğun gerçekten ağrıyı hissetmesi ve karın ağrısını açıklayacak diğer Roma kriterlerinin olmaması olarak kabul edilerek hastalar için ayrı ayrı sorgulandı ve kriterleri karşılayan hastalarda tanı kesinleştirildi (158).

“Roma III Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar” anketindeki dispeptik yakınmalar (geğirme, hava yutma, karın gerginliği vb.) ve hastalardaki epigastrik ağrı ankete göre sorgulandı. En az 6 ay önce başlayan ve son 3 aydır devam eden postprandiyal dolgunluk hissi, erken doyma, epigastrik ağrı-rahatsızlık, epigastrik yanma semptomlarını Roma III kriterlerine uygun şekilde karşılayan çocuklarda fonksiyonel dispepsi tanısı kesinleştirildi (160).

Fonksiyonel kabızlık tanısını koymak için altı ay önce başlamış ve üç ay süre ile ayda üç veya daha fazla gün bu şikâyetlerinden en az ikisinin bulunmasına ek olarak haftada iki veya daha az dışkılama, dışkı kıvamının sert veya çok sert olması (en az dört dışkıdan biri), dışkılama esnasında ağrı (en az dört dışkıdan biri), haftada bir veya daha fazla sıklıkta iç çamaşırı kirletme, yetersiz dışkılama hissi, tam boşalamama (en az dört dışkıdan biri) kriterler olarak kabul edilerek sorgulandı ve kriterleri karşılayan çocuklara fonksiyonel kabızlık tanısı konuldu (158).

“Roma III Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar” anketine göre sıklık kusma sendromu (SKS) tanısı koymak için bir haftadan daha az sürede akut başlangıçlı stereotipik kusma ataklarına ek olarak son bir yılda birbirinden ayrı üç veya daha fazla atak geçirme, ataklar arası kusma ve bulantının olmaması, destekleyici kriter ve ailede migren bulunması (Telefon ile ulaşılarak sorgulandı.) kriterleri sorgulanarak bu kriterleri karşılayan çocukların tanıları kesinleştirildi (167). Ayrıca yine bu ankete göre en az üç ay süre ile en az ayda bir kez olmak üzere dışkı kaçırmanın olup olmadığı sorgulandı ve DSM’ye göre çocuklara enkoprezis tanısı konuldu (168).

Çocuklarda klinik bulgular değerlendirilirken

A1 sorusunda 1,2,3,4 yanıtlarından birisini seçen çocukların göbek deliği üzerinde kalan bölgede (üst karında) ağrı hissi var olarak kabul edildi. A6 sorusuna 3 yanıtını veren çocukların karın ağrısının dışkılamayla genellikle azaldığı, 4 yanıtını veren çocukların ise karın ağrısının dışkılamayla her zaman azaldığı kabul edildi. A15 sorusuna 1,2,3,4 yanıtını veren çocuklarda hâlsizlik ya da baş dönmesinin karın

ağrısına eşlik ettiği kabul edildi. Ağrının günlük hayata olan etkisi değerlendirilirken A16 sorusunda 1,2,3,4 yanıtlarından birisini seçen çocuklarda üst karın ağrısının günlük hayatı etkilediği kabul edildi.

B1 sorusunda 1,2,3,4 yanıtlarından birisini seçen çocukların göbek deliği altında kalan bölgede (alt karında) ağrı hissi var olarak kabul edildi. B5 sorusuna 3 yanıtını veren çocukların karın ağrısının dışkılamayla genellikle, 4 yanıtını veren çocukların ise karın ağrısının dışkılamayla her zaman azaldığı kabul edildi. B14 sorusuna 1,2,3,4 yanıtını veren çocuklarda hâlsizlik ya da baş dönmesinin karın ağrısına eşlik ettiği kabul edildi. B15 sorusunda 1,2,3,4 yanıtlarından birisini seçen çocuklarda alt karın ağrısının günlük hayatı etkilediği kabul edildi.

Kabızlık yakınması değerlendirilirken C2 sorusuna (Son 2 ay içerisinde çocuğunuzun dışkı kıvamı genellikle nasıldı?) 1 veya 2 yanıtını veren çocuklar ile C3 sorusuna (Son 2 ay içerisinde çocuğunuz kaka yaparken canı yandı mı?) sorusuna 1 yanıtını veren çocuklar kabız olarak değerlendirildi. Aynı şekilde C3 sorusuna 1 yanıtını veren çocuklarda ağırlı dışkılamamanın olduğu kabul edildi.

C6 sorusuna (Çocuğunuz kakasını yaparken makatından sümük veya balgam (beyazımsı-sarımsı kaygan bir şey) çıkardı mı? Ne sıklıkta?) 1,2,3,4 yanıtını veren hastaların dışkısında mukus görüldüğü kabul edildi.

C7 sorusuna (Çocuğunuz kaka yaptıktan sonra kakası bitmemiş, daha çıkmayan kakası varmış gibi hissetti mi? Ne sıklıkta?) 1,2,3,4 yanıtını veren çocuklarda tenezm olduğu kabul edildi.

C9 sorusuna (Bazı çocuklar uygun tuvalet olsa bile kakalarını tutarlar. Çocuklar bunu yaparken vücutlarını kasar veya bacaklarını çapraz yaparlar. Son 2 ay içerisinde çocuğunuz evdeyken ne sıklıkta yukarıdaki gibi kakasını tutmaya çalıştı?) 1,2,3,4 yanıtını veren çocuklarda dışkı tutma olduğu kabul edildi.

C11 sorusuna (Son 2 ay içerisinde çocuğunuzun iç çamaşırı ne sıklıkta kaka ile lekelenmiş veya kirlenmişti?) 1,2,3,4,5 yanıtını veren çocuklarda dışkı kaçırmanın/iç çamaşırdaki lekelenmenin olduğu kabul edildi. Ayrıca DSM tanı kriterlerini karşılayan çocuklara enkoprezis tanısı konuldu.

D1 sorusuna (Çocuğunuz ne sıklıkta istemediği hâlde tekrar tekrar geçirdi?) 1,2,3,4 yanıtını veren çocuklarda geçirme; D2 sorusuna (Çocuğunuz ne sıklıkta osurdu?) 1,2,3,4 yanıtını veren çocuklarda flalutans (gaz çıkarma); D3 sorusuna (Gün

içinde çocuğunuzun karnı ne sıklıkta (gözünüzle görebildiğiniz) bariz biçimde şişti?) 1,2,3,4 yanıtını veren çocuklarda karın şişkinliği/gerginliği; D4 sorusuna (Çocuğunuz ne sıklıkta fazladan hava yuttu veya içine çekti, (çocuğunuz hava yuttuğunda bir gurklama sesi duyabilirsiniz?) 1,2,3,4 yanıtını veren çocuklarda gurklama olduğu kabul edildi. Bu sorular, anketteki dispeptik semptomlar olarak değerlendirilmiştir.

D5 sorusuna (Son 1 yılda çocuğunuz, 2 saat veya daha uzun süre tekrar tekrar hiç durmadan kaç kez kustu?) ve D6 sorusuna (Son 2 ayda, yemek yedikten sonra çocuğunuzun yedikleri ne sıklıkta ağzına geri geldi?) 1,2,3,4 yanıtını veren çocuklarda sırasıyla kusma ve regürjitasyon/reflü semptomları olduğu kabul edildi.

Çocuklara ait demografik ve klinik bulguları belirlemek için aşağıda belirtilen başlıklar ayrı ayrı sorgulandı:

- Cinsiyet
- Dosya numarası
- Telefon
- Doğum tarihi
- Mevcut yaş
- Semptom başlama yaşı
- Anne sütü alma süresi
- Başvuru semptomları
- Başvuru anındaki ve sonraki kontrollerdeki yaşı, deri prik testi sonucu, yama testi sonucu, eozinofil yüzdesi, total IgE düzeyi
- Düzelme durumu, toleransı sorgulama
- Doktor tanısı
- Şu anda tüketilebilen besin türü
- Karın ağrısı, dışkılama alışkanlığı, dışkı kaçırma ve bununla ilgili hastane başvurusu; kusma ve reflü semptomları

2.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak sayısal ölçümler ise ortalama, standart sapma, ortanca, minimum-maksimum olarak değerlendirildi. İnek sütü protein alerjisi

sonrasında gastrointestinal yan etki gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında kategorik ve sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında Ki -Kare testi kullanıldı

2.5. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma ile ilgili hastanemizden 22.12.2021 tarihinde 2021/38-01 numaralı etik kurulu onayı alındı.

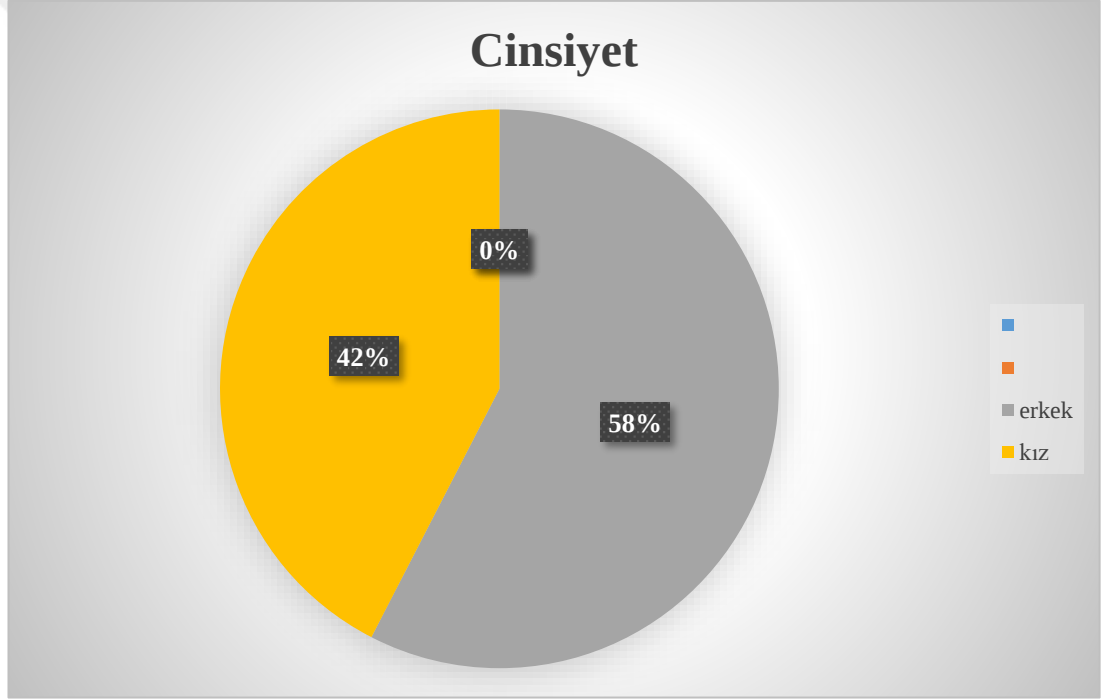


ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

BULGULAR

3.1. DEMOGRAFİK BULGULAR

Çalışmaya hastanemiz Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniğinde inek sütü protein alerjisi tanısı konulan 62 çocuk hastanın 1 tanesinin tedavisi devam etmesi nedeniyle çalışmaya 61 çocuk dâhil edildi. Çalışmaya katılan çocukların tamamının (iletişim kurulan hastaların %98,9'u) remisyonda olduğu görüldü. Sorgulanan hastaların 35'i (%57,4) erkek, 26'sı (%42,6) kız olarak saptandı (Şekil 5).



Şekil 5: Çocukların Cinsiyet Dağılımı

Hastaların mevcut yaşlarının ortalaması $5,9 \pm 1,3$ yıl, ortancası 6 (Minimum 4 – Maksimum 10) idi (Tablo 13).

Tablo 13: Çocukların Yaş Ortalamaları

	Değerler
Mevcut Yaş (yıl) (Ortalama±Std. Sapma)	5,9 ± 1,3
Mevcut Yaş (yıl) (Ortanca (Min.- Maks.))	6(4-10)

3.2. LABORATUVAR BULGULARI

Hastanemiz Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniğinde inek sütü protein alerjisi tanısı ile izlenmiş ve remisyona girmiş çocukların tanı anındaki laboratuvar bulguları Tablo 14’te verilmiştir.

Tablo 14: Çocuklarda Tanı Anında Saptanan Laboratuvar Bulguları

Hastalar	n	Ortanca	Minimum	Maximum
Total IgE (IU/ML)	51	123,3	0	1334
Eosinofil (%)	59	4	0	11

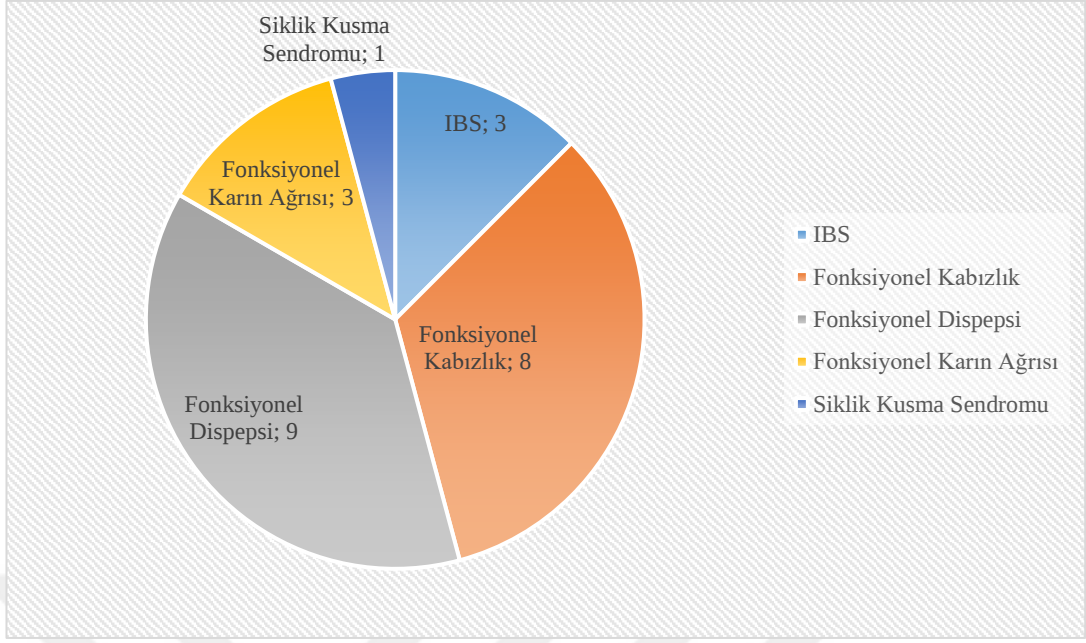
3.2.1. Deri Prick Testi Bulguları

Toplam 61 çocuğun 56’sına deri prick testi uygulanmış (%91,8), 9 çocuk hastanın ise sonucuna ulaşılammıştır (%14,7). Sonucuna ulaşılan 47 çocuk hastanın (%77) 31’inin (%50,8) deri prick testleri (DPT) pozitif (3 mm ve üzeri) saptanmıştır.

3.3. KLİNİK BULGULAR

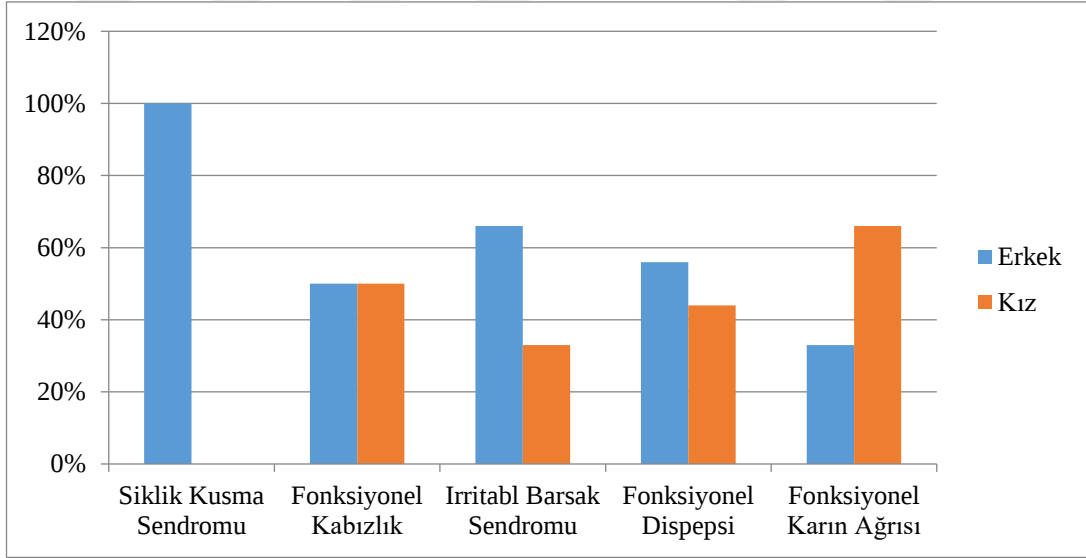
3.3.1 Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalıklara İlişkin Bulgular

Hastanemiz Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniğinde inek sütü protein alerjisi tanısı ile izlenmiş ve remisyona girmiş 61 çocuk üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda gastrointestinal semptomlar değerlendirme ölçeğine göre 19 çocuğa (%31,1) fonksiyonel gastrointestinal hastalık tanısı konmuştur. Bu çalışmanın sonucunda üç çocuğa irritabl bağırsak sendromu (%4,9), üç çocuğa fonksiyonel karın ağrısı (%4,9), 8 çocuğa fonksiyonel kabızlık (%13), bir çocuğa sıklık kusma sendromu (%1,6), 9 çocuğa fonksiyonel dispepsi (%14,7) tanısı konulmuştur (Şekil 6).



Şekil 6: Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalıkların Dağılımları

Fonksiyonel gastrointestinal hastalık tanısı konulan çocukların demografik ve laboratuvar bulguları Tablo 15’te, cinsiyet dağılımları ise Şekil 7’de gösterilmektedir.



Şekil 7: Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalık Tanısı Konulan Çocukların Cinsiyet Dağılımı

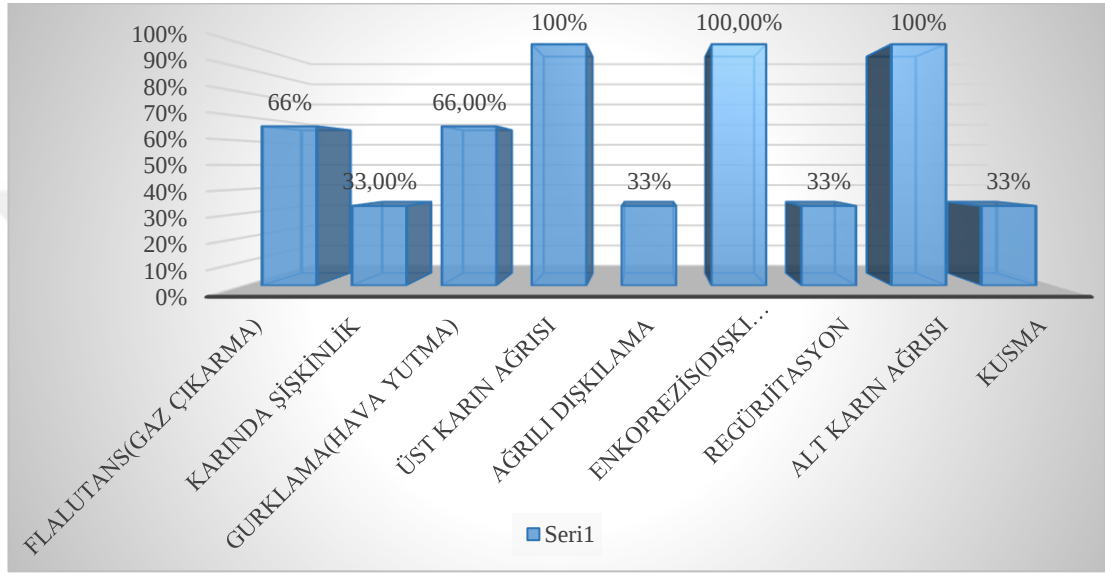
Tablo 15: Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalık Tanısı Konulan Çocukların Demografik ve Tanı Anındaki Laboratuvar Bulguları

		Ortanca	Minimum	Maximum
İrritabl Bağırsak Sendromu	Yaş (yıl)	5,6	5	6
	Total	40,7	7,21	89,1
	IgE (IU/mL)			
Fonksiyonel Karın Ağrısı	Eozinofil (%)	4,1	2,1	7,2
	Yaş (yıl)	5,3	5	6
	Total	39,8	3,95	89,1
	IgE (IU/mL)			
	Eozinofil (%)	6,13	2,6	8,6
	Yaş (yıl)	6	6	6
Sıklık Kusma Sendromu	Total	17,2	17,2	17,2
	IgE (IU/mL)			
	Eozinofil (%)	2,6	2,6	2,6
Fonksiyonel Kabızlık	Yaş (yıl)	5	4	6
	Total	38,4	1,74	211
	IgE (IU/mL)			
Fonksiyonel Dispepsi	Eozinofil (%)	5,2	1,5	9,8
	Yaş (yıl)	5,7	5	7
	Total	131,3	7,21	788
	IgE (IU/mL)			
	Eozinofil (%)	3,96	1,1	8,6

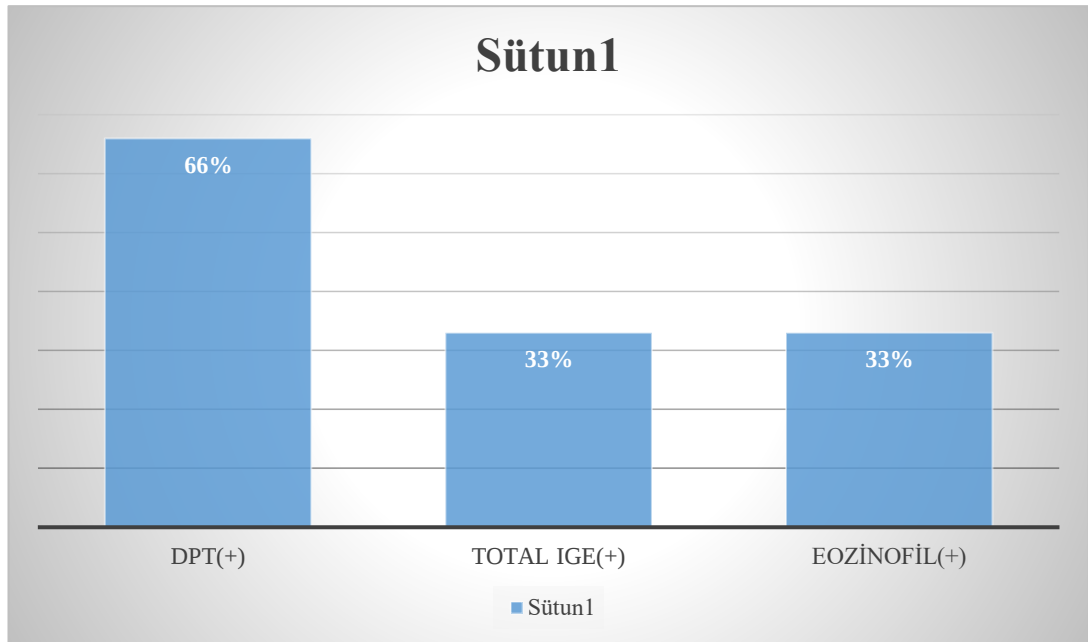
Tanı konulan çocukların 5 tanesinde (%26) ise birden fazla fonksiyonel gastrointestinal hastalık tanısı konmuştur. Bir çocukta hem fonksiyonel karın ağrısı hem iritabl bağırsak sendromu saptanmış; 1 çocuğa hem fonksiyonel karın ağrısı hem fonksiyonel dispepsi, 1 çocuğa hem fonksiyonel kabızlık hem de sıklık kusma sendromu, 2 çocuğa ise hem iritabl bağırsak sendromu (İBS) hem de fonksiyonel dispepsi tanısı konulmuştur. iritabl bağırsak sendromu tanılı çocukların %66'sında fonksiyonel dispepsi, %33'ünde ise fonksiyonel karın ağrısı; fonksiyonel dispepsi tanılı çocukların %22'sinde iritabl bağırsak sendromu, %11'inde ise fonksiyonel karın ağrısı; fonksiyonel karın ağrısı tanılı çocukların %33'ünde fonksiyonel dispepsi, diğer %33'ünde ise iritabl bağırsak sendromu; fonksiyonel kabızlık tanılı çocukların %12,5'inde sıklık kusma sendromu saptanmıştır.

İritabl bağırsak sendromu yukarıda belirtildiği üzere tüm çocukların %4,9'unda saptanmış olup bu çocukların bir tanesinde (%33) fonksiyonel karın ağrısı, iki tanesinde (%66) ise fonksiyonel dispepsi saptanmıştır. Ayrıca tüm çocukların %34'ünde İBS semptomları mevcuttur. Çocukların %66'sı erkek, %33'ü ise kız olarak saptanmıştır. İBS tanısı alan çocukların hepsinde (%100) üst ve alt GIS karın ağrısı,

%33'ünde ağırlı dışkılama, çocukların tamamında (%100) iç çamaşırlarında kaka ile lekelenme, %66'sında flalutans (gaz çıkarma), %33'ünde karın gerginliği, %66'sında hava yutma (gurklama), %33'ünde kusma, %33'ünde regürjitasyon gözlenmiştir (Şekil 8). Bu çocukların DPT sonuçlarından %66'sı pozitif ($\geq 3\text{mm}$) total IgE değerlerinin ve eozinofil değerlerinin %33'ü referans aralığının üzerinde bulunmuştur (Referans aralıkları: Total IgE için $>87\text{ IU/mL}$, eozinofil yüzdesi için $>6\%$) (Şekil 9).

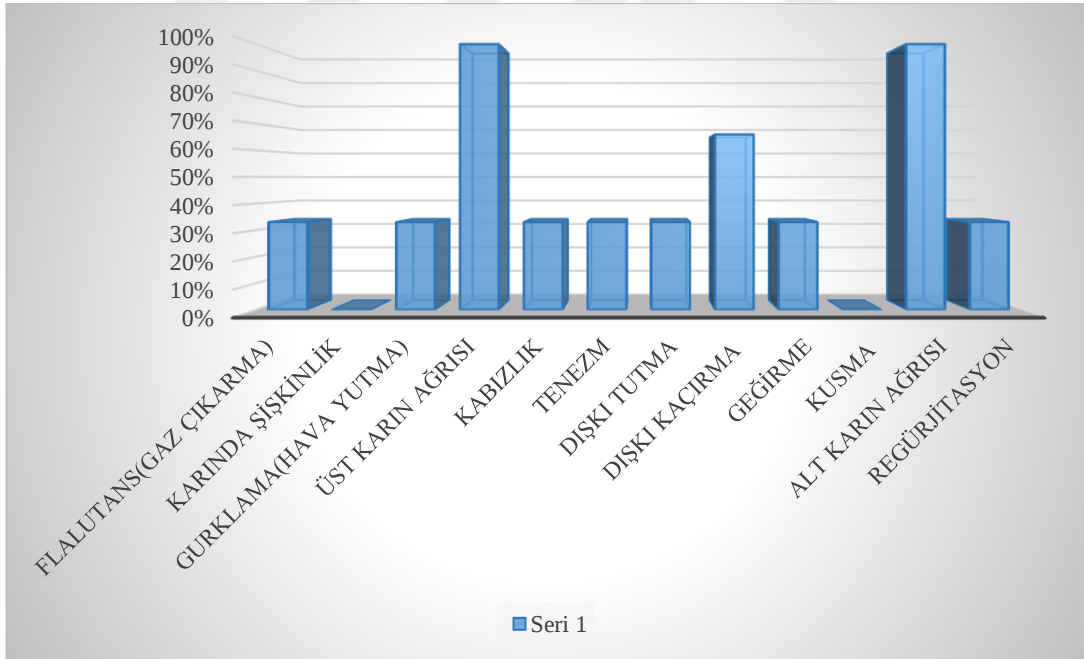


Şekil 8: İBS Tanısı Alan Çocuklarda Gastrointestinal Semptomların Dağılımı

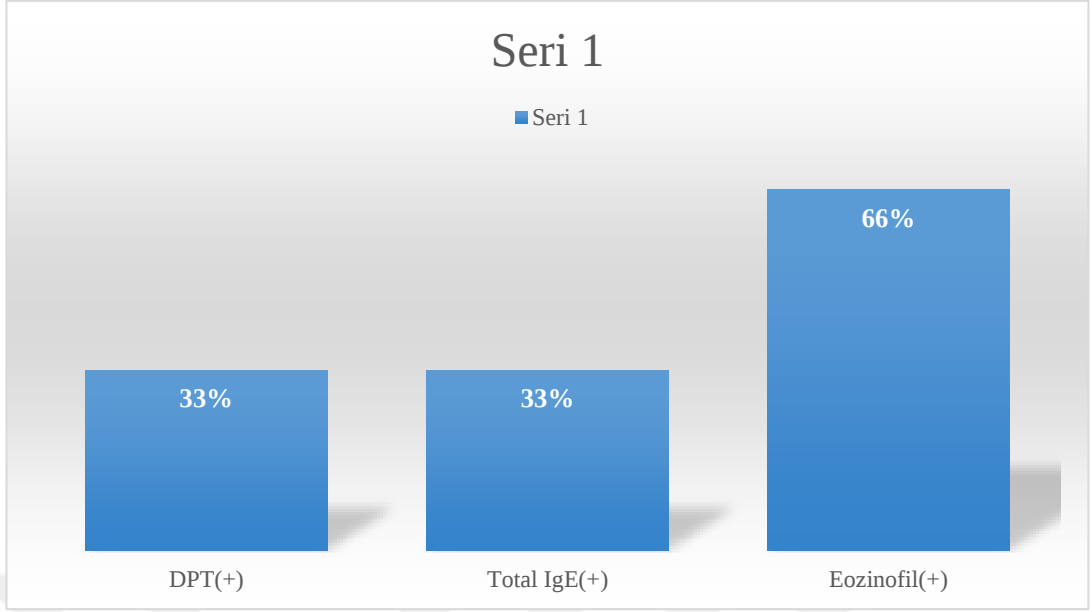


Şekil 9: İBS Tanısı Alan Çocuklarda Laboratuvar Bulgularının Dağılımı

Fonksiyonel karın ağrısı yukarıda belirtildiği üzere tüm çocukların %4,9'unda saptanmış; bu çocukların bir tanesinde (%33) irritabl bağırsak sendromu, bir tanesinde (%33) ise fonksiyonel dispepsi saptanmıştır. Erkeklerin sıklığı %33,3, kızların sıklığı ise %66,6 olarak saptanmıştır. Çocukların tamamında (%100) üst ve alt karın ağrısı saptanmış, bu ağrıların tamamının (%100) günlük hayatı etkilediği ve %66'sında halsizlik veya baş dönmesinin eşlik ettiği görülmüştür. Kabızlık yakınması çocukların %33'ünde saptanmış, %33'ünde tenezm ve yine %33'ünde dışkısını tutmaya çalıştığı görülmüştür. Çocukların %66'sının iç çamaşırında lekelenme; %33'ünde geğirme, flalutans (gaz çıkarma) ve gurklama (hava yutma) görülürken karın şişliği/gerginliği ve kusma hastaların hiçbirinde (%0) gözlenmemiştir. Regürjitasyon ise çocukların %33'ünde gözlenmiştir (Şekil 10). Bu çocukların DPT sonuçlarından %33'ü pozitif ($\geq 3\text{mm}$), total IgE değerlerinin ve eozinofil değerlerinin ise sırasıyla %33'ü ve %66'sı referans aralığının üzerinde bulunmuştur (Referans aralıkları: Total IgE için $>87\text{ IU/mL}$, eozinofil yüzdesi için $>6\%$) (Şekil 11).

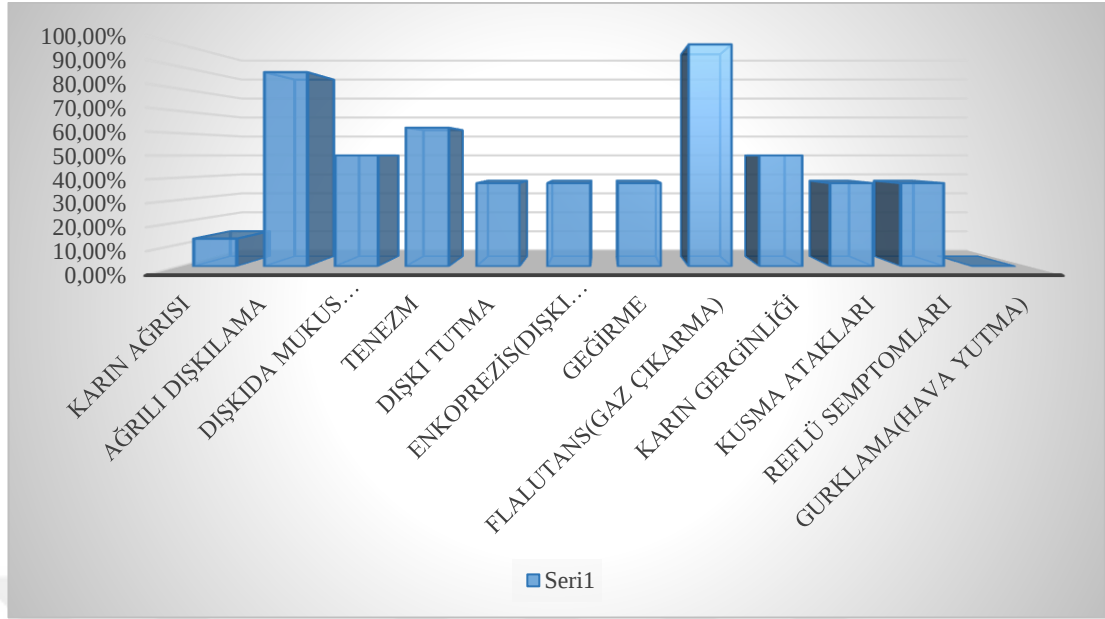


Şekil 10: Fonksiyonel Karın Ağrısı Tanısı Alan Çocuklarda Gastrointestinal Semptomların Dağılımı

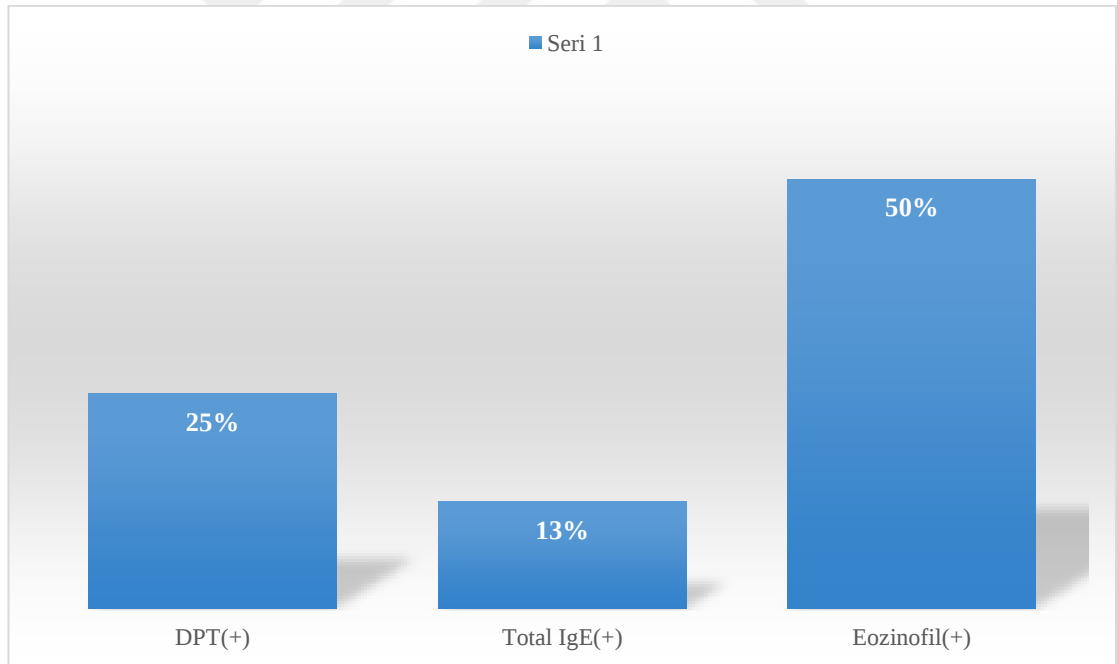


Şekil 11: Fonksiyonel Karın Ağrısı Tanısı Alan Çocuklarda Laboratuvar Bulgularının Dağılımı

Fonksiyonel kabızlık yukarıda belirtildiği üzere tüm çocukların %13'ünde saptanmıştır. Bu çocukların 1 tanesinde (%12,5) sıklık kusma sendromu da saptanmıştır. Erkeklerin sıklığı %50, kızların ise %50 olarak belirlenmiştir. Çocukların %12,5'inde günlük hayatı etkileyen ve dışkılamaya yanıt veren karın ağrısı saptanmıştır. Bu çocukların %87,5'inde ağırlı dışkılama, %50'sinde dışkıyla beraber mukus çıkartma, %62,5'inde tenezm, %37,5'inde dışkı tutmaya çalışma, %37,5'inde dışkı kaçırma, %37,5'inde geçirme, tamamında (%100) flalutans (gaz çıkarma), %50'sinde karın gerginliği, %37,5'inde kusma atakları ve reflü semptomları (regürjitasyon) görülürken gurklama (hava yutma) çocukların hiçbirinde (%0) gözlenmemiştir (Şekil 12). Yine bu çocukların %50'sinin kabızlık semptomları nedeniyle acil servis başvurusu mevcuttur. Bu çocukların DPT sonuçlarından %25'i pozitif ($\geq 3\text{mm}$); total IgE değerlerinin %12,5'i, eosinofil yüzdelерinin ise %50'si referans aralığının üzerinde bulunmuştur (Referans aralıkları: Total IgE için $>87\text{ IU/mL}$, eozinofil yüzdesi için $>\%6$) (Şekil 13).



Şekil 12: Fonksiyonel Kabızlık Tanısı Alan Çocuklarda Gastrointestinal Semptomların Dağılımı

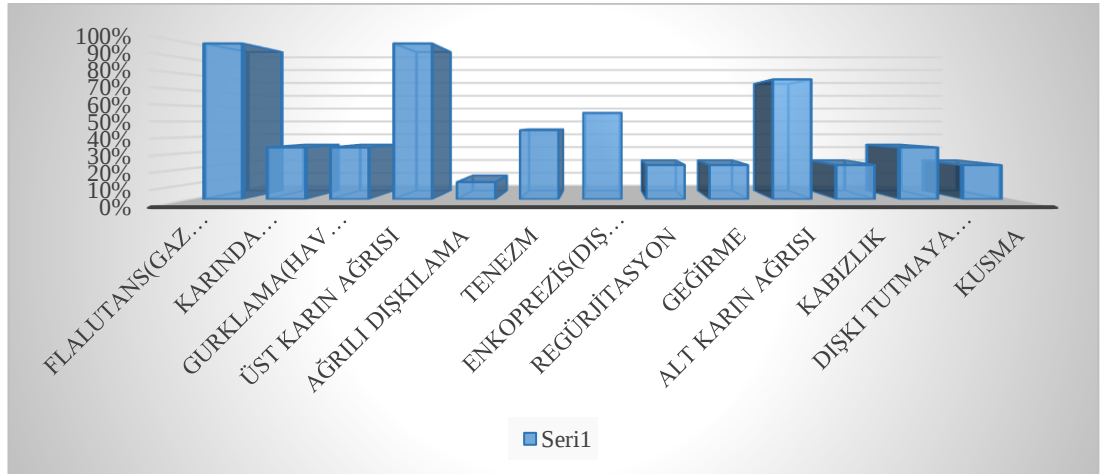


Şekil 13: Fonksiyonel kabızlık tanısı alan çocuklarda laboratuvar bulgularının dağılımı

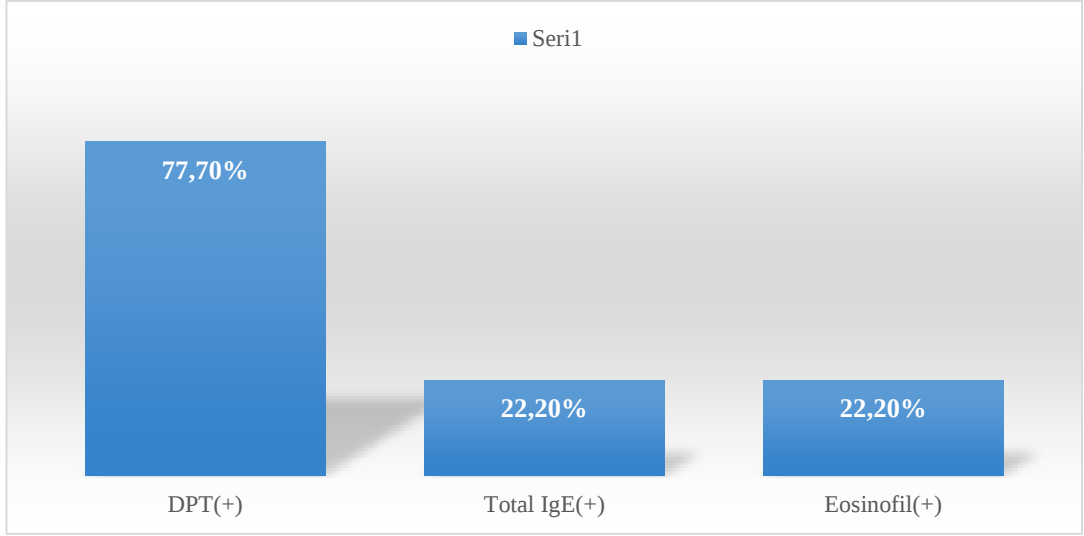
Sıklık kusma sendromu yukarıda belirtildiği üzere tüm çocukların sadece 1 tanesinde (%1,6) saptanmış olup bu hastada fonksiyonel kabızlık da saptanmıştır. Bu çocuk hastanın cinsiyeti erkek olarak belirlenmiştir. Sıklık kusma sendromu tanısı alan bu çocukta ağrılı dışkılama, tenezm ve flalutans (gaz çıkarma) gözlenmiştir. Bu çocuk

hastanın DPT sonucu ($\geq 3\text{mm}$), total IgE değeri ve eozinofil yüzdesi referans aralıklarının altında (Total IgE için $>87\text{ IU/mL}$, eozinofil yüzdesi için $>6\%$, DPT için $\geq 3\text{mm}$) bulunmuştur.

Fonksiyonel dispepsi yukarıda belirtildiği üzere tüm çocukların %14,7'sinde saptanmış, bu çocukların bir tanesinde (%12,5) fonksiyonel karın ağrısı, iki tanesinde (%25) ise fonksiyonel dispepsi saptanmıştır. Çocukların %44'ü kız, %56'sı ise erkek olarak belirlenmiştir. Çocukların tamamında (%100) üst karın, %77'sinde alt karın ağrısı saptanmış, karın ağrılarının çocukların %11'inde günlük hayatı etkilediği görülmüştür. Kabızlık yakınması çocukların %22'sinde saptanmış, %11'inde ağrılı dışkılama, %44,4'ünde tenezm ve yine %33,3'ünde dışkısını tutmaya çalıştığı görülmüştür. Çocukların %55,5'inin iç çamaşırında lekelenme, %22'sinde geğirme, tamamında (%100) flalutans (gaz çıkarma), %33,3'ünde gurklama (hava yutma) ve karın şişliği/gerginliği gözlenmiştir. Kusma ve regürjitasyon ise çocukların %22'sinde gözlenmiştir (Şekil 16). Çocukların %4,9'unda ise dispeptik semptomların tamamı eşlik etmektedir. Bu çocukların DPT sonuçlarından %77,7'si pozitif ($\geq 3\text{mm}$), total IgE değerlerinin ve eozinofil yüzdelerinin %22,2'si referans aralıklarının üzerinde (Total IgE için $>87\text{ IU/mL}$, eozinofil yüzdesi için $>6\%$) bulunmuştur (Şekil 17).



Şekil 14: Fonksiyonel Dispepsi Tanısı Alan Çocuklarda Gastrointestinal Semptomların Dağılımı



Şekil 15: Fonksiyonel Dispepsi Tanısı Alan Çocuklarda Laboratuvar Bulgularının Dağılımı

3.3.2. Semptomlara İlişkin Bulgular

3.3.2.1. Karın Ağrıları

Çocukların %42'sinde karın ağrısı saptanmıştır. Tüm çocukların %66'sında göbek deliği üzerinde kalan bölgede (üst karın) karın ağrısı olmamış, diğer çocukların %1,6'sında her gün %4,9'unda haftada birkaç kez, %1,6'sında haftada bir kez, %26,2'sinde ayda 1-3 kez olmak üzere üst karında ağrı hissi olduğu saptanmıştır (Tablo 16). Yine çocukların %67,2'sinde göbek deliği çevresinde ve altında kalan bölgede (alt karın) karın ağrısı saptanmamış, kalan çocuk hastaların %21,3'ünde ayda 1-3 kez, %3,3'ünde haftada bir kez, %6,6'sında haftada birkaç kez, %1,6'sında her gün olmak üzere alt karında ağrı hissi olduğu saptanmıştır (Tablo 17). Karın ağrısı olan çocukların %58'i ağrının yeri olarak üst ve alt karın, %19'u alt karın ağrısını, %23'ü ise üst karın ağrısını tarif etmişlerdir (Şekil 16).



Şekil 16: Karın Ağrısı Görülen Çocukların Ağrısı Tarif Ettikleri Bölgelerin Dağılımı

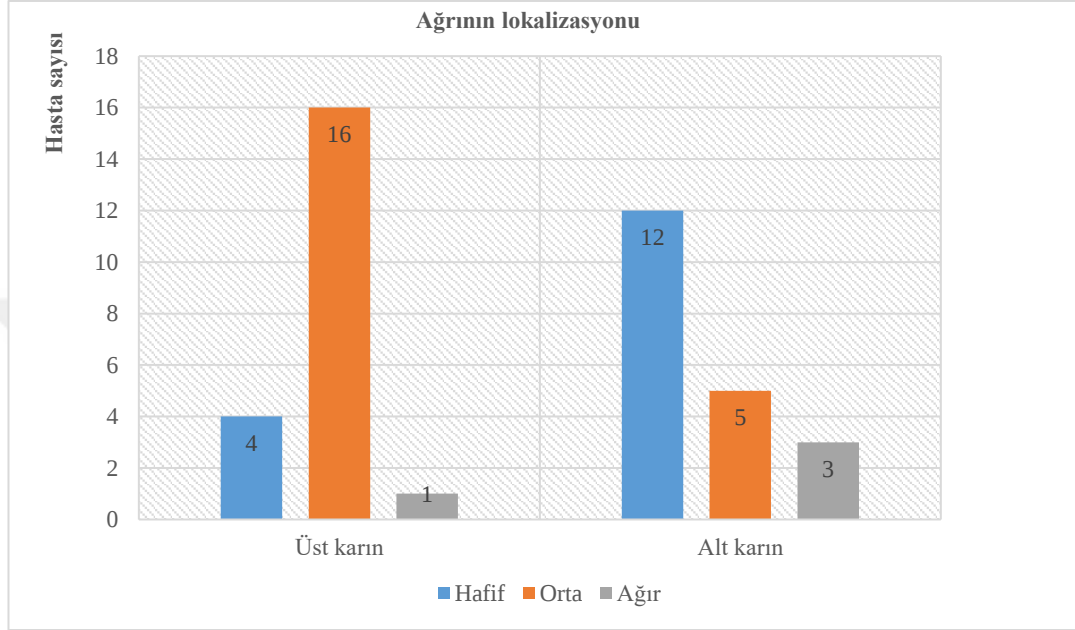
Tablo 16: Göbek Deliğinin Üzerinde Kalan Bölgede (Üst Karın) Karın Ağrısı Görülen Çocuklarda Ağrı Sıklığının Dağılımı

	n	%
Hiçbir zaman	40	%65,6
Her gün	1	%1,6
Haftada birkaç kez	3	%4,9
Haftada bir kez	1	%1,6
Ayda 1-3 kez	16	%26,2

Tablo 17: Göbek Deliğinin Çevresinde Ve Altında Kalan Bölgede (Alt Karın) Karın Ağrısı Görülen Çocuklarda Ağrı Sıklığının Dağılımı

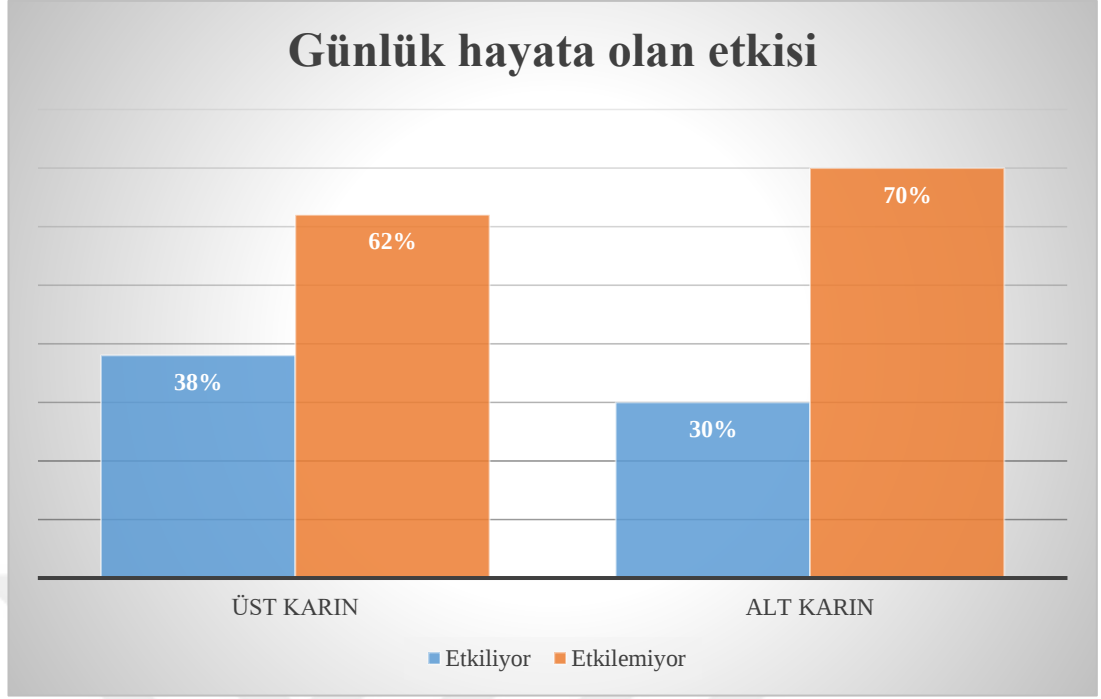
	n	%
Hiçbir zaman	41	%67,2
Her gün	1	%1,6
Haftada birkaç kez	4	%6,6
Haftada bir kez	2	%3,3
Ayda 1-3 kez	13	%21,3

Üst karında ağrı hisseden çocukların %19'u bu ağrının şiddetini hafif, %76'sı orta, %5'i ise ağır olarak tarif etmekte iken; alt karın ve çevresinde ağrı hisseden çocukların %60'ı bu ağrının şiddetini hafif, %25'i orta, %15'i ise ağır olarak tarif etmişlerdir (Şekil 17).



Şekil 17. Göbek Deliğinin Üzerinde (Üst Karın) ve Göbek Deliği Çevresinde/Altında (Alt Karın) Kalan Bölgelerde Görülen Karın Ağrısı Şiddetinin Dağılımı

Üst karın ağrısı hisseden çocukların %62'sinde bu ağrının günlük hayatı etkilemediği, %38'inde günlük hayatı etkilediği görülürken alt karın ağrısı hisseden çocukların %30'unda bu ağrının günlük hayatı etkilediği görülmüştür (Şekil 18).



Şekil 18: Göbek Deliğinin Üzerinde (Üst Karın) ve Göbek Deliği Çevresinde/Altında (Alt Karın) Kalan Bölgelerde Görülen Karın Ağrısının Günlük Hayata Olan Etkisi

Göbek deliği üzerinde (üst karın) karın ağrısı görülen çocukların %19'u ağrının dışkılamaya yanıt vermediğini, %19'u dışkılamayla ağrının genellikle, kalan %62'si ise dışkılamayla ağrının her zaman gerilediğini belirtmiştir (Tablo 18). Göbek deliği çevresinde ve altında (alt karın) karın ağrısı görülen çocukların ise %15'i ağrının dışkılamaya yanıt vermediğini, %5'i dışkılamayla ağrının genellikle, kalan %80'i ise dışkılamayla ağrının her zaman gerilediğini belirtmişlerdir (Tablo 19). Ayrıca tüm çocukların %34'ü karın ağrıların dışkılamayla gerilediğini veya kaybolduğunu belirtmekte olup bu çocukların İBS semptomları gösterdiği anlaşılmaktadır.

Tablo 18: Göbek Deliğinin Üzerinde Kalan Bölgede (Üst Karın) Görülen Karın Ağrıların Dışkılamayla Olan İlişkisi

	f	%
Ağrının dışkılamayla ilişkisi yok.	4	19
Dışkılamayla ağrı hissi genellikle azalıyor.	4	19
Dışkılamayla ağrı hissi her zaman azalıyor.	13	62

Tablo 19. Göbek Delığının Çevresinde ve Altında Kalan Bölgede (Alt Karın) Görülen Karın Ağrıların Dışkılamayla Olan İlişkisi

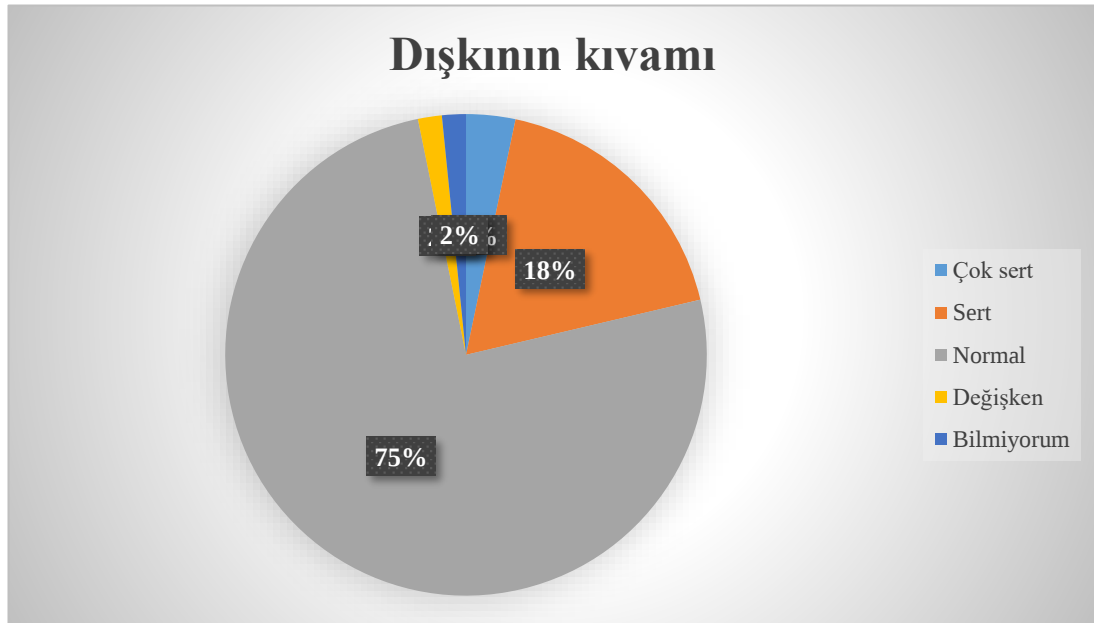
	f	%
Ağrının dışkılamayla ilişkisi yok.	3	15
Dışkılamayla ağrı hissi genellikle azalıyor.	1	5
Dışkılamayla ağrı hissi her zaman azalıyor.	16	80

3.3.2.2. Dışkılamayla İlişkili Bulgular

İnek sütü protein alerjisi ile izlenip remisyona girmiş olan çocukların dışkılama özelliği değerlendirildiğinde son 2 ay içerisinde çocukların %32,8'i günde 2-3 kez, %41'i her gün, %24,6'sı haftada 3-6 kez, %1,6'sı haftada 2 veya daha az dışkı yaptığı görülmüştür (Tablo 20). Bu çocukların %3,3'ü dışkı kıvamını çok sert olarak tarif ederken %18'i sert, %75,4'ü normal kıvamlı, %1,6'sı ise dışkı kıvamının değişken olduğunu belirtmiştir (Şekil 19).

Tablo 20: Çocukların Dışkılama Sıklığının Değerlendirilmesi

Dışkılama sıklığı	f	%
Günde 2-3 kez	20	%32,8
Her gün	25	%41
Haftada 3-6 kez	15	%24,6
Haftada 2 veya daha az	1	%1,6

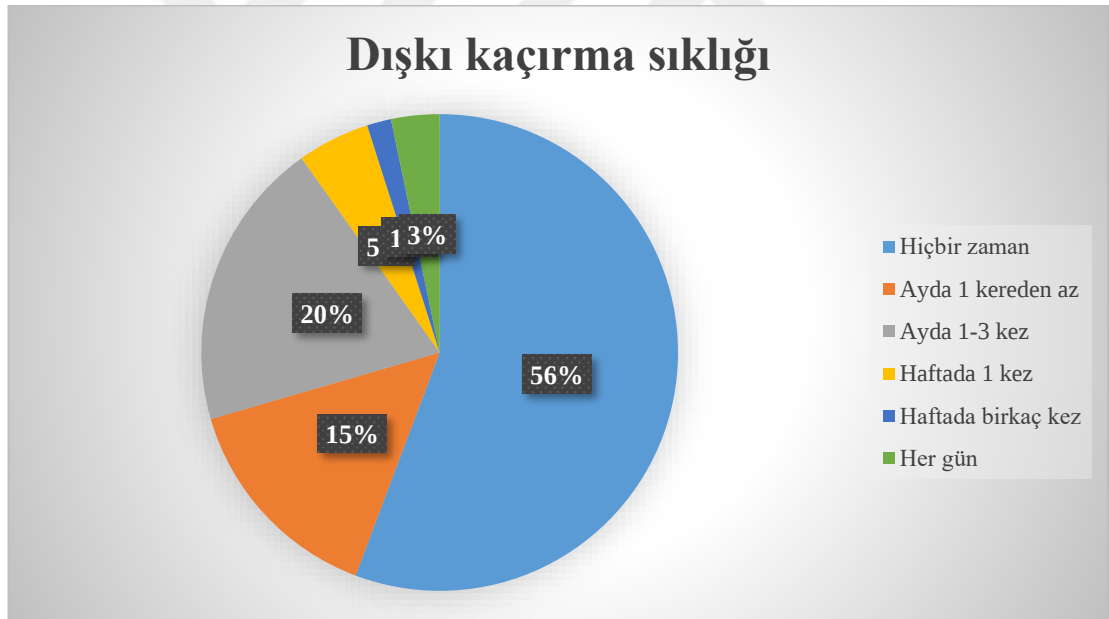


Şekil 19: Çocukların Dışkı Kıvamının Değerlendirilmesi

Bu çocukların %34'ü dışkılama esnasında ağrı tarif etmekte olup yine bu çocukların %16,4'ü bir hekim veya hemşire tarafından muayene edilmiş ve bağırsaklarında çok miktarda gaz olduğu söylenmiştir.

3.3.2.2. Dışkı Kaçırmaya İlişkin Bulgular

Çocukların %55,7'sinin iç çamaşırında hiçbir zaman kaka veya leke görülmezken %14,8'inde ayda 1 kereden az, %19,7'sinde ayda 1-3 kez, %4,9'unda haftada 1 kez, %1,6'sında haftada birkaç kez, %3,3'ünde ise her gün olmak üzere iç çamaşırlarında kaka veya leke bulaşığı görülmüştür (Şekil 20). Bu çocukların cinsiyet dağılımı %48'i erkek %52'si kız şeklindedir. Çocukların %23'üne DMS-IV'e göre enkoprezis tanısı konulmuştur. Bu çocukların cinsiyet dağılımı ise %64'ü erkek, %36'sı kız şeklindedir.

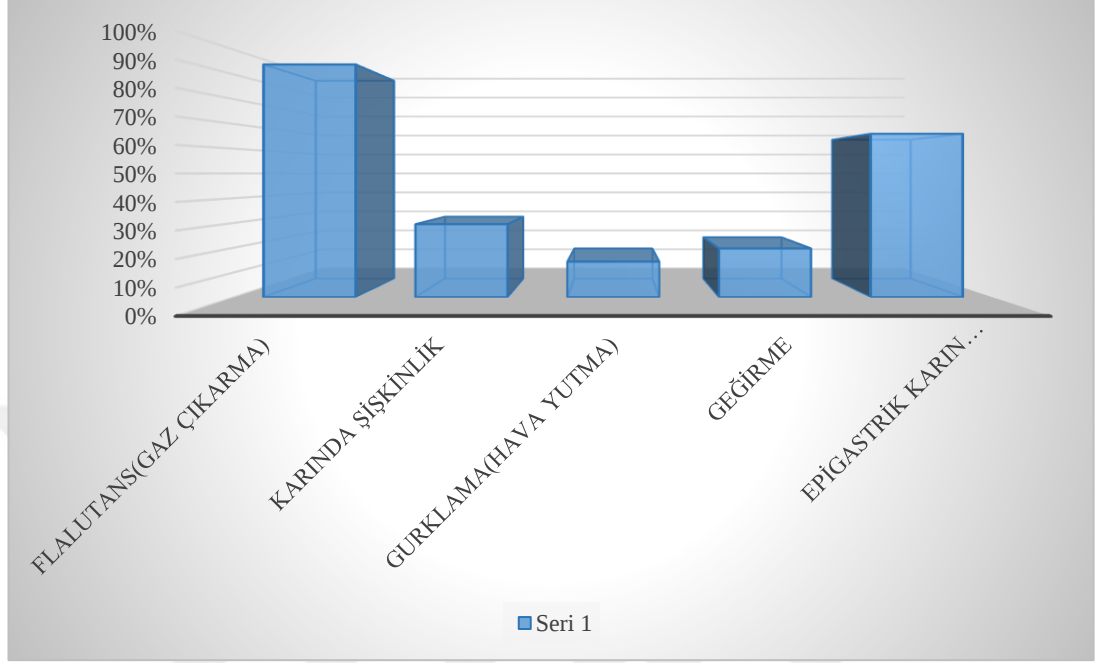


Şekil 20: Çocuklarda Görülen Dışkı Kaçırmaya Sıklığının Değerlendirilmesi

3.3.2.3. Dispeptik Semptomlara İlişkin Bulgular

Çocukların %19,7'sinde istemsiz olarak tekrarlayan geğirme görülürken %94'ünde flütans (gaz çıkarma), %66'sında epigastrik karın ağrısı/rahatsızlık, %29,5'inde karında şişkinlik, %14,4'ünde gurklama (hava yutma) görülmüştür (Şekil

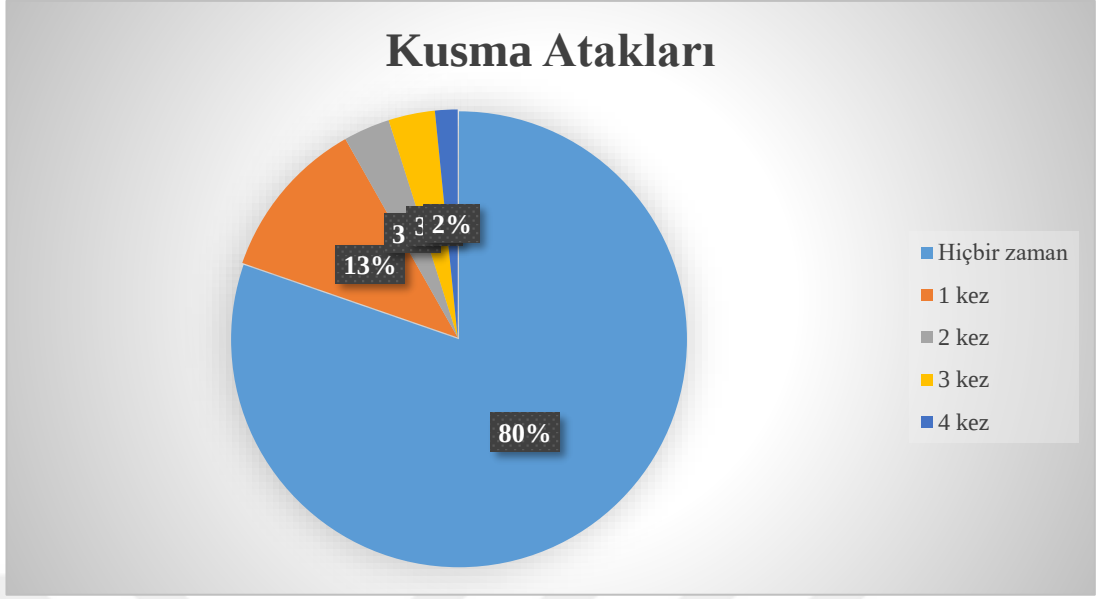
21). Ayrıca değerlendirme ölçeğine göre çocukların %1,6'sında ölçekte olan dispeptik semptomların tamamı saptanmıştır.



Şekil 21: Çocuklarda Görülen Dispeptik Semptomların Dağılımı

3.3.2.4. Kusmayla İlişkili Klinik Bulgular

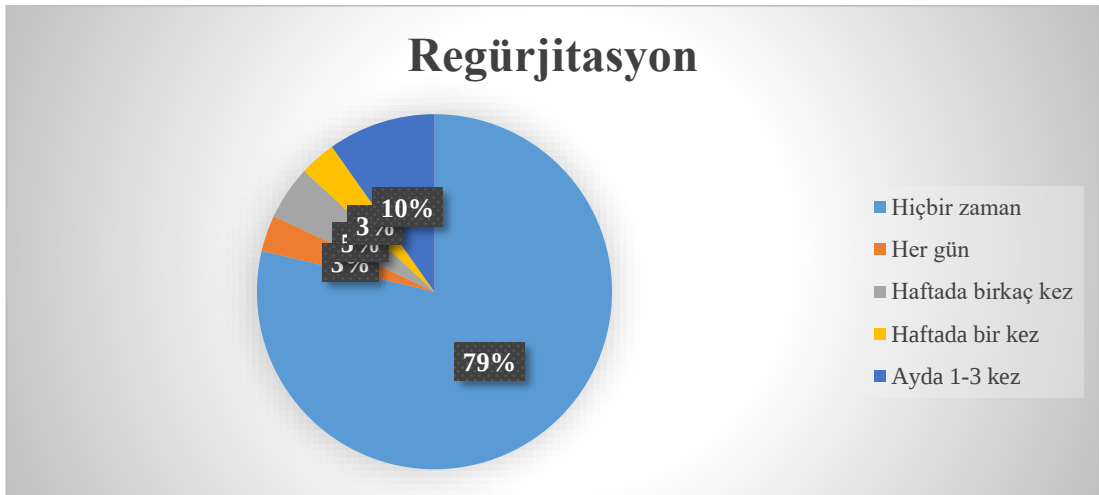
Son bir yıl içinde 2 saatten uzun süren tekrarlayan kusma atakları çocukların %1,6'sında 4 veya daha fazla sayıda görülürken %3,3'ünde 3 defa, %3,3'ünde 2 defa, %11,5'inde 1 defa görülmüş olup %80,3'ünde kusma atakları görülmemiştir (Şekil 22).



Şekil 22. Çocuklarda Görülen Kusma Ataklarının Dağılımı

3.3.2.5. Regürjitasyon ile İlişkili Klinik Bulgular

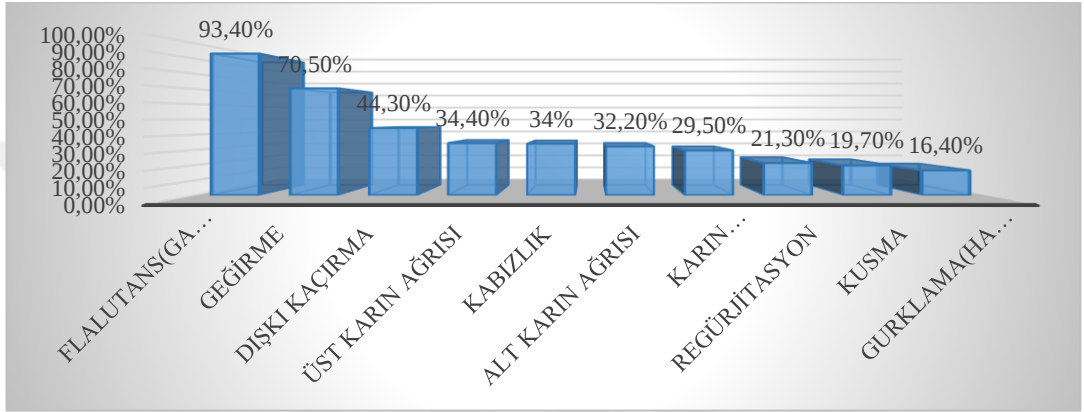
Son 2 ayda çocukların %3,3'ü her gün tekrarlamak üzere yediklerinin ağzına geri geldiğini (regürjitasyon) belirtirken %4,9'u haftada birkaç kez, %3,3'ü haftada bir kez, %9,8'i ayda 1-3 kez yediklerinin ağzına geri geldiğini belirtmiştir. Çocukların %78,7'sinde ise bu durum gözlenmemiştir (Şekil 23).



Şekil 23: Çocuklarda Görülen Regürjitasyon Sıklığının Dağılımı

3.2.3.6. Çocuklarda Görülen Gastrointestinal Yakınmaların Karşılaştırılması

Çocuklarda gastrointestinal yakınmaların sıklığı karşılaştırıldığında %34,4 sıklıkta üst karın ağrısı, %32,2 sıklıkta alt karın ağrısı, %44,3 dışkı kaçırma, %34'ünde kabızlık, %70,5'inde geğirme, %93,4'ünde flalutans (gaz çıkarma), %29,5'inde karın gerginliği, %16,4'ünde gurklama (hava yutma), %19,7'sinde kusma, %21,3'ünde ise regürjitasyon saptanmıştır (Şekil 26).



Şekil 24: Çocuklarda Görülen Yakınmaların Karşılaştırılması

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

TARTIŞMA

Çalışmamızda; hastanemiz Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniğinde inek sütü protein alerjisi tanısı alan, 4-6 yıl süreyle izlenmiş ve inek sütünü tolere edip tüketebilen 61 çocuk gastrointestinal yakınmalar ve fonksiyonel bağırsak hastalıkları açısından incelenmiştir. İnek sütü protein alerjisi tanısı ile izlenmiş ve remisyona girmiş inek sütü tüketen ve tedavi almayan çocukların prospektif olarak Roma III kriterlerine göre gastrointestinal yakınmaları ve çocukların yine bu kriterlere göre irritabl bağırsak sendromu (İBS), fonksiyonel karın ağrısı, fonksiyonel kabızlık, fonksiyonel dispepsi, sıklık kusma sendromu tanısı alıp almadığı araştırılmıştır.

İnek sütü protein alerjisi (İSPA), 3 yaşından küçük bebek ve çocuklarda en sık görülen besin alerjilerindendir. Erken çocukluk çağında görülme sıklığı %2-7,5 arasında değişmektedir (187,188,189). Türkiye’de farklı bölgelerde yapılan çalışmalara göre sıklığı %0,55–1,55 olarak saptanmıştır (190). Yapılan çalışmaların sosyodemografik özellikleri incelendiğinde; 2007 yılında Skripak ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada incelenen 807 hastanın %65’i erkek, %35’i kız olarak saptanmıştır (191). 2013 yılında Hacettepe Çocuk Alerji Kliniğinin yayınladığı çalışmada ise 148 hastanın %73’ü erkek, %27’si kız olarak saptanmıştır (192). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak çocukların %58’i erkek, %42’si kız olarak saptanmıştır. Dünya çapında çocukların %85-90’ında remisyona izlenir ve prognozu iyi seyirlidir (193). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu bulunarak çocukların %98,3’ünün remisyonda olduğu bulunmuştur. Gastrointestinal sistem bulguları ile seyreden İSPA’da daha yüksek oranda remisyona izlenirken yüksek süt spesifik IgE düzeyleri, eşlik eden astım, alerjik rinokonjonktivit ve çoklu besin alerjileri olması durumunda düzelme, daha geç yaşlarda görülebilmektedir (194).

İnek sütü protein alerjisi; hastaların yaklaşık %50-60’ında cilt bulguları, %50-60’ında gastrointestinal sistem bulguları, %20’sinde solunum sistemi bulguları ve %9’unda anafilaksi bulguları ile karşımıza gelebilmektedir (194). 2008 yılında Norveç’te yapılan bir kohort çalışmasında 555 infantın 27’sinde (%4,9) inek sütü alerjisi saptanmış; hastaların %48’inde huzursuzluk, %32’sinde gastrointestinal sistem, %27’sinde solunum sistemi ve %4,5’inde cilt bulguları izlenmiştir (195).

İnek sütü protein alerjisi, diğer besin alerjilerinde olduğu gibi bazen geçici ve iyi huylu olabilse de fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar ile örtüşebilir veya bunlara yatkınlık oluşturabilir. IgE aracılı inek sütü protein alerjisi okul çağına kadar devam edebilir ve diğer atopik hastalıklar için risk faktörü oluşturabilir (188). Bu yüzden remisyonda seyreden hastalar dâhil inek sütü protein alerjisi tanılı hastalar yakın olarak takip edilmelidir.

Fonksiyonel karın ağrıları dâhil olmak üzere fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar dünya çapında tahmini prevalansı %13 olan yaygın bozukluklardır ve bu, belirli bölgelerde toplum nüfusunun %40'ına kadar görülebilir (196,197,198,199,200). Erken yaşamdaki alerjik inflamatuvar tetikleyiciler, özellikle uzun süreliyse ilerleyen dönemde sindirimi olumsuz yönde etkileyebilir. Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar için kriterleri karşılayan semptomlar, "*Post-inflamatuvar Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalıklar*" kavramını destekler. Bugüne kadar yapılan az sayıda epidemiyolojik çalışma, okul öncesi inek sütü protein alerjisi arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Saps ve ark. tarafından yapılan yaşları 4 ile 18 arasında değişen 52 çocuk üzerinde hastane bazlı bir vaka kontrol çalışmasında; bu çocuklar yaşamın ilk yılında inek sütü protein alerjisi tanısı ile izlenmiş, 53 aynı yaştaki sağlıklı kardeşler de kontrol olarak seçilmiştir. 52 çalışma deneğinden 23'ünde (%44,2); 53 kontrol grubunun ise 10'unda (%20,75) karın ağrısı, kabızlık veya ishali içeren gastrointestinal semptomlar bildirmiştir. 52 çocuktan 10'u (%19,2) Roma III kriterlerini karşılamış (7 İBS, 2 fonksiyonel dispepsi, 1 fonksiyonel karın ağrısı), oysa kontrol grubu içinde Roma III kriterlerini karşılayan bir çocuk hasta olmamıştır (201). Bu çalışma, inek sütü protein alerjisi tanısı konulan çocukların tümünde fonksiyonel gastrointestinal hastalık gelişmediği göstermektedir. Bu çalışmalar, inek sütü protein alerjisi ile çocuklukta fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak çocukların %31,1'inde fonksiyonel gastrointestinal hastalık saptanmıştır. Ancak bu konuda yapılan çalışma sayısı oldukça az olması sebebiyle çocuk alerji polikliniklerine başvuran hastalardan anamnez alırken fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar açısından da sorgulanması ve gerektiği durumda çocuk gastroenteroloji konsültasyonu istenmesi hayati önem taşımaktadır.

İBS fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar içinde en büyük payı alır ve dünya çapındaki çalışmaların çoğu, tüm hastaların %4-7'sini oluşturduğunu göstermektedir (202,203,204,205,206,207,208). 2007-2008'de Cerrahpaşa Çocuk Gastroenteroloji Bölümünün yaptığı bir çalışmada kliniğe başvuran 4-18 yaş arası 345 çocuğun %22,6'sında İBS saptanmış olup (209) 2008'de yapılmış olan bir başka çalışmada ise Behçet Uz Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Kliniğine başvuran karın ağrılı 135 hastanın %14'ünde İBS saptanmıştır (210). 2004 yılında Çin'de 6-18 yaş arası çocuklar ve adölesanlarda yapılmış bir çalışmada bölgeler arası farklılık göstermekle birlikte İBS prevalansı %13 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada kızlarda İBS görülme oranının erkeklerden fazla olduğu ve yaşlar arasında İBS görülme açısından anlamlı fark olmadığı da bulunmuştur (211). Bizim çalışmamızda ise İBS insidansı %4,9, kız cinsiyet oranı %33 olarak saptanmış literatür ile uyumsuz bulunmuştur. Bu da inek sütü protein alerjisi tanımlı hastalardaki İBS insidansının genel topluma göre daha az olduğunu göstermektedir. Literatürde hastalarda karın ağrısı ve dışkılama düzeninde bozulma İBS tanımlı hastalarda en sık görülen semptomlardır. Bizim çalışmamızda ise çocukların tamamında karın ağrısı ve dışkı kaçırmaya saptanmış; gurklama ve flütans çocukların %66'sında gözlenmiş; %33'ünde ise karında gerginlik, ağrılı dışkılama, kusma ve regürjitasyon saptanmış olup literatürle uyumlu bulunmuştur.

Gıda alerjilerinin İBS'deki olası rolüne ilişkin uzun süredir çalışmalar yapılmaktadır ancak veriler bu düşüncüyü desteklemekte sınırlıdır. Bununla birlikte fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıklarına sahip bireyler, hastalarda nedensel bir ilişki olmaksızın alerji veya aşırı duyarlılığa sahip olabilir (212). Diyetle geleneksel olarak patogeneizde nispeten küçük bir rol verilmiş olsa da İBS tanımlı hastaların %50'sinde, doğrudan veya ertelenmiş bir gıda reaksiyonu rol almaktadır (213,214,215). Bununla birlikte inek sütü içermeyen bir diyet, yalnızca bunlarla sınırlı olmayan semptomları iyileştirebilir. 2004 yılında, Kokkonen ve ark., Finlandiya'da yaptığı bir çalışmada 10-11 yaş arası İBS ve fonksiyonel karın ağrısı tanımlı hastaların %14'ünde inek sütü protein alerjisi veya laktoz intoleransı bulunmuştur (216). 2011 yılında Gijbers ve ark. fonksiyonel karın ağrısı tanımlı 4-16 yaş arası 220 çocuk üzerinde bir çalışma yürütmüş ve çocukların %20'sinin gıda intoleransları bildirilmiş ancak bunların yalnızca %2,3'ünde doğrulanmış bir gıda alerjisi saptanmıştır (217).

Yine Tayvan'da yaş aralığı 7-18 olan 11.242 çocuk üzerinde yürütülen epidemiyolojik bir çalışma İBS ile erken alerjik durum arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş, İBS'nin gıda alerjisi ile arasında bir ilişkinin varlığını doğrulamıştır (218). Bizim çalışmamızda da yukarıda belirtildiği gibi literatür ile uyumlu bulunarak inek sütü protein alerjisi tanılı çocukların %4,9'unda İBS saptanmıştır. Petitpierre ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 24 İBS'li hastanın %46'sında (219), 1992'de Stefanini'nin yaptığı bir çalışmada 101 diyare predominant İBS'li hastanın 74'ünde (%73) (220), 1999'da Dainese'nin yaptığı bir çalışmada 128 İBS'li hastanın 67'sinde (%52,3) (221), Bentley ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 27 İBS'li hastanın 3'ünde prick testi pozitif (222) saptanmıştır. Brezilya'da yapılan bir çalışmada İBS, fonksiyonel dispepsi ve normal kolonik fonksiyonu olan 3 grup arasındaki deri prick testlerinin karşılaştırılmasında İBS'li hastaların grubunda anlamlı ölçüde yüksek pozitiflik saptanmıştır (223). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu bulunarak İBS tanısı alan çocukların DPT sonuçlarının %66'sı, fonksiyonel dispepsi tanısı alan çocukların DPT sonuçlarının %77,7'si pozitif (≥ 3 mm) bulunmuştur. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve İBS'de; nötrofil ve eozinofiller üzerine G. Kristianson ve ark. mukozal yama tekniği adı verilen bir yöntemle 19 aktif ülseratif kolit (ÜK), 8 inaktif ülseratif kolit, 13 İBS, 13 inaktif çölyak hastası, 12 kollajenöz kolit hastası ve 16 sağlıklı bireyden rektal mukozal örnekleme yapmışlar ve nötrofil, eozinofil hücrelerine ait medyatörlerin kantitatif ölçümlerini yapmışlardır. Sonuç olarak tüm gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak bu medyatörlerde artış saptanmıştır (224). Bizim çalışmamızda ise literatür ile uyumlu bulunarak İBS tanılı çocukların %33'ünde eozinofil değeri referans aralığının üzerinde bulunmuştur. Yukarıda belirtildiği gibi bu konuda yapılan çalışma sayısı az olmakla birlikte yapılacak olan çalışmaların inek sütü protein alerjisi ile İBS arasındaki ilişkiyi daha da aydınlatacağını ve bu çalışmaların da inek sütü protein alerjisinin prognozunu etkileyeceğini düşünüyoruz.

Grazioli et al, yaş ortalaması 4 olan çocuklar üzerinde yaptığı bir çalışmada ise bu hastaların %70'inde İBS semptomları bildirdiğini göstermiştir (225). Bu çocukların %17'sinde gıda alerjisi saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise literatür ile uyumlu olarak çocukların %34'ünde İBS semptomları saptanmıştır. Bu veriler, bir gıda alerjisinin fonksiyonel karın ağrısı/İBS ile bağlantılı olarak mevcut olabildiğini ancak bu durumun tek neden olmayacağını göstermektedir. İBS semptomları gösteren

hastalar, organik sebeplerin dışlanması amacıyla bir hekim tarafından mutlaka değerlendirilmelidir.

İnek sütü protein alerjisi ilk olarak 1978'de kabızlığın bir nedeni olarak öne sürülmüştür (226). Kabızlık ile besin alerjisi arasında ilişki; dismotilite ve eozinofilik infiltrasyon ile rektal duvarın iltihaplanmasının neden olduğu mukus bileşimindeki değişikliklerden ve artan istirahat anal sfinkter tonusundan kaynaklanmaktadır. Eozinofilik özofajitte gözlemlenen dismotilite fenomeninin bir benzeri olduğu düşünülmektedir. 1995 yılında Iacono ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada kabızlığı olan 27 çocuğun 21'inde (%78) inek sütü protein alerjisi saptanmıştır. Ayrıca 21 çocuğun 15'inde (%71) laboratuvar bulgularında pozitiflik saptanmıştır (227). 2010 yılında JC Kieft ve ark. yaptığı besin alerjisi ve kabızlık arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlayan 0-1 yaş arası çocukları içeren prospektif bir kohort çalışması olan Generation R Study, yaşamın ilk yılında inek sütü protein alerjisi öyküsünün önemli ölçüde çocuklukta fonksiyonel kabızlık ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (228). Bizim çalışmamızda ise çocukların %13'ü fonksiyonel kabızlık tanısı almış olup bu çocukların %37,5'inde laboratuvar bulgularında pozitiflik saptanmış ve bu sonuçlar literatür ile uyumlu bulunmuştur. Pediatrik yaş grubunda fonksiyonel kabızlığın insidansının %3 civarında olduğunu göz önünde bulundurursak fonksiyonel kabızlığın inek sütü protein alerjisi tanılı hastalarda daha yaygın olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca çocuklarda kabızlıkla ilgili semptomların sıklığı %0,7 ile %29,6 arasında değişmekte olup (229,230,231) bizim çalışmamızda çocukların %34'ünün kabızlık ile ilgili yakınmaları mevcuttur. Bu da literatür ile benzerlik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, diğer yazarlar tarafından farklı yanıt oranları tanımlanmış olmasına rağmen kabızlık ve gıda alerjisi arasındaki nedensel ilişki evrensel olarak kabul edilmemektedir (188,232-239). Bununla birlikte patofizyolojik çalışmalar inek sütü protein alerjisi ve kabızlık arasındaki ilişki için hâlâ devam etmektedir (240,241). Fonksiyonel kabızlık tanısı alan, şikâyetleri tekrarlayan olguların besin alerjisi açısından tekrar sorgulanması ve gerekirse çocuk alerji konsültasyonu istenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Fonksiyonel karın ağrısı tanılı hastaların çoğunda yemek yedikten sonra semptomlar gelişir, bu da şu düşüncüyü güçlendirir: Bazı gıdalar semptomlarını tetikler. İnek sütü protein alerjisi genellikle birden fazla organ belirtisi gösterir ve

özellikle diğer alerjik özellikler ortaya çıktığında kalıcı fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar da düşünülebilir. Fonksiyonel karın ağrıları, gıda alerjileri ve besin intoleransı (örneğin, laktoz intoleransı) durumlarında da ortaya çıkabilir. Bu semptomlar mide bulantısı, karın ağrısı, karın krampları, şişkinlik ve ishali içerir. Fonksiyonel karın ağrısı, çocukluk çağında %55-96 arasında görülmekte olup bizim çalışmamızda literatür ile uyumsuz olarak %4,9 sıklığında saptanmıştır. Fonksiyonel karın ağrısının birden fazla nedeni olabileceği gibi kronik karın ağrıları içinde de önemli bir yer tutmaktadır. Vatansever ve ark. yaptığı bir çalışmaya göre (242) kronik karın ağrısı olgularının %32,5'ini fonksiyonel karın ağrıları oluşturmaktadır. Yasemin ve ark. yaptığı çalışmada ise (243) genel pediatri polikliniklerine karın ağrısı nedeniyle başvuran hastaların %41,2'sine fonksiyonel karın ağrısı tanısı konulmaktadır. Bizim çalışmamızda ise literatür ile uyumlu olarak karın ağrısı yakınması olan çocukların %11'ine fonksiyonel karın ağrısı tanısı konulmuştur. Fonksiyonel karın ağrı tanılı 200 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada, hastaların laboratuvar parametreleri hastaların %38'inde pozitif olarak saptanmıştır (244). Bizim çalışmamızda ise literatür ile uyumlu bulunarak çocukların %66'sında laboratuvar bulguları pozitif saptanmıştır. M. Ayşin ve ark. (245) karın ağrısı olan 250 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada ise hastaların %20,4'ünde üst karın, %12,4'ünde ise alt karın ağrısı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise çocukların %19'unda alt karın, %23'ünde ise üst karın ağrısı saptanmış olup literatür ile uyumlu bulunmuştur. Hastadan alınacak ayrıntılı bir öykü ve iyi bir sistemik fizik muayene ile fonksiyonel karın ağrısı tanısı koymanın mümkün olmakta ve bu hastalar remisyona girmediği durumda hastaların alerji parametrelerine bakmakta fayda olduğunu düşünüyoruz.

Enkopresis en çok 4-7 yaş arasında görülmektedir. Enkoprezis sıklıkla fonksiyonel fekalretansiyon sonucu gelişen kabızlığa eşlik eder (246). Çocuklarda enkoprezis sıklığının %1-3 arasında değişmekte olup ülkemizde bu oran %4 olarak saptanmıştır (247,248). Ege Üniversitesinde fonksiyonel kabızlık tanısı ile izlenen 276 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %15,5'inde enkoprezis saptanmıştır (249). Yaşar ve ark. yaptığı bir başka çalışmada fonksiyonel kabızlık tanısı ile izlenen 269 hastanın %16'sında enkoprezis saptanmıştır (250). Şanlıay ve ark. yaptığı bir çalışmada kabızlık ile izlenen 100 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada olguların %7'sinde enkoprezis saptanmıştır (251). Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise,

çocuklarda enkoprezis sıklığı %0,43 olarak bulunmuştur (252). Erkeklerde kızlara göre üç kat daha sık görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise literatür ile uyumlu olarak çocukların %23'üne enkoprezis tanısı konulmuş olup çocukların %64'ü erkek, %36'sı kız olarak saptanmıştır. Başta çocuk gastroenteroloji poliklinikleri olmak üzere genel pediatri polikliniklerinde hastalardan anamnez almanın önemini buradan çıkartabiliriz. Enkoprezis tanısı alan hastalarda altta yatan bir neden bulunamadığı durumlarda hastaları çocuk ergen ve ruh sağlığı birimine yönlendirmenin yararlı olacaktır.

Sıklık kusma sendromu (SKS) okul öncesi ya da okul çağındaki çocuklarda görülen organik bir neden olmaksızın ani başlayan, 2-4 haftada bir tekrarlayan, saatlerce ya da günlerce süren, çoğu kez kendiliğinden düzelen, bazen dehidratasyona neden olacak kadar şiddetli kusma atakları olarak tanımlanmaktadır. Ataklar arasında hasta tamamen normaldir (161). Sıklık kusma sendromunun genel toplumdaki insidansı %2 civarındadır (253). Sıklık kusma sendromu ile besin alerjisi arasındaki ilişki net olarak aydınlatılamamıştır. Literatürde S. Lucarelli ve ark. 2000 yılında yaptığı bir çalışmada SKS tanısı alan hastalar retrospektif olarak incelenmiş ve bu hastaların %87,5'inde inek sütü protein alerjisi saptanmıştır (254). Bizim çalışmamızda ise çocukların %19,7'sinde kusma saptanmış olup çocukların %1,6'sı sıklık kusma sendromu tanısı almıştır. Literatür ile uyumlu bulunmuştur. Yapılan çalışmalar ve kendi çalışmamızı göz önünde bulundurularak inek sütü protein alerjisinin sıklık kusma sendromu gelişiminde risk faktörü olduğunu söyleyebiliriz. Tekrarlayan kusma atakları olan çocuklarda ayrıntılı öykü alınmalı, organik sebepler dışlandıktan sonra ayırıcı tanıda sıklık kusma sendromu akılda tutulmalıdır.

Roma kriterlerine göre tanımlanan fonksiyonel dispepsi, dolgunluk, erken doyma, şişkinlik, geğirme, bulantı, öğürme veya kusma ile ilişkili olarak üst karın bölgesinde ağrı veya rahatsızlığı ifade eder (255). Bozulmuş gastrik miyoelektrik aktivite, fonksiyonel dispepsi yaşayan hastalarda sık görülen bir bulgudur ve bu disritmilerde bir takım farklı mekanizmalar olması muhtemeldir (256). Atopik fonksiyonel dispepsili hastalarda, semptomların oluşumunda gıda proteinlerine karşı alerjik reaksiyonların neden olabileceği öne sürülmüştür (257). Fonksiyonel dispepsi insidansı ABD'de %19, Doğu Afrika'da %62, Japonya'da %35-42, Türkiye'de ise %20-30 arasında değişmektedir. Literatürde 2008 yılında Schäppi ve ark. yaptığı bir çalışmada 10 atopik ve 6 atopik olmayan çocukta (2-12 yaş arası) eozinofilik özofajitte

gibi beraberlik gösterebilmektedir. Bu konuda ilk çalışma 2010 yılında yapılmıştır. 2010 yılında Selçuk Üniversitesinde fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların birlikteliği üzerine yapılan bir çalışmada (261), Roma III kriterlerine göre 286 hastada fonksiyonel gastrointestinal hastalıkları sorgulanmış ve tüm hastalıkların birlikteliğinin prevalansı %0,7 bulunmuştur. Aynı çalışmada fonksiyonel dispepsi ile İBS'nin birlikteliği %4,9 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise tanı konulan çocukların %26'sında birden fazla fonksiyonel gastrointestinal hastalık gözlenmiştir. İBS tanılı çocukların %66'sında fonksiyonel dispepsi, %33'ünde ise fonksiyonel karın ağrısı gözlenmiştir. Fonksiyonel dispepsi tanılı çocukların %22'sinde İBS, %11'inde ise fonksiyonel karın ağrısı mevcuttur. Fonksiyonel karın ağrısı tanılı çocukların %33'ünde fonksiyonel dispepsi, diğer %33'ünde ise İBS saptanmıştır. Ayrıca fonksiyonel kabızlık tanılı çocukların %12,5'inde sıklık kusma sendromu saptanmıştır. Bu sonuçlara dayanarak İBS ile fonksiyonel karın ağrısının; fonksiyonel dispepsi ile fonksiyonel karın ağrısının, sıklık kusma sendromu ve fonksiyonel kabızlığın birlikteliklerinin %5,2 olduğu anlaşılmaktadır. İBS ile fonksiyonel dispepsinin birlikteliğinin ise %10,5 olduğunu söyleyebiliriz. Bizim çalışmamız literatür ile uyumlu bulunmuştur fakat fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların birlikteliği üzerine yapılan çalışma sayısı az olup bu konuda daha fazla çalışma yapılma gereksinimi mevcuttur. Yeni bilgiler doğrultusunda, hastalıkların tanı kriterlerinde güncelleme yapılabilir. Genel pediatri ve yan dal polikliniklerinde (Çocuk gastroenteroloji başta olmak üzere) hastalardan daha detaylı anamnez alınması gerektiğini söyleyebiliriz.

Sonuç olarak çalışmamızda; çocuklarımızın %31,1'ine fonksiyonel gastrointestinal hastalık tanısı konulmuştur. Bu hastalık grupları içinde en büyük payı fonksiyonel dispepsi, ardından irritabl bağırsak sendromu almıştır. Saptadığımız fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların insidansı ve diğer gastrointestinal semptomlar literatür ile kıyaslandığında genel olarak toplumla benzerlik gösterdiği ancak yapılan çalışmalar ve bizim çalışmamızın neticesinde inek sütü protein alerjisinin bu hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğunu söyleyebiliriz. Ancak inek sütü protein alerjisinin için bir risk faktörü olarak rolünü destekleyen veriler, hem yukarıda belirttiğimiz üzere yapılan çalışmaların hem de fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların insidansının sınırlı olmasından dolayı bu konuda daha fazla çalışma

yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu çalışma ülkemizde ilk kez yapılmış olup literatürde de sınırlı sayıda emsal gösterilebilecek çalışma mevcuttur. Sonuç olarak, çocuk alerji polikliniklerinde besin alerjisi tanısıyla takip edilen hastalarda gastrointestinal semptomların sorgulanmasının uzun dönemde başta tıbbi olmak üzere birçok açıdan önemli bir kazanç sağlayacağına inanıyoruz.



SONUÇ

1. Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Nevvar Salih İşgören Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı Kliniğinde 2015-2017 yılları arasında inek sütü protein alerjisi tanısıyla izlenen ve 4-10 yaş aralığında olan 61 çocuk dâhil edildi.
2. İnek sütü protein alerjisi tanısı ile izlenmiş ve remisyona girmiş inek sütü tüketen ve tedavi almayan çocukların prospektif olarak Roma III kriterlerine göre gastrointestinal yakınmaları ve çocukların yine bu kriterlere göre irritabl bağırsak sendromu (İBS), fonksiyonel karın ağrısı, fonksiyonel kabızlık, fonksiyonel dispepsi, sıklık kusma sendromu tanısı alıp almadığı araştırıldı.
3. Çocukların 35'i (%57,4) erkek, 24'ü (%42,6) kız olarak saptandı ve çocukların mevcut yaşlarının ortalaması $5,9 \pm 1,3$ yıl idi.
4. İnek sütü protein alerjisi tanılı çocukların %98,9'unun remisyonda olduğu saptandı.
5. Çalışmamızda 61 çocuğun 19'unda (%31,1) fonksiyonel gastrointestinal hastalık saptanmıştır.
6. Çocukların %4,9'unda İBS saptanmış olup İBS tanısı alan çocukların %33'ü kız, %66'sı erkek olarak belirlenmiştir.
7. İBS tanılı çocukların tamamında (%100) karın ağrısı ve dışkı kaçırma saptanmış; gurklama ve flalutans çocukların %66'sında gözlenmiş; %33'ünde ise karında gerginlik, ağrılı dışkılama, kusma ve regürjitasyon saptanmıştır.
8. İBS tanısı alan çocukların DPT sonuçlarının %66'sı, fonksiyonel dispepsi tanısı alan çocukların DPT sonuçlarının %77,7'si pozitif (≥ 3 mm) bulunmuştur. İBS tanılı çocukların %33'ünde eozinofil değeri referans aralığının üzerinde bulunmuştur (Referans aralıkları: Total IgE için >87 IU/mL, eozinofil yüzdesi için >6 , DPT için ≥ 3 mm).
9. Çalışmaya katılan çocukların %34'ünde İBS semptomları saptanmıştır.
10. İnek sütü protein alerjisi tanılı çocukların %13'ü fonksiyonel kabızlık tanısı almış olup bu çocukların %37,5'inde laboratuvar bulgularında

pozitiflik saptanmıştır (Laboratuvar bulguları: Total IgE, eozinofil yüzdesi, Deri Prick Test).

11. Çalışmaya katılan çocukların %34'ünün kabızlık ile ilgili yakınmaları mevcuttur.
12. Fonksiyonel karın ağrısı, çalışmaya katılan 61 çocuğun 3'ünde (%4,9) saptanmıştır.
13. Çalışmamızda, karın ağrısı yakınması olan çocukların %11'ine fonksiyonel karın ağrısı tanısı konulmuştur.
14. Fonksiyonel karın ağrısı tanısı alan çocukların%66'sında laboratuvar bulguları pozitif saptanmıştır.
15. Karın ağrısı yakınması olan çocukların %19'unda alt karın, %23'ünde ise üst karın ağrısı saptanmıştır.
16. Çalışmaya katılan 61 çocuk hastanın 14'üne (%23) enkoprezis tanısı konulmuş olup çocukların 9'u (%64) erkek, 5'i (%36) kız olarak saptanmıştır.
17. Çalışmaya katılan çocukların 12'sinde (%19,7) kusma saptanmış olup çocukların 1 tanesi (%1,6) sıklık kusma sendromu tanısı almıştır.
18. Çocukların 9 tanesinde (%14,7) fonksiyonel dispepsi tanısı mevcuttur. Çocukların 3 tanesinde ise (%4,9) ankette bulunan dispeptik semptomların tamamı eşlik etmektedir. Çalışmamıza göre fonksiyonel dispepsi, fonksiyonel gastrointestinal hastalık grubu içerisinde en büyük payı almıştır.
19. Fonksiyonel gastrointestinal hastalık tanısı konulan çocukların 5 tanesinde (%26), birden fazla fonksiyonel gastrointestinal hastalık gözlenmiştir.

KAYNAKÇA

1. Lovell RM, and Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatology 2012; 10:712-21.
2. Begtrup LM, Engsbro AL, Kjeldsen J, et al: A positive diagnostic strategy is non inferior to a strategy of exclusion for patients with irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11:956-62.
3. Pimentel M., Hwang L., Melmed G.Y., et al. Ewclinical method for distinguishing D-IBS from other gastrointestinal conditions causing diarrhea: The LA/IBS diagnostic strategy. DigDisSci 2010; 55: pp. 145-9.
4. Palsson O.S., Baggish J., and Whitehead W.E. Episodic nature of symptoms in irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2014; 109:1450- 60.
5. Vandvik P.O., Wilhelmsen I., Ihlebaek C., et al. Comorbidity of irritable bowel syndrome in general practice: a striking feature with clinical implications. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20:1195-203.
6. Patel P., Bercik P., Morgan D. G., et al. Prevalence of organic disease at colonoscopy in patients with symptoms compatible with irritable bowel syndrome: cross-sectional survey. Scand J Gastroenterol 2015; 50:816- 23.
7. M. KAYA, H. KAÇMAZ *Roma IV Kriterlerine Göre Fonksiyonel Barsak Hastalıklarının Yeniden Değerlendirilmesi güncel gastroenteroloji* 20/4
8. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(6 Suppl):S1-58.
9. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(5):832-6.
10. Wilson, L., (2010). Food Sensitivities or Intolerance, The Center for Development
11. Keet C, Wood R. Food allergy in children: Prevalence, natural history, and monitoring for resolution (Internet). 2021 Jan. Erişim Adresi: <https://www.uptodate.com/contents/food-allergy-in-children-prevalence-natural-history-and-monitoring-for-resolution>.

12. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 116-125.
13. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):638-46.
14. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Aksoy A, Baki A, Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9 year old urban school children in the Eastern Black Sea Region of Turkey. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1027-1035.
15. Gelincik A, Büyüköztürk S, Gül H, Işık E, Işsever H, Özşeker F, et al. Confirmed prevalence of food allergy and non-allergic food hypersensitivity in a Mediterranean population. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1333-1341.
16. Kırşacıoğlu CT, Özden A. Besin alerjileri. *Güncel Gastroenteroloji* 2006; 10:148-159.
17. Allen KJ, Koplin JJ. The epidemiology of IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012; 32: 35-50.
18. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-819.
19. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among U.S. children: trends in prevalence and hospitalizations. *NCHS Data Brief* 2008; 10: 1-8.
20. Cengizlier R. Besin alerjilerinin dünyada ve Türkiye’de sıklığı ne kadardır? Etkileyen faktörler nelerdir? Güler N (editor). *Çocuklarda Besin Alerjileri*. İstanbul: Selen Yayıncılık, 2017: 7-15.
21. Chin S, Vickery BP. Pathogenesis of food allergy in the pediatric patient. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12: 621-629.
22. Wells HG, Osborne TB. The biological reactions of the vegetable proteins I. anaphylaxis. *J Infect Dis* 1911; 8: 66–124.
23. Bozdoğan G, Bingöl G. Oral tolerans nedir? Güler N (editor). *Çocuklarda Besin Alerjileri*. İstanbul: Selen Yayıncılık, 2017: 39-45.
24. Rezende RM, Weiner HL. History and mechanisms of oral tolerance. *Semin Immunol* 2017; 30: 3-11.
25. Harrison OJ, Powrie FM. Regulatory T cells and immunetolerance in the intestine. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013; 5: a018341.

26. 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: 47-55.
27. Zeiger RS, Friedman NJ. The relationship of breastfeeding to the development of atopic disorders. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2006; 57: 93-105.
28. Mısırlıoğlu ED, Bostancı İ. Besin Alerjisi, *Turkish J Pediatr Dis* 2013; 4: 206-213..
29. Berin MC, Sampson HA. Mucosal immunology of food allergy. *Curr Biol* 2013 ; 23: 389-400.
30. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 799–809.
31. Altıntaş DU. Besin Alerjileri, Temel Pediatri (Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A, Boduroğlu K.), Güneş Tıp Kitabevleri. 2020; 2: 2558-2562
32. Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:3-20.
33. Björkstén B. Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 249-253.
34. Suaini NHA, Wang Y, Soriano VX, Martino DJ, Allen KJ, Ellis JA, et al. Genetic determinants of paediatric food allergy: a systematic review. *Allergy* 2019; 74: 1631-1648.
35. Baysal, A. (2002). Beslenme. 18. Baskı, Hatiboğlu Yayınevi, Ankara, Türkiye: pp. 22-28 Baysal, A., Aksoy, M., Besler, H. T., Bozkurt, N., vd. (2008). Diyet El Kitabı. 8. Baskı, Hatipoğlu Yayınevi, Ankara, Türkiye: pp. 445-453.
36. Leonard, S. A., Sampson, H. A., Sicherer, S. H., Noone, S., Moshier, E. L., Godbold, J., & Nowak-Węgrzyn, A. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012;130(2): 473–480.e1
37. Thompson, T., Kane, RR., Hager, MS. (2006). Food allergen labeling and consumer protection act of 2004 in effect. *Journal of the American Dietetic Association*, 106(11): 1742-1744.
38. Shriver, SK., Yang, WW. (2011). Thermal and nonthermal methods for food allergen control. *Food Engineering Reviews*, 3: 26-43.

39. Bonds, RS., Midoro-Horiuti, T. & Goldblum, R. (2008). A structural basis for food allergy: the role of cross-reactivity. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 8, 82-86.
40. Buttriss, J. (2008). Adverse reactions to food: The report of a British nutrition foundation task force. In; *Common Food Allergies*. British Nutrition Foundation; pp. 256
41. García, BE., Lizaso, MT. (2011). Cross-reactivity Syndromes in Food Allergy. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 21(3): 162-170.
42. Atasever, M. (2003). Spor ve Beslenme. 1. Baskı, Milli Eğitim Bakanlığı Ders Kitapları Dizisi, Ankara, Türkiye: pp. 63-64.
43. El-Agamy, EI. (2007). The challenge of cow milk protein allergy. *Small Ruminant Research*, 68(1-2): 64-72.
44. Özturan, K., Atasever, M. (2018). Süt ve ürünlerinde mineral maddeler ve ağır metaller. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 13(2), 229-241.
45. Tekinşen, OC., Atasever, M., Keleş, A., Tekinşen, KK. (2002). Süt, yoğurt, tereyağı, peynir: üretim ve kontrol. 1. Baskı, Selçuk Üniversitesi Yayınları, Konya, Türkiye; pp. 7-32
46. Cavagni, G., Plebani, A., Restani, A., Marini, S., et all. (1994). Allergy to cow's milk proteins in childhood: the authors personal experience and new diagnostic and therapeutic proposals, *La Pediatria medica e chirurgica: Medical and surgical pediatrics*. 16(5), 413-419.
47. Gjesing, B., Østerballe, O., Schwartz, B., Wahn, U., et all. (1986). Allergen-specific IgE antibodies against antigenic components in cow milk and milk substitutes. *Allergy*, 41(1): 51-56.
48. Rangel, AHDN., Sales, DC., Urbano, SA., Júnior, JGBG., et all. (2016). Lactose intolerance and cow's milk protein allergy. *Food Science and Technology*, 36(2): 179-187.
49. Sampson, HA. (1999). Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 103(5-1): 717-728.
50. Mathew, P., Pflughar, JL. (2020). Egg allergy. *Stat Pearls* (Internet, NCBI Bookshelf).

51. Nwaru, BL., Hickstein, L., Panesar, SS., Muraro, A., et al. (2013). The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 69(1): 62-75.
52. Lever, R., Mac Donald, C., Waugh, P., Aitchison, T. (1998). Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatric Allergy and immunology*, 9(1): 13-19.
53. Palmer, DJ., Metcalfe, J., Makrides, M., Gold, MS., et al. (2013). Early regular egg exposure in infants with eczema: a randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132: 387-392.
54. Fu, L., Wang, C., Zhu, Y., Wang, Y. (2019). Sea food allergy: Occurrence, mechanisms and measures. *Trends in Food Science&Technology*, 88: 80-92.
55. Kobayashi, Y., Kuriyama, T., Nakagawara, R., Aihara, M., et al. (2016). Allergy to fish collagen: Thermostability of collagen and IgE reactivity of patients sera with extracts of 11 species of bony and cartilaginous fish. *Allergology International*, 65(4): 450-458.
56. Sharp, MF., Lopata, AL. (2014). Fish allergy: in review. *Clinical reviews in allergy&immunology*, 46(3): 258-271.
57. Moonesinghe, H., Mackenzie, H., Venter, C., Kilburn, S., et al. (2016). Prevalence of fish and Shell fish allergy: a systematic review. *Annals of Allergy, Asthma&Immunology*. 117(3): 264-272.
58. Ricci, G., Andreozzi, L., Cipriani, F., Giannetti, A., et al. (2019). Wheat allergy in children: a comprehensive update. *Medicina*, 55(7): 400-408.
59. Cardoso-Silva, D., Delbue, D., Itzlinger, A., Moerkens, R., et al. (2019). Intestinal barrier function in gluten-related disorders. *Nutrients*, 11(10), 23-25.
60. Srisuwatchari, W., Piboonpocanun, S., Wangthan, U., Jirapongsananuruk, O., et al. (2020). Clinical and in vitro cross-reactivity of cereal grains in children with IgE-mediated wheat allergy. *Allergologia et immunopathologia*, 48(6): 589-596.
61. Çakır, Ö., Uçarlı, C., Tarhan, Ç., Pekmez, M., et al. 2019. Nutritional and health benefits of legumes and their distinctive genomic properties. *Food Science and Technology*, 39(1): 1-12.

62. Cabanillas, B., Jappe, U. & Novak, N. (2018). Allergy to peanut, soybean, and other legumes: recent advances in allergen characterization, stability to processing and IgE cross-reactivity. *Molecular nutrition&food research*, 62(1), 4-29
63. Verma, AK., Kumar, S., Das, M., Dwivedi, PD. (2013). A comprehensive review of legume allergy. *Clinical reviews in allergy&immunology*, 45(1): 30-46.
64. Riascos, JJ., Weissinger, AK., Weissinger, SM., Burks, AW. (2010). Hypoallergenic legume crops and food allergy: factors affecting feasibility and risk. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58(1): 20-27
65. Savage J, Johns CB. Food allergy: Epidemiology and natural history. *Immunol. Allergy Clin N Am*. 2015;35(1):45–59.
66. 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. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1119-28.
67. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS. Prevelence of common food allergies in Europe. *Allergy*. 2014;69(1):62-75.
68. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiologist, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):291- 307.
69. 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. *Nutr Res*. 2011;31(1):61-75.
70. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, vonBerg A, Beyer K, et al. Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:1–125.
71. Wal JM. Bovine milk allergenicity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93(5):2-11.
72. Roth-Walter F, Berin MC, Arnaboldi P, Escalante CR, Dahan S, Rauch J, et al. Pasteurization of milk proteins promotes allergic sensitization by enhancing uptake through Peyer's patches. *Allergy*. 2008;63(7):882–90.
73. Allergen Nomenclature WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee. Erişim adresi: <http://www.allergen.org/index.php>

74. Vila L, Beyer K, Järvinen KM, Chatchatee P, Bardina L, Sampson HA. Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31(10):1599- 606.
75. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Businco L. Allergenicity of goats milk in children with cows milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(6):1191–94.
76. 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.
77. Baretta B, Conti A, Fiocchi A, Gaiaschi A, Galli CL. Antigenic determinant of bovine serum albumin. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;126(3):188-95.
78. Giovanni Passalacqua, Massimolandi and Giovanni B. Pajno Oral immunotherapy for cow's milk allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(3):271–77.
79. Şekerel BE, İnek sütü Alerjisi (bölüm 56). Çocukluk çağında alerji astım immünoloji. Karakoç GB, İstanbul; Ada Basın Yayın Ltd.Şti, 2015;619-25.
80. 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.
81. Host A, Halken S. Cow's milk allergy: where have we come from and where are we going? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014;14:2-8
82. Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1018-1019.
83. 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. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1111-26.e4.
84. Nowak-Węgrzyn A, Berin MC, Mehr S. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):24-35.
85. Lee E, Barnes EH, Mehr S, Campbell DE. Differentiating acute food protein-induced enterocolitis syndrome from its mimics: a comparison of clinical features and routine laboratory biomarkers. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):471-8.e3.

86. Mehr S, Campbell DE. Food protein-induced enterocolitis syndrome: guidelines summary and practice recommendations. *Med J Aust.* 2019;210(2):94-9.
87. Ocak M, Akarsu A, Sahiner UM, Soyer O, Sekerel BE. Phenotypes and natural history of food protein-induced enterocolitis syndrome in the east Mediterranean region. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(6):420-7.
88. Biermé P, Nowak-Węgrzyn A, Caubet JC. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(6):697-703.
89. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(2):382-9.
90. Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(3):172-84.
91. Boné J, Claver A, Guallar I, Plaza AM. Allergic proctocolitis, food-induced enterocolitis: immune mechanisms, diagnosis and treatment. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2009;37(1):36- 42.
92. Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin-Aldana H, Rothenberg ME, Witte DP, Cohen MB. Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(1):16-22.
93. Mennini M, Fiocchi AG, Cafarotti A, Montesano M, Mauro A, villa MP, et al. Food protein induced allergic proctocolitis in infants: Literature review and proposal of a management protocol. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100471.
94. Miceli Sopo S, Monaco S, Bersani G, Romano A, Fantacci C. Proposal for management of the infant with suspected food protein-induced allergic proctocolitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(2):215-8.
95. Buyuktiryaki B, KulhasCelik I, Erdem SB, Capanoglu M, Civelek E, Guc BU, et al. Risk factors influencing tolerance and clinical features of food protein-induced allergic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(5):574- 9.
96. Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30 Suppl:S61-6.
97. Mehr S, Brown-Whitehorn T. What do allergists in practice need to know about non-IgE mediated food allergies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(6):589-97.

98. 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.
99. Ruffner MA, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis in children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(8):54.
100. Spergel JM, Brown-Whitehorn TA, Muir A, Liacouras CA. Medical algorithm: Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in children. *Allergy.* 2020;75(6):1522-4.
101. Holbreich M. Insearch of Eosinophilic Esophagitis: Adding a complete eating history. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(3):288.
102. Spergel JM, Dellon ES, Liacouras CA, Hirano I, Molina-Infante J, Bredenoord AJ, et al; participants of AGREE. Summary of the updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: AGREE conference. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(3):281- 4.
103. Kuitunen P, Visakorpi JK, Savilahti E, Pelkonen P. Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. Clinical findings and course in 54 cases. *Arch Dis Child* 1975;50:351-6.
104. 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.
105. Burks W. Skin manifestations of food allergy. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 3):1617-1624.
106. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011;365:1315-1327.
107. Weidinger S, Novak N: Atopic dermatitis. *Lancet* 2016;387:1109-22.
108. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:338-51.
109. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, et al: Japanese Guideline for Atopic Dermatitis 2014. *Allergol Int* 2014;63:377-98
110. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980; 92(Suppl):44-7

111. Imprint A. Adkinson : Middleton ' s Allergy : Principles and Practice , 8th ed . Cells and Structure of the Skin Cells of the Epidermis. 2013;63:1–10.
112. Mari A, Ballmer-Weber BK, Vieths S. The oral allergy syndrome: improved diagnostic and treatment methods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(3):267–73.
113. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines.
114. Feiterna-Sperling C, Rammes S, Kewitz G, Versmold H, Niggemann B. A case of cow's milk allergy in the neonatal period—evidence for intrauterine sensitization? *Pediatr Allergy Immunol*. 1997;8(3):153-155. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9532257>. Accessed October 3, 2017.
115. Kumar D, Repucci A, Wyatt-Ashmead J, Chelimsky G. Allergic colitis presenting in the firstday of life: report of three cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;31(2):195-197. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10941977>. Accessed October 3, 2017.
116. Drossman DA. Irritable bowel syndrome. The Functional Gastrointestinal Disorders. 2. ed. In: Drossman DA, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE (eds), Philadelphia 2001; 355- 75.
117. Hahn BA, Yan S, Strassels S. Impact of irritable bowel syndrome on quality of 58 life and resourceuse in the United Statesand United Kingdom. *Digestion* 1999; 60:77-81.
118. Yurdakul İ. İrritabl Barsak Sendromu. İÜ Cerrahpasa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu, 11-12 Ocak 2001, İstanbul, s. 83-92.
119. Hyams JS, Hyman PE, Rasquin-Weber A. Childhood recurrent abdominal pain and subsequent adult irritable bowel syndrome. *J Dev Behav Pediatr*. 1999;20(5):318-9.
120. El-Matary, Wael, Christine Spray, and Bhupinder Sandhu. "Irritable bowel syndrome: the commonest cause of recurrent abdominal pain in children." *European journal of pediatrics* 163.10 (2004): 584-588

121. Rajindrajith S, Devanarayana NM. Subtypes and Symptomatology of Irritable Bowel Syndrome in Children and Adolescents: A School-based Survey Using Rome III Criteria. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 298-304 (PMID: 22837878 DOI: 10.5056/jnm.2012.18.3.298)
122. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;1377-90.
123. Slepyo VD, Pezzotto SM, Kraier L et al. Irritable bowel syndrome: Clinical and psychopathological correlations. *Dig Dis Sci* 44: 1008, 1999
124. Tornblom H, Lindberg G, Hyberg B, et al. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in IBS. *Gastroenterology* 61 2002;123:1972-9.
125. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in IBS. *Gastroenterology* 2004;126:693-702
126. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U, Gwee KA, Ng SC, Quigley EM. The gut microbiota and irritable bowel syndrome: friend or foe? *Int J Inflam.* 2012;2012:151085. doi: 10.1155/2012/151085.
127. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3503-6.
128. O'Mahony L, Mc Carthy J, Kelly D, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in IBS :symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128:541-51.
129. Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth : a framework for understanding IBS. *JAMA* 2004; 292:852-8.
130. Carabotti, Marilia, et al. "The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems." *Annals of gastroenterology: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology* 28.2 (2015): 203.
131. Morris-Yates A, Talley NJ, Boyce PM, et al. Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder. *Am J Gastroenterol* 1998;93: 1311- 7.

132. Levy RL, Jones KR, Whitehead WE, et al. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* 2001;121:799-804.
133. Bengtson MB, Ronning T, Vatn MH, Harris JR. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. *Gut* 2006;55:1754-9.
134. Yüce, M.,& Yüce, Ö. (2013). Çocukluk Çağı Tekrarlayan Karın Ağrılarının Psikososyal Yönü. *International Journal of Basic and Clinical Medicine*, 1(3).
135. Zuo XL, Li YQ, Li WJ, et al. Alterations of food antigen-specific serum immunoglobulins G and E antibodies in patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Clin Exp Allergy* 2007;37:823-30.
136. Wald, A.,& Talley, N. J. (2014). Clinical manifestations and diagnosis of irritable bowel syndrome in adults. *UpToDate*. UpToDate, Inc. Accessed, 21.
137. Wang JP, Hou XH. Expression of aquaporin 8 in colonic epithelium with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Chin Med J* 2007;120:313-6.
138. Swarbrick ET, Hegarty JE, et al. Site of pain from the Irritable Bowel. *Lancet* 1980;316:443-6.
139. Quigley E, Fried M, Gwee KA, et al. Irritable bowel syndrome: a global perspective. *WGO Practice Guideline*. April 20, 2009:1-20.
140. Connell AM, Hilton C, Irvine G, et al. Variation of bowel habit in two population samples. *Br Med J* 1965;5470:1095-9.
141. Hahn B, Watson M, Yan S, et al. Irritable Bowel Syndrome Symptom Patterns Frequency, Duration and Severity. *Dig Dis Sci* 1998;43:2715-8.
142. Faure C, Patey N, Gauthier C, Brooks EM, Mawe GM. Serotonin signaling is altered in irritable bowel syndrome with diarrhea but not in functional dyspepsia in pediatric age patients. *Gastroenterology* 2010;139(1):249-58.
143. Maxton DG, Whorwel PJ. Abdominal distension in irritable bowel syndrome: The patients' perception. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992;4:241-3.
144. Gülşen M. İrritabl bağırsak sendromu. *Güncel Gastroenteroloji* 2007;11;98-121.
145. Gökçe Ş, Karakoyun M, Yağcı V, Aslan A. Çocuklarda İrritabl Barsak Sendromu: Derleme. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2015;24(3):107-11

146. Reshetnikov OV, Kurilovich SA, Denisova DV, Zav'ialova LG, Svetlova IO, Tereshonok IN, et al. (Prevalence and risk factors of the development of irritable bowel syndrome in adolescents: a population study). *Ter Arkh* 2001; 73(2):24-9.
147. Prior A, Wilson K, Whorwell PJ, et al. Irritable bowel syndrome in the gynecological clinic. Survey of 798 new referrals. *Dig Dis Sci* 1989;34:1820-4.
148. Özgürsoy BN, Karadakovan A, Vardar R, Bor S. "İrritabl Barsak Sendromu Yaşam Kalitesi Ölçeğinin Geçerlik Güvenirlik Çalışması
149. Whorwell PJ, Mccallum M, Creed FH, et al. Non-colonic features of irritable bowel syndrome. *Gut* 1986; 27:37-40.
150. Hershfield NB. Nongastrointestinal symptoms of Irritable bowel syndrome: An office-based clinical survey. *Can J Gastroenterol* 2005;19:231-4.
151. Mayer EA, Berman S, Suyenobu B, et al. Differences in brain responses to visseral pain between patients with IBS and ulcerative colitis. *Pain* 2005;115: 398-409.
152. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999; 45(Suppl II):II60–II68.)
153. Rasquin A, DiLorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2007; 130(5): 1527- 37
154. Koppen, I. J., Nurko, S., Saps, M., Di Lorenzo, C., & Benninga, M. A. (2017). The pediatric Rome IV criteria: what's new?. *Expert review of gastroenterology&hepatology*, 11(3), 193-201.
155. Hyman, Paul E. "Will the Rome criteria help pediatrics?." *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 47.5 (2008): 700-703
156. Sandhu BK, Paul SP. Irritable bowel syndrome in children: Pathogenesis, diagnosis and evidence-based treatment. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6013–23.
157. Pearl RH, Irish MS, Caty MG, Glick PL. Recurrent abdominal pain . *Pediatr Clin North Am* 1998; 45: 1317-1326
158. Drossman DA, moderator. AGA Clinical Symposium - Rome III: New Criteria for the Functional GI Disorders. Program and abstracts of Digestive Disease Week; May 20-25, Los Angeles, California. 461-469, 2006

159. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006;130(5):1466-79
160. Ali ÖZDEN, Fonksiyonel Dispepsi güncel gastroenteroloji 16/4(283-290)
161. Li BK, Misiewicz L. Cyclical vomiting syndrome: A brain-gut disorder. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:997-1019.
162. Ertekin V, Selimoğlu MA, Altınkaynak S. Prevalence of cyclic vomiting syndrome in a sample of Turkish school children in an urban area. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:896-8.
163. Li BU, Murray RD, Heitlinger LA, Robbins JL, Hayes JR. Is cyclic vomiting syndrome related to migraine? *J Pediatr* 1999;134:567- 72.
164. Symon DN, Russell G. The relationship between cyclic vomiting syndrome and abdominal migraine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;(21 Suppl 1):S42-3.
165. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/adolescent. *Gastroenterology* 2006;130:1527-37.
166. Boles RG, Powers ALR, Adams K. Cyclic vomiting syndrome plus. *J Child Neurol* 2006;21:182.
167. Clinical and Demographic Characteristics of Cyclic Vomiting Syndrome in Childhood: Single Center Experience *Türkiye Çocuk Hast Derg/Turkish J Pediatr Dis / 2016; 3: 182-185*
168. Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) DSM-IV Mental bozuklukların tanımsal ve sayımsal el kitabı. Dördüncü baskı, (çeviri editörü Köroğlu E) s:65-66 Hekimler yayın birliği, Ankara.
169. World Health Organisation (1992) The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: B. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. WHO, Genova.
170. Loening-Baucke V. Encopresis. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:570-575
171. Foreman D.M., Thambirajah M.S. Conduct disorder, enuresis and specific developmental delays in two types of encopresis: a case-note study of 63 boys. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1996;5:33-37

172. Koplin JJ, Allen KJ, Gurrin LC, Peters RL, Lowe AJ, Tang ML, et al. The impact of family history of allergy on risk of food allergy: a population-based study of infants. *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10 (11): 5364-5377.
173. Kattan JD, Sicherer SH. Optimizing the diagnosis of food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35: 61-76.
174. du Toit G, Meyer R, Shah N, Heine RG, Thomson MA, Lack G, Fox AT. Identifying and managing cow's milk protein allergy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010;95:134–144.
175. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
176. Martorell-Aragonés A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebreroc E, Boné-Calvod J, Martín-Munoz M, Nevot-Falcó S et al, Food allergy committee of SEICAP (Spanish Society of Pediatric Allergy, Asthma and Clinical Immunology). Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43:507-526.
177. Ford LS, Bloom KA, Nowak-Węgrzyn AH, Shreffler WG, Masilamani M, Sampson HA. Basophil reactivity, wheal size and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance *J Allergy Clin Immunol*. 2013;13:180-186
178. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE et al. A WAO-ARIA-GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*. 2013;6:17.
179. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 221-229.
180. Lake AM, Whittington PF, Hamilton SR. Dietary protein-induced colitis in breastfed infants. *J Pediatr* 1982;101:906-10
181. Sicherer SH, Sampson HA, 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S470-475

182. Kattan JD, Cocco RR, Jarvinen KM. Milk and soy allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58:407-26.
183. Güvenir HA. Büyüktiryaki AB. Besin Alerjilerinin Uzun Süreli Tedavisi (Long Term Treatment of Food Allergy). *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2016;12:56-65.
184. Keet CA, Frischmeyer-Guerrerio PA, Thyagarajan A, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:448.
185. Çapanoğlu M, Büyüktiryaki AB. Non-IgE aracılı Besin Alerjileri (Non-IgE mediated Food Allergy). *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2016;12:35-44
186. Kaya A, Toyran M, Civelek E, Misirlioglu E, Kirsaclioglu C, Kocabas CN. Characteristics and Prognosis of Allergic Proctocolitis in Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61:69-73.
187. Torkaman M, Amirsalari S, Saburi A, Afsharpaiman S, Kavehmanesh Z, Beiraghdar F, et al. Cow's milk protein allergy in infants and their response to avoidance. *J Clin Diagn Res* 2012;6:615–8.
188. Altıntaş D, Güneşer S, Evliyaoğlu N, Yüksel B, Atici A, Serbest M. A prospective study of cow's milk allergy in Turkish infants. *Acta Paediatr* 1995;84:1320–1.
189. Kucukosmanoglu E, Yazı D, Yeşil O, Akkoc T, Gezer M, Ozdemir C, et al. Prevalence of immediate hypersensitivity reactions to cow's milk in infants based on skin prick test and question naire. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008;36:254–8.
190. Doğruel D. Alerjik hastalıkların sıklığı ve gelişmesindeki risk faktörleri: Doğum kohort çalışması. Adana: Çukurova Üniversitesi; 2012
191. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5):1172-1177. doi:10.1016/j.jaci.2007.08.023.
192. Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, et al. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2013;110(4):284-289. doi:10.1016/j.anai.2013.01.018.
193. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2002;89(6):33-37. doi:10.1016/S1081-1206(10)62120-5.
194. Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(6 Suppl 1):33-37.

195. Kvenshagen B, Halvorsen R, Jacobsen M. Adverse reactions to milk in infants. *Acta Paediatr.* 2008;97(2):196-200. doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00599.x.
196. Vandenplas, Y.; Abkari, A.; Bellaiche, M.; Benninga, M.; Chouraqui, J.P.; Çokura, F.; Harb, T.; Hegar, B.; Lifschitz, C.; Ludwig, T.; et al. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015, 61, 531–537.
197. Korterink, J.J.; Diederens, K.; Benninga, M.A.; Tabbers, M.M. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2015, 10, e0126982.
198. Dong, L.; Dingguo, L.; Xiaoxing, X.; Hanming, L. An epidemiologic study of irritable bowel syndrome in adolescents and children in China: A school-based study. *Pediatrics* 2005, 116, e393–e396.
199. Zhou, H.; Li, D.; Cheng, G.; Fan, J.; Lu, H. An epidemiologic study of irritable bowel syndrome in adolescents and children in South China: A school-based study. *Child Care Health Dev.* 2010, 36, 781–786.
200. Lewis, M.L.; Palsson, O.S.; Whitehead, W.E.; van Tilburg, M.A.L. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents. *J. Pediatr.* 2016, 177, 39–43.
201. Saps, M.; Lu, P.; Bonilla, S. Cow's milk allergy is a risk factor for the development of FIGDs in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011, 52, 166–169.
202. Gulewitsch, M.D.; Enck, P.; Schwille-Kiuntke, J.; Weimer, K.; Schlarb, A.A. Rome III criteria in parents' hands: Pain-related functional gastrointestinal disorders in community children and associations with somatic complaints and mental health. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013, 25, 1223–1229.
203. Lu, P.L.; Saps, M.; Chanis, R.A.; Velasco-Benítez, C.A. The prevalence of functional gastrointestinal disorders in children in Panama: A school-based study. *Acta Paediatr.* 2016, 105, e232–e236.
204. Játiva, E.; Velasco-Benítez, C.A.; Koppen, I.J.; Játiva-Cabezas, Z.; Saps, M. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in school children in Ecuador. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016.

205. Saps, M.; Nichols-Vinueza, D.X.; Rosen, J.M.; Velasco-Benítez, C.A. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in Colombian school children. *J. Pediatr.* 2014, 164, 542–545.
206. Udoh, E.; Devanarayana, N.M.; Rajindrajith, S.; Meremikwu, M.; Benninga, M.A. Abdominal pain predominant functional gastrointestinal disorders in adolescent Nigerians. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016, 62, 588–593.
207. Devanarayana, N.M.; Adhikari, C.; Pannala, W.; Rajindrajith, S. Prevalence of functional gastrointestinal diseases in a cohort of Sri Lankan adolescents: Comparison between Rome II and Rome III criteria. *J. Trop. Pediatr.* 2011, 57, 34–39.
208. Saps, M.; Youssef, N.; Miranda, A.; Nurko, S.; Hyman, P.; Cocjin, J.; Di Lorenzo, C. Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of amitriptyline in children with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2009, 137, 1261–1269.
209. Özden A, Köksal A, Oğuz D, Çiçek B, Yılmaz U, Dağlı Ü, Parlak E, Bahar K, Şahin B, Özler J, Özden A (2015). The frequency of irritable bowel syndrome in primary care centers of Turkey. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 5 (1), 4-15.
210. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
211. CheyWD, Maneerattaporn M, Saad R. Pharmacologic and complementary and alternative medicine therapies for irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2011;5(3):253-66.
212. Boettcher, E.; Crowe, S.E. Dietary proteins and functional gastrointestinal disorders. *Am. J. Gastroenterol.* 2013, 108, 728–736.
213. Cabré, E. Irritable bowel syndrome: Can nutrient manipulation help? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2010, 13, 581–587.
214. Morcos, A.; Dinan, T.; Quigley, E.M. Irritable bowel syndrome: Role of food in pathogenesis and management. *J. Dig. Dis.* 2009, 10, 237–246.
215. Ragnarsson, G.; Bodemar, G. Pain is temporally related to eating but not to defaecation in the irritable bowel syndrome (IBS). Patients' description of diarrhea, constipation and symptom variation during a prospective 6-week study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998, 10, 415–421.

216. Kokkonen, J.; Haapalahti, M.; Tikkanen, S.; Karttunen, R.; Savilahti, E. Gastrointestinal complaints and diagnosis in children: A population-based study. *Acta Paediatr.* 2004, 93, 880–886.
217. Gijsbers, C.F.; Kneepkens, C.M.; Schweizer, J.J.; Benninga, M.A.; Büller, H.A. Recurrent abdominal pain in 200 children: Somatic causes and diagnostic criteria. *Acta Paediatr.* 2011, 100, e208–e214.
218. Tan, T.K.; Chen, A.C.; Lin, C.L.; Shen, T.C.; Wei, C.C. Preschoolers with allergic diseases have an increased risk of irritable bowel syndrome when reaching school age. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017, 64, 26–30.
219. Petitpierre M, Gumowski P, et al. Irritable Bowel Syndrome and hypersensitivity to food. *Annals of Allergy* 1985; 54: 538-40.
220. Stefanini GF, Bazzocchi G, Prati E, et al. Efficacy of oral disodium cromoglycate in patients with irritable bowel syndrome and positive skin prick tests to foods. (letter) *Lancet* 1986; 1: 207-8.
221. Dainese R, Galliani EA, Lazzari F, et al. Discrepancies between reported food intolerance and sensitization test findings in irritable bowel syndrome patients. *Am J Gastroent* 1999; 94: 1892-7.
222. Bentley SJ, Pearson DJ, Rix KJB. Food hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1983; 2: 295-7.
223. Soares RLS, Figueiredo HN, Maneschy CP, et al. Correlation between symptoms of the irritable bowel syndrome and the response to the food extract skin prick test. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2004;37(5):659–662.
224. Kristjánsson G, Venge P, Wanders A, et al. Clinical and subclinical intestinal inflammation assessed by the mucosal patch technique: studies of mucosal neutrophil and eosinophil activation in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. *Gut* 2004; 53: 1806-12
225. Grazioli, I.; Melzi, G.; Balsamo, V.; Castellucci, G.; Castro, M.; Catassi, C.; Rätsch, J.M.; Scotta, S. Food intolerance and irritable bowel syndrome of childhood: Clinical efficacy of oral sodium cromoglycate and elimination diet. *Minerva Pediatr.* 1993, 45, 253–258.
226. Buisseret, P.D. Common manifestations of cow's milk allergy in children. *Lancet* 1978, 1, 304–305.

227. Iacono, G.; Carroccio, A.; Cavataio, F.; Montalto, G.; Cantarero, M.D.; Notarbartolo, A. Chronic constipation as a symptom of cow's milk allergy. *J. Pediatr.* 1995, 126, 34–39.
228. Kieft-de Jong, J.C.; Escher, J.C.; Arends, L.R.; Jaddoe, V.W.; Hofman, A.; Raat, H.; Moll, H.A. Infant nutritional factors and functional constipation in childhood: The generation R study. *Am. J. Gastroenterol.* 2010, 105, 940–945.
229. Catto-Smith AG. Constipation and toileting issues in children. *Med J Aust* 205;182:242-246. P Mid:15748137
230. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Taminiau. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006;130:1519- 1526.
231. Rubin G, Dale A. Chronic constipation in children. *BMJ* 2006;333:1051-1055. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39007.760174.47> PMid:17110723 PMCID:1647395
232. Iacono, G.; Cavataio, F.; Montalto, G.; Florena, A.; Tumminello, M. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N. Engl. J. Med.* 1998, 339, 1100–1104.
233. Dehghani, S.M.; Ahmadpour, B.; Haghighat, M.; Kashef, S.; Imanieh, M.H.; Soleimani, M. The role of cow's milk allergy in pediatric chronic constipation: A randomized clinical trial. *Iran J. Pediatr.* 2012, 22, 468–474.
234. Daher, S.; Tahan, S.; Solé, D.; Naspitz, C.K.; Da Silva Patrício, F.R.; Neto, U.F.; De Moraes, M.B. Cow's milk protein intolerance and chronic constipation in children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2001, 12, 339–342.
235. Borrelli, O.; Barbara, G.; DiNardo, G.; Cremon, C.; Lucarelli, S.; Frediani, T.; Paganelli, M.; De Giorgio, R.; Stanghellini, V.; Cucchiara, S. Neuroimmune interaction and anorectal motility in children with food allergy-related chronic constipation. *Am. J. Gastroenterol.* 2009, 104, 454–463.
236. Turunen, S.; Karttunen, T.J.; Kokkonen, J. Lymphoidnodular hyperplasia and cow's milk hypersensitivity in children with chronic constipation. *J. Pediatr.* 2004, 145, 606–611.
237. Irastorza, I.; Ibañez, B.; Delgado-Sanzonetti, L.; Maruri, N.; Vitoria, J.C. Cow's-milk-free diet as a therapeutic option in childhood chronic constipation. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010, 51, 171–176.

238. Miceli Sopo, S.; Arena, R.; Greco, M.; Bergamini, M.; Monaco, S. Constipation and cow's milk allergy: A review of the literature. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2014, 164, 40–45.
239. Simeone, D.; Miele, E.; Boccia, G.; Marino, A.; Troncone, R.; Staiano, A. Prevalence of atopy in children with chronic constipation. *Arch. Dis. Child.* 2008, 93, 1044–1047.
240. Crowley, E.T.; Williams, L.T.; Roberts, T.K.; Dunstan, R.H.; Jones, P.D. Does milk cause constipation? A crossover dietary trial. *Nutrients* 2013, 5, 253–266.
241. Vandenplas, Y.; Gottrand, F.; Veereman-Wauters, G.; De Greef, E.; Devreker, T.; Hauser, B.; Benninga, M.; Heymans, H.S. Gastrointestinal manifestations of cow's milk protein 2003 Feb;86(2):116-23.
242. Göksel Vatansever, Aydan Kansu Tanca, Ceyda Tuna Kırsacıoğlu, Arzu Meltem Demir, Zarife Kuloğlu Çocuklarda Kronik Karın Ağrısının Değerlendirilmesi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2021;74(3):324-331
243. Yasemin ÇAYIR, Aylin BAYDAR ARTANTAŞ, Atilla ÇAYIR, Çocukluk Çağı Karın Ağrıları: Prospektif Bir Çalışma Çocuk Dergisi 12(2):78-82, 2012 doi:10.5222/j.child.2012.078
244. Ismail FW.; Abid S.; Awan S.; Lubna F. Frequency of food hypersensitivity in patients with functional gastrointestinal disorders. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2018, 81, 253–256.
245. M.Ayşin Taşar Çocuklarda karın ağrısı nedenlerinin değerlendirilmesi Gülhane Tıp Dergisi 2005; 47: 199-203
246. Youssef NN, DiLorenzo C. Childhood constipation. Evaluation and treatment. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33(3): 199- 205.
247. Bulut M., Tekant G. Encopretic children: experience with fifty cases. *Turk J Pediatr* 1991;33:167-172. 81
248. Doğancı T, Acun C, Yaşar Z. Kronik kabızlığı olan 71 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2001;44:226-230.
249. Sezin Aşık Akman, Güldane Koturoğlu, Aslı Kızılgüneşler Aslan, Oya Halıcıoğlu, Çiğdem Ankan, Sema Aydoğ, Chronic Constipation in Childhood Tepecik Hast Derg 2005;15(1):31-36

250. Yaşar Doğan, Tülay Erkan, Yakup Ergül, Fügen Çullu Çokuğraş, Tufan Kutlu Kabızlık yakınması olan olguların retrospektif dökümü Türk Pediatri Arşivi 2005; 40: 23- 7
251. İmesi Şanlıay ŞAHİN, Fulya GÜLERMAN, Tülin KÖKSAL, Ali Osman KÖKSAL Çocuklarda Kronik Kabızlık Olgularının Değerlendirilmesi Türkiye Çocuk Hast Derg/Turkish J Pediatr Dis / 2014; 3: 117-123
252. Özen H. Enkoprezis. Ro-CODEC: Çocuklarda kronik hastalıkların sıklığı tarama çalışması (Roche). Ankara: Medi Graphics (HYB), 1997;53-5.
253. Sultan Ecer Menteş, Nurettin Okur, M. Emin Günel, Nilüfer Okur, M. Ali Taş Siklik Kusma Sendromu Cilt: 35, Sayı: 3, (201-203)
254. Cyclic vomiting syndrome and food allergy/intolerance in seven children: a possible association S Lucarelli, J Pediatr. 2000 May;159(5):360-3. doi: 10.1007/s004310051287.
255. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, *et al.* Childhood functional gastrointestinal disorders. Gut 1999; 45(Suppl 2):II60–II68.
256. Riezzo G, Chiloiro M, Guerra V, *et al.* Comparison of gastric electrical activity and gastric emptying in healthy and dyspeptic children. Dig Dis Sci 2000; 45:517–524.
257. Ravelli AM, Tobanelli P, Volpi S, *et al.* Vomiting and gastric motility in infants with cow's milk allergy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 32:59–64.
258. Schäppi, Michela G; Borrelli, Osvaldo; Knafelz, Daniela; Williams, Sue; Smith, Virpi V; Milla, Peter; Lindley, KeithJMast Cell–Nerve Interactions in Children With Functional Dyspepsia Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition: October2008 - Volume 47 - Issue 4 - p 472-480
259. Jennifer Pryor, Grace L. Burns, KerithDuncanson, Jay C. Horvat, Marjorie M. Walker, Nicholas J. Talley & SimonKeely Functional Dyspepsia and Food: Immune Overlap with Food Sensitivity Disorders Stomach and Duodenum (J Pisegna and J Benhammou, Section Editors) Published: 14 August 2020
260. Özlem BEKEM SOYLU, Özlem BAYIR Evaluation Of Children with Abdominal Pain According to Rome III Criteria Turkhis J Pediatr Dis 2009;3(2):15-20
261. Erkan KAYIKÇIOĞLU fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların Roma III kriterleri eşliğinde sıklığı ve birlikteliğinin belirlenmesi Konya 2010

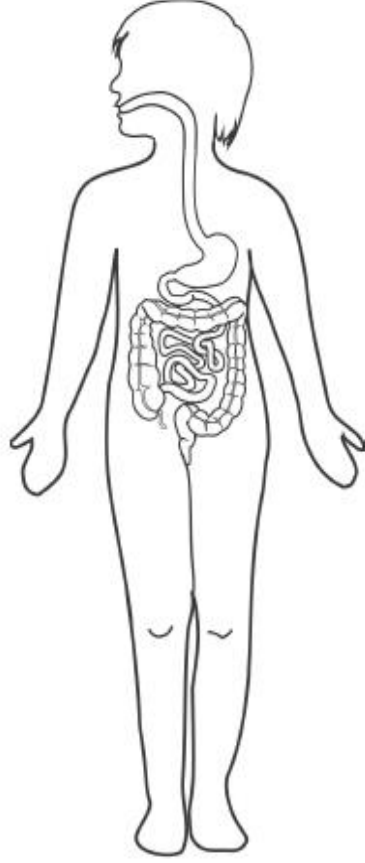
EK: Veri Toplama Formu

Pediyatrik Gastrointestinal Semptomlar Anketi

Roma III Versiyon (QPGS-RIII)

(Çocuk Gastrointestinal Semptomlar Anketinden Uyarlanmıştır.

Walker, Caplan-Dover & Rasquin-Weber, 2000)



Açıklamalar

Bu anket çocuğunuzun sindirim sistemi (yemek borusu, mide, ince ve kalın bağırsak) ve bu sistemin olası sorunları ile ilgilidir.

Bazı sorunlar çocuğunuzda bulunurken bazıları bulunmayabilir.

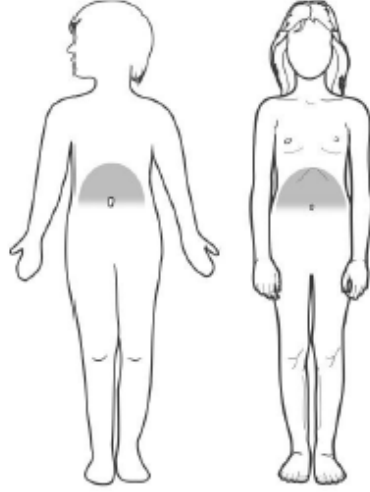
Lütfen tüm sorulara en doğru şekilde cevap veriniz.

Eğer herhangi bir soruya cevap veremiyorsanız lütfen "Bilmiyorum" seçeneğini işaretleyiniz.

Herhangi bir sorunuz varsa araştırma görevlisi size yardımcı olmaktan memnun olacaktır!

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

Aşağıdaki resimlerde gösterilen taralı alan, çocuğunuzun göbek deliği 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.



Bu bölümdeki sorular, son 2 ayda çocuğunuzun göbek deliği ÜZERİNDEKİ bölgede hissetmiş olabileceği 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.

Göbek Deliği Üzeri (Üst Karın)

1. Çocuğunuz son 2 ay içerisinde göbek deliği

üzerinde kalan bölgede (üst karnında) ne sıklıkta ağrı veya rahatsızlık hissetti?

- 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 çocuğunuz göbek deliğinin üzerinde kalan bölgede (üst karnında) herhangi bir ağrı ve rahatsızlık hissetmediyse lütfen Bölüm B'ye geçiniz.

2. Çocuğunuz göbek deliğinin üzerinde kalan bölgesinde (üst karnında) aşağıdakilerden hangilerini hissetti?

(Bir veya birden fazla şıkkı 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

3. Çocuğunuz, son 2 ay içerisinde göbek deliğinin üzerinde kalan bölgede ne kadar acı veya rahatsızlık hissetti?

1. ____ Az
2. ____ Biraz (Çok ile Az arasında)
3. ____ Çok
4. ____ Oldukça çok
5. ____ Bilmiyorum

4. Çocuğunuzun göbek deliğinin üzerinde kalan bölgesinde hissettiği 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)

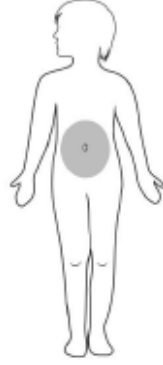
5. Çocuğunuz, göbek deliğinin üzerinde kalan bölgede ne zamandan beri acı veya rahatsızlık hissediyor?

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

Aşağıdaki her bir sorunun cevabı için tabloda verilen numaralardan birini yuvarlak içine alınız.	Hayır	Evet					Bilmiyorum
Son 2 ay içerisinde, göbek deliği üzerinde kalan bölgesinde acı veya rahatsızlık hissettiğinde	% 0 Hiçbir zaman	%25 Nadiren (Arada bir)	%50 Bazen	%75 Çoğu zaman	%100 Her zaman	(kutuyu işaretleyiniz)	
6. Çocuğunuz kaka yaptıktan sonra acı veya rahatsızlık hissi düzeldi mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
7. Çocuğunuzun kakası her zaman yaptığından daha yumuşak kıvamda, lapa gibi ya da daha sulu muydu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
8. Çocuğunuzun kakası her zaman yaptığından daha sert ya da daha topak topak (keçi pisliği gibi) miydi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
9. Çocuğunuz kakası her zamankinden daha fazla miktarda mıydı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
10. Çocuğunuz kakası her zamankinden daha az miktarda mıydı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
11. Çocuğunuz göbeğinde şişkinlik hissetti mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
12. Çocuğunuzun baş ağrısı oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
13. Çocuğunuz uyumada zorlandı mı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
14. Çocuğunuzun kollarında, bacaklarında ya da sırtında ağrı oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
15. Çocuğunuz hâlsizlik ya da baş dönmesi hissetti mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
16. Çocuğunuzun okula gidemediği veya günlük işlerini yapamadığı oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	

Bölüm B. Göbeğin Çevresi ve Altındaki Karın Ağrıları

Bu bölümdeki sorular, çocuğunuzun göbek deliğinin ÇEVRESİ ve göbek deliğinin ALTINDAKİ alanlarla ilgilidir. Bu alanlar, aşağıdaki resimlerde taralı olarak gösterilmiştir. Çocuklar bazen bu bölgelerde sancı veya ağrı hissederler. Sancılar ağrıdan daha hafiftir. Bazı çocuklar bu ağrılarını “mide ağrısı” veya “karın ağrısı” olarak tanımlarlar.



Göbek deliğinin çevresi



Göbek deliğinin altı

1. Son 2 ay içerisinde çocuğunuz göbek deliğinin çevresinde ve göbek deliğinin altında kalan bölgede ne sıklıkta sancı veya ağrı hissetti?

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

Son 2 ay içerisinde çocuğunuz göbek deliğinin çevresinde ve göbek deliğinin altında kalan bölgede HERHANGİ bir sancı veya ağrı hissetmediyse lütfen Bölüm C'ye geçiniz.

2. Son 2 ay içerisinde çocuğunuz göbek deliğinin çevresinde ve göbek deliğinin altında kalan bölgede ne kadar acı hissetti?

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

3. Çocuğunuzun göbek deliğinin çevresinde ve göbek deliğinin altında kalan bölgede hissettiği 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. Çocuğunuz, göbek deliğinin çevresinde ve göbek deliğinin altında kalan bölgedeki sancısı veya ağrısı 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. Son 2 ay içerisinde, göbek deliğinin çevresinde ve göbek deliğinin altında kalan bölgesinde sancı veya ağrı hissettiğinde	Hayır	Evet				Bilmiyorum
	% 0 Hiçbir zaman	%25 Nadiren (Arada bir)	%50 Bazen	%75 Çoğu zaman	%100 Her zaman	(kutuyu işaretleyiniz)
5. Çocuğunuz kaka yaptıktan sonra sancı veya ağrı hissi düzeldi mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐
6. Çocuğunuzun kakası her zaman yaptığından daha yumuşak kıvamda, lapa gibi ya da daha sulu muydu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐
7. Çocuğunuzun kakası her zaman yaptığından daha sert ya da daha topak topak (keçi pisliği gibi) miydi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐
8. Çocuğunuz kakası her zamankinden daha fazla miktarda mıydı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐
9. Çocuğunuz kakası her zamankinden daha az miktarda mıydı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐
10. Çocuğunuz göbeğinde şişkinlik hissetti mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐
11. Çocuğunuzun baş ağrısı oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐
12. Çocuğunuz uyumada zorlandı mı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐
13. Çocuğunuzun kollarında, bacaklarında ya da sırtında ağrı oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐
14. Çocuğunuz hâlsizlik ya da baş dönmesi hissetti mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐
15. Çocuğunuzun okula gidemediği veya günlük işlerini yapamadığı oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐

16. Son bir yıl içinde, çocuğunuzun göbek deliğinin çevresinde 2 saat veya daha uzun süren ve çocuğunuzun yaptığı her şeyi bırakmasına neden olan şiddetli ağrı kaç kez oldu?

0. ____ Hiçbir zaman (*lutfen sonraki bölüme geçiniz*)

1. ____ 1

2. ____ 2

3. ____ 3-5

4. ____ 6 veya daha çok

16 a. Bu şiddetli ağrıların görüldüğü zamanlarda, çocuğunuzda 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 çocuğunuz -birkaç hafta veya daha uzun süre- sağlıklı mıydı?

0. ____ Hayır

1. ____ Evet

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

Bu bölümdeki sorular çocuğunuzun bağırsak hareketleri 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 çocuğunuz genellikle hangi sıklıkta kaka yaptı?

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
- ___ Bilmiyorum

2. Son 2 ay içerisinde çocuğunuzun kakasının 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 (Çocuğumun kakası her zaman aynı değildir).
- ___ Bilmiyorum

2a. Çocuğunuzun kakası 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 çocuğunuzun kaka yaparken canı yandı mı?

0. ___ Hayır
1. ___ Evet
- ___ Bilmiyorum

Aşağıdaki her bir sorunun cevabı için tabloda verilen numaralardan birini yuvarlak içine alınız. <i>Ne sıklıkta?</i> Son 2 ay içerisinde	Hayır	Evet				Bilmiyorum
	% 0 Hiçbir zaman	%25 Nadiren (Arada bir)	%50 Bazen	%75 Çoğu zaman	%100 Her zaman	(kutuyu işaretleyiniz)
4. Çocuğunuz, kakasını kaçırmamak için acele ile tuvalete gitti mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐
5. Çocuğunuzun kaka yapmak için zorlandığı (ıkındığı) oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐
6. Çocuğunuz kakasını yaparken makatından sümük veya balgam (beyazımsı-sarımsı kaygan bir şey) çıkardı mı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐
7. Çocuğunuz kaka yaptıktan sonra kakası bitmemiş, daha çıkmayan kakası varmış gibi hissetti mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐

8. Çocuğunuzun son 2 ay içerisinde tuvaleti tıkayacak kadar büyük miktarda kaka yaptığı oldu mu?

0. ___ Hayır

1. ___ Evet

9. Bazı çocuklar uygun tuvalet olsa bile kakalarını tutarlar. Çocuklar bunu yaparken vücutlarını kasar veya bacaklarını çapraz yaparlar.

Son 2 ay içerisinde çocuğunuz evdeyken ne sıklıkta yukarıdaki gibi kakasını tutmaya çalıştı?

0. ___ Hiçbir zaman

1. ___ Ayda 1-3 kez

2. ___ Haftada 1 kez

3. ___ Haftada birkaç kez

4. ___ Her gün

10. Bir doktor veya hemşire çocuğunuzu muayene edip bağırsaklarında çok miktarda kakası olduğunu hiç söyledi mi?

0. ___ Hayır

1. ___ Evet

11. Son 2 ay içerisinde çocuğunuzun iç çamaşırı 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. Çocuğunuzun iç çamaşırı lekелendiğinde ya da kirlendiğinde miktarı ne kadardı?

1. ___ İç çamaşırı lekeliydi (kaka yoktu)

2. ___ İç çamaşırında az miktarda kaka vardı (tüm kakasından daha az)

3. ___ İç çamaşırında büyük miktarda kaka vardı (kakasının tümü)

11b. Çocuğunuzun iç çamaşırı 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				Bilmiyorum
	% 0 Hiçbir zaman	%25 Nadiren (Arada bir)	%50 Bazen	%75 Çoğu zaman	%100 Her zaman	(kutuyu işaretleyiniz)
Son 2 ay içerisinde						
1. Çocuğunuz ne sıklıkta istemediği hâlde tekrar tekrar geçirdi?	0	1	2	3	4	☐
2. Çocuğunuz ne sıklıkta osurdu?	0	1	2	3	4	☐
3. Gün içinde çocuğunuzun karnı ne sıklıkta (gözünüze görebildiğiniz) bariz biçimde şişti?	0	1	2	3	4	☐
4. Çocuğunuz ne sıklıkta fazladan hava yuttu veya içine çekti (çocuğunuz hava yuttuğunda bir gurklama sesi duyabilirsiniz)?	0	1	2	3	4	☐

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

0. ___ Hiçbir zaman (Lütfen 6. soruya geçiniz.)
1. ___ 1
2. ___ 2
3. ___ 3
4. ___ 4 veya daha fazla

5a. Çocuğunuz ne kadar zamandır tekrar tekrar hiç durmadan kusuyor?

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

5b. Çocuğunuzun tekrar tekrar hiç durmadan kusmaları olduğunda mide bulantısı da oldu mu?

0. ___ Hayır

1. ___ Evet

5c. Çocuğunuz tekrar tekrar hiç durmadan kusmaların görüldüğü zamanlar arasında -birkaç hafta veya daha uzun süre- sağlıklı mıydı?

0. ___ Hayır

1. ___ Evet

6. Son 2 ayda, yemek yedikten sonra çocuğunuzun yedikleri ne sıklıkta ağzına 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 çocuğunuz yemek yedikten sonraki ilk bir saat içinde mi olur?

0. ___ Hayır

1. ___ Evet

6b. Çocuğunuz uyurken yedikleri ağzına geri gelir mi?

0. ___ Hayır

1. ___ Evet

6c. Yedikleri ağzına geri geldiğinde çocuğunuz genellikle bulantı ve kusma hisseder mi?

0. ___ Hayır

1. ___ Evet

6d. Yedikleri ağzına geri geldiğinde çocuğunuzun genellikle canı acır mı?

0. ___ Hayır

1. ___ Evet

6e.Yedikleri ağzına geri geldiğinde çocuğunuz genellikle ne yapar?

0. ____ Yutar

1. ____ Tükürür

7. Anket bitmiştir. İlginize teşekkür ederiz.