



T.C.

**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ALERJİK PROKTOKOLİTLİ SÜT ÇOCUKLARININ
KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLERİ VE KLİNİK SEYRİ
ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

DR. Melike KURTULUŞ ÇOKBOZ

BALIKESİR-2018



T.C.

**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

Prof. Dr. Demet CAN

**ALERJİK PROKTOKOLİTLİ SÜT ÇOCUKLARININ
KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLERİ VE KLİNİK SEYRİ
ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

DR. Melike KURTULUŞ ÇOKBOZ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Sezin AKMAN

BALIKESİR-2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, ayrıca tezimin seçilmesi, planlanması ve yürütülmesinde de bana yol göstererek ilgi ve yardımlarını esirgemeyen tez danışman hocam Çocuk Gastroenteroloji Hastalıkları Uzmanı Sayın Doç. Dr. Sezin Akman'a,

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimi kazanmamda emeği geçen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Demet Can başta olmak üzere bütün hocalarıma,

Tezimin istatistik verilerinin değerlendirilmesinde desteklerinden faydalandığım Sosyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Dr. Barış Şentuna'ya,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, uzmanlık eğitimi alan tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm çocuk kliniği çalışanlarına,

Her zaman yanımda olan, sevgi ve desteklerini esirgemeyen sevgili annem, babam ve ablama, biricik oğlum Recep Yiğit'e,

Varlığından güç aldđım, hayat arkadaşım İlker Çokboz'a,

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Melike Kurtuluş Çokboz

2018-BALIKESİR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	0
İÇİNDEKİLER	1
TABLO LİSTESİ.....	3
ŞEKİL LİSTESİ.....	4
KISALTMALAR.....	5
ÖZET	7
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	11
2 GENEL BİLGİLER.....	13
2.1 Besin Alerjisi Tanımı	13
2.2 Besin Alerjisi Tarihçesi.....	14
2.3 Besin Alerjisi Prevalansı	14
2.4 Besin Alerjisi Patogenezi	15
2.4.1 Bağırsak bariyeri:.....	17
2.4.2 Oral Tolerans Oluşumu:	21
2.4.3 İmmün Cevap:	22
2.4.4 Besin Alerjenlerinin Rolü.....	26
2.5 Besin Alerjisi Kliniği	28
2.5.1 Besin İlişkili Anaflaksi:	28
2.5.2 Besine Karşı Kutanöz Reaksiyonlar.....	29
2.5.3 Solunumsal Semptomlar	30
2.5.4 Gastrointestinal Besin Alerjileri	31
2.6 İNEK SÜTÜ PROTEİN ALERJİSİ.....	34
2.6.1 İSPA Tanımı	34
2.6.2 Epidemiyoloji.....	34
2.6.3 İnek Sütünün Alerjenleri	35
2.6.4 İnek Sütü Proteinlerinin Alerjenitesinin Isıtma ve Sindirim Enzimleri İle İlişkisi	36
2.6.5 Çapraz Reaksiyonlar	37
2.6.6 İSPA Patogenezi.....	37
2.6.7 Klinik Bulgular.....	38
2.6.8 İnek Sütü Alerjisinde Doğal Seyir	45
2.6.9 Tanısal Yaklaşım	47
2.6.10 Tedavi.....	54

2.7	PROKTOKOLİT.....	59
2.7.1	Giriş	59
2.7.2	Epidemiyoloji.....	59
2.7.3	Sorumlu Besinler	60
2.7.4	Klinik.....	60
2.7.5	Değerlendirme	61
2.7.6	Tanı.....	62
2.7.7	Hastaya Yaklaşım.....	63
2.7.8	Yanıtın Değerlendirilmesi.....	64
3	MATERYAL METOD	66
3.1	Çalışma Protokolü	66
3.2	Tanıda Kullanılan Laboratuvar Bulguları ve Testler	67
3.3	Alerjik Proktokolit Tanısı	68
3.4	İstatistiksel Analiz.....	72
4	BULGULAR.....	73
5	TARTIŞMA	92
6	SONUÇLAR.....	101
	KAYNAKLAR.....	105

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1: Besinlere Karşı Gelişen Reaksiyonların Sınıflandırılması.
- Tablo 2: Besin Antijenlerine Karşı GİS Bariyeri
- Tablo 3: Major Besin Alerjenleri
- Tablo 4: Besin Alerjisinin Klinik Bulguları Ve İlişkili Hastalıklar
- Tablo 5: İnek Sütünde Bulunan Alerjenlerin Özellikleri ve Dağılım Oranları
- Tablo 6. İnek Sütü Alerjisinde Risk Faktörleri
- Tablo 7: Yenidoğanda Rektal Kanamanın Ayırıcı Tanısı
- Tablo 8: BPIAP Tanılı Hastaların Özellikleri
- Tablo 9: Ailelerin Demografik Özellikleri
- Tablo 10: Total IgE, Gaitada Gizli Kan, Deri Prik Testi Sonuçları
- Tablo 11: Deri Testinde Saptanan Alerjenler
- Tablo 12: Alerjik Proktokolit Hastalarının Atopik Dermatit Birlikteliği
- Tablo 13: Semptomlar Başladığında Beslenme Şekli
- Tablo 14: Başvuru Sırasında Anne Sütü, Ek Besin, Formül Mama Alımı
- Tablo 15: Annenin Tükettiği Besinlerle Bebeğe Proktokolit Varlığı Arasındaki İlişki
- Tablo 16: Eliminasyon ve Provokasyona İlişkin Özellikler
- Tablo 17: Tolerans Gelişen Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması
- Tablo 18: Hastada Atopik Dermatit Birlikteliği İle Başvuru Yakınması Ve Tolerans İlişkisi
- Tablo 19: Ailede Atopi Birlikteliği İle Başvuru Yakınması Ve Tolerans İlişkisi
- Tablo 20: Tüketilen Süt Çeşiti İle Başvuru Yakınması Ve Süte Tolerans Gelişimi Arasındaki İlişki

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Bağırsağın Mukozal Bariyer Sistemi

Şekil 2: Antijenin Bağırsak Lümeninden Alınması

Şekil 3: Besin Proteinleri İle Oral Toleransın Oluşması

Şekil 4: Besin Proteinlerine Karşı Alerjik Reaksiyonların Mekanizmaları

Şekil 5: İSPA Düşündürülen Semptomları Olan Bebekler ve Çocuklar İçin Algoritma

Şekil 6: Çalışmaya Katılan Hastaların Belirlenmesi

Şekil 7: Başvuru Semptomlarının Dağılımı

Şekil 8: Başvuru Semptomlarına Eşlik Eden Bulgular

Şekil 9: Semptomlar Başladığı Sırada Beslenme Şekli

Şekil 10: Annelerin Gebelikte Geçirdiği Hastalıklar

Şekil 11: Deri Testinde Saptanan Alerjenler

Şekil 12: Ailede Bulunan Atopik Hastalıklar

Şekil 13: Tanı Alma Yaşı İle Cinsiyet İlişkisi

KISALTMALAR

AAF	: Aminoasit Bazlı Mama
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
APT	: Atopi Yama Testi
ASH	: Antijen Sunan Hücreler
BPIAP	: Besin Proteini İlişkili Alerjik Proktokolit
BPIES	: Besin Proteini ile İlişkili Enterokolit Sendrom
DBPCFC	: Çift Kör Plasebo Besin Provokasyon Testi
DAO	: Dünya Alerji Organizasyonu
DPT	: Deri Prik Test
DRACMA	: World Allergy Organisation Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy
EAACI	: Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi Komitesi
Ehf	: İleri Derece Hidrolize Mama
EoE	: Eozinofilik Özofajit
GALT	: Gut Associated Lymfoid Tissue
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GÖR	: Gastroözofajial Reflü
HRF	: Histamin Salgılatıcı Faktör
Ig	: İmmünglobulin
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
İSPA	: İnek Sütü Protein Alerjisi
MALT	: Mukoza ilişkili lenfoid doku
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleks
OİT	: Oral İmmunoterapi
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör
RAST	: Radioallergosorbent Test
RES	: Retikuloendotelial Sistem
SpIg E	: Spesifik Ig E
TGF-β	: Transforming Growth Factor –B

TNF :Tümör Nekrozis Faktör
Th : Yardımcı T Hücresi
Treg : Düzenleyici T hücresi



ÖZET

Alerjik Proktokolitli Süt Çocuklarının Karakteristik Özellikleri Ve Klinik Seyri Etkileyen Faktörler

Amaç: Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP), erken süt çocukluğu döneminde rektal kanama ile başvuran ve genellikle sağlıklı görünümlü bebeklerde gözlenen bir yaş altı kolitin başlıca nedenlerindedir, prognozu iyidir. Prevalansı, tanısı, tedavisi, prognozu ve prognozu etkileyen faktörler ile ilgili veriler sınırlıdır. Amacımız, kliniğimize başvuran ve alerjik proktokolit tanısı alan süt çocuklarında hastalığın karakteristik özelliklerini, izlem süresindeki klinik seyirini, klinik seyir sürecini ve tolerans gelişimini etkileyen faktörleri araştırmaktır.

Hastalar ve yöntem: Retrospektif kesitsel olarak planlanan çalışmamız, Ocak 2016-Haziran 2017 tarihleri arasında Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Gastroenteroloji ile Pediatrik Solunum ve Alerji Polikliniklerine başvuran; besin proteini ilişkili alerjik proktokolit tanısı alan iki yaşın altındaki hastalarda gerçekleştirilmiştir. Hastaların dosyaları, hazırlanan veri toplama formuna göre incelenmiş, tüm hastaların başvuru yakınması, semptomların başlangıç yaşı ve tanıya kadar geçen süre, eşlik eden semptomlar, ayrıntılı beslenme öyküsü ile çocuğun ve ailenin demografik özellikleri, başvuru ve izlem süresindeki fizik muayene bulguları değerlendirilmiştir.

Alerjik proktokolit tanısı Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi besin alerjisi kılavuzları ve ABD Besin Alerjisinin Tanı ve Yönetim Yönergeleri'nde önerilen kriterlere göre belirlendi. Kanlı ve/veya mukuslu gaita öyküsü olan, genel durumu iyi, enfeksiyon ve enflamasyonla ilgili diğer etiyolojik faktörleri dışlanan ve eliminasyon diyetine yanıtı hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar klinik seyirde etkili faktörler ve tolerans gelişimi açısından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya başvuru sırasındaki yaş ortalamaları $4,17\pm 3,05$ ay olan 107 hasta dahil edildi. Hastaların semptomlarının başlangıç yaşı ile başlangıç zamanından tanıya kadar geçen süre ortalamaları sırası ile, $2,53\pm 2,29$ ve $1,54\pm 1,47$ ay olarak belirlendi. Olguların 58'i (%54,2) kız idi. Altı ayın altında tanı alan hastaların oranı %86,9 olarak saptandı. Anne eğitim düzeyi ile tanı alma yaşı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde eğitim düzeyi daha düşük annelerin bebeklerinin daha erken tanı

aldığı belirlendi ($p<0,05$). Hastaların 82'sinde (%76,6) kanlı dışkılama en sık saptanan bulguydu, ek olarak da egzama, ishal, kolik, kusma, kabızlık gibi eşlik eden bulgular da gözlendi. Atopik dermatitli hastalarda mukuslu dışkılama, dermatiti olmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti ($p>0,05$). Hasta grubunun tamamına yakını (%96,3) semptomların başladığı dönemde anne sütü almakta idi. Hastaların %91,3'ünde (n:94) inek sütü, %37,9'unda (n:39) dana eti sorumlu besinler olarak saptandı, ayrıca yumurta, fındık-fıstık, tahin-susam içeren besinler, deniz ürünleri, baklagil, buğday ve bezelye de sorumlu alerjenler arasında idi. Pastörize veya geleneksel süt tüketimi ile başvuru yakınmaları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p>0,05$). Çalışma süresinde hastaların 61'inde (%57) tolerans geliştiği ve ortalama tolerans gelişme zamanının $14,46\pm 4,26$ ay olduğu gözlendi. Tolerans gelişme zamanı birinci yaşta %41, iki yaşından sonra ise %96,7 olarak belirlendi. Hastaların ve ailelerinin demografik özellikleri, bebeklerin başvuru yakınmaları, semptomların özellikleri, atopik dermatit ve ailede atopi öyküsü ve tüketilen süt ürününün çeşidi ile tolerans gelişimi arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Kanlı dışkılama en sık başvuru yakınması olarak saptandı. Alerjik proktokolitli olgularımızda yaygın olarak saptanan sorumlu besin inek sütü, en sık eşlik eden alerjik hastalık atopik dermatit idi. Hastalığın hafif klinik bulgularla seyrettiği, ortalama 1 yaş civarında tolerans geliştiği gözlendi. Büyükbaş hayvancılığın yoğun olarak yapıldığı ilimizde sık görülen alerjik proktokolit açısından olguların dikkatle izlenmesi ve ailelerin farkındalığının artırılması gerektiği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Alerjik proktokolit, etkili faktörler, klinik seyir, süt çocuğu

ABSTRACT

Factors Affecting Characteristic Features and Clinical Pattern of Allergic Proctocolitis in Infants

Objectives: Food protein induced allergic proctocolitis (FPIAP), is the one of the main reasons of colitis in a well appearing infant. It is characterized by the presence of mucoid and/or bloody stools. There is a scarcity of data about the prevalence, diagnosis, treatment and factors affecting prognosis. Our objective was to examine the characteristic properties of FPIAP patients during follow up period, the risk factors that have effects on clinical course and tolerance development.

Materials and Methods: This cross-sectional retrospective study was performed in Balikesir University Faculty of Medicine Health Practice and Research Hospital Department of Pediatric Gastroenterology and Pediatric Allergy, between January 2016 and June 2017. The referral symptoms, age of onset of symptoms, accompanying symptoms, detailed nutrition story, demographic characteristics of the child and family, physical examination findings at referral and during the follow-up were evaluated. The diagnosis of FPIAP has been defined according to the criteria suggested in the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) food allergy and anaphylaxis guidelines and the expert panel report (Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States). Patients with good general condition who having blood and/or mucus in stool were included in the study. Any other conditions that may cause bloody diarrhea were ruled out. Patients were evaluated with respect to factors which are effective in clinical course and tolerance development.

Findings: One hundred and seven patients were included in present study. The mean age was $4,17 \pm 3,05$ months at the time of admittance. Fifty eight (54.2%) of the cases were female. A total of 86.9% of the patients were diagnosed under six months. The mean age of onset of symptoms was $2,53 \pm 2,29$ months. When the relation between maternal education and age of diagnosis was evaluated, it was determined that the babies of the mother with lower educational level were diagnosed earlier and the difference was significant ($p < 0.05$). Bloody stool was observed in 82 (76.6%) patients. In addition, bloody stool accompanied the symptoms which eczema, diarrhea, colic, vomiting and constipation. Mucus in stool was significantly higher in

patients with atopic dermatitis than in those without dermatitis ($p>0.05$). Nearly whole of the patient group (96.3%) was receiving breast milk at the onset of the symptoms. Cow's milk and beef was responsible for FPIAP in 91.3% and 37.9% of the patients respectively; eggs, nuts-peanuts, tahini-sesame-containing foods, seafood, legumes, wheat and peas were also responsible allergens. It was determined that 69.1% of consumed milk was fresh milk prepared by traditional methods and 30.9% was pasteurized milk and there was no significant difference between the type of consumed milk and the complaints of the patients ($p>0.05$). During the study period, it was observed that 61 of the patients developed tolerance (57%) and mean tolerance time was 14.46 ± 4.26 months. In our study 41% of the patients acquired tolerance to the offending food by one year of age, 96.7% by two years. There was no statistically significant difference determined among demographic characteristics of patients and their families, referral symptoms, atopic dermatitis and family history of atopy and there was no significant difference between the type of consumed milk product and tolerance development ($p>0.05$).

Conclusion: Our results revealed that bloody stool is the most common symptom in infants for FPIAP. Cow's milk was a triggering factor in majority of patients and accompanying allergic disease was atopic dermatitis. FPIAP is a benign disease with good prognosis and resolution of symptoms is usually within 1 year but it can also last longer in some cases. It was thought that cases should be carefully monitored and awareness of the families should be increased in terms of allergic proctocolitis which is frequently seen in our province where livestock is done intensely.

Key words: Allergic proctocolitis, clinical course, effective factors, infantile child

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Besin alımını takiben ortaya çıkan anormal reaksiyonlar ters besin reaksiyonları olarak tanımlanır. Bu reaksiyonlardan, immün yanıt sonucu gelişenler besin alerjisi, immün yanıt dışı bilinmeyen mekanizmalarla gelişenler besin intoleransı olarak tanımlanır (1). Besin alerjileri tüm popülasyonda %3,5-4 oranında, 5 yaş altında %6-8 oranında ve erişkinlerde %3'ün altında görülmekte; çocukluk çağında başlayanların genellikle 2,5-3 yaşına dek gerilediği bilinmektedir (1-3).

Bebeklik döneminde besin alerjisine en sık neden olan besinler içinde ilk sırayı inek sütü ve yumurta almaktadır (4). İnek sütünde bulunan proteinlere karşı immünolojik mekanizmalarla oluşan reaksiyonlar, inek sütü protein alerjisi (İSPA) olarak adlandırılmaktadır. İnek sütü alerjisi sıklığı süt çocukluğu döneminde yaklaşık %2-3'tür. Yaşamın ilk yılında pik yaptığı, altı yaş ve üzerinde sıklığının %1'in altına düştüğü bilinmektedir. Sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde %0,5 oranında görülmektedir (5-7). Ülkemizde çocukluk çağında, inek sütü alerjisi ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Altıntaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, İSPA sıklığı 1 yaşa kadar %1,5 olarak bulunmuştur (8). Bebekler inek sütü proteinlerini direkt süt ve süt ürünlerini tüketerek veya inek sütü bazlı mamalarla alabilmektedir. İnek sütü alerjisinin, bebeğin yaşamında ilk kez yoğun olarak yabancı alerjenlerle karşılaştığı, atopinin ilk görülen klinik şekli olduğu düşünülmekte ve bu durum, "alerjik yürüyüşün başlangıcı" olarak adlandırılmaktadır (9). İnek sütü alerjisi hastaların %45-50'sinde 1 yaşında, %60-75'inde 2 yaşında ve %85-90'ında 3 yaşında düzeltilmektedir (10,11).

Patogenezinde başlıca 3 immün mekanizma sorumludur; bu mekanizmalar, IgE aracılı, IgE aracılı olmayan (non-IgE) ve her ikisinin kombinasyonu (mikst) olarak sınıflandırılmaktadır. IgE aracılı formu akut başlangıçlı olup deri, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem gibi hedef organların en az birinde semptomlar ortaya çıkmaktadır. Kombine (mikst) formunda geç başlangıçlı ve kronik semptomlar ön planda olup, sıklıkla atopik dermatit veya eozinofilik gastroenteropatilerin herhangi bir formu görülmektedir. Non-IgE aracılı formunda ise, geç veya kronik başlangıçlı semptomlar mevcuttur, hastalar besin proteini ilişkili enterokolit ve besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP) tablosu ile karşımıza çıkmaktadır (1,12,13).

Non-IgE aracılı besin alerjisi grubunda olan BPİAP, bir veya daha fazla besin proteinine karşı oluşan, rektum ve distal sigmoid kolonun inflamasyonu ile karakterizedir; sağlıklı bir bebekte genellikle yaşamın ilk aylarında görülür, mukoid ve/ veya kanlı gaita varlığı en belirgin bulgusudur. Hastaların büyüme geriliği yoktur ancak ağırlık kazanımı yavaş olabilmektedir. BPİAP ilk olarak 1982'de Lake ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Etiyolojide en önemli sorumlu besinin inek sütü olduğu bildirilmektedir. Hastaların yaklaşık %60'ını anne sütüyle beslenen bebekler oluşturmaktadır. Hastalığın prevalansı ve doğal seyri net değildir. Atopi yama testi (APT), spesifik IgE (SpIgE), deri prik testi (DPT) ve endoskopik biyopsi gibi girişimler, spesifik tanı testleri arasında yer almamaktadır (14,15,16).

BPİAP tanısı Hwank ve arkadaşları tarafından önerilen tanı kriterlerine göre; aşağıda belirtilen 3 kriter bir arada bulunduğu konulmaktadır:

1. Sağlıklı bir yenidoğan veya süt çocuğunda mukusun eşlik ettiği az miktarda ve parlak kırmızı renkte kanlı dışkılama,
2. Diğer rektal kanama nedenlerinin olmaması (polip, kanama eğilimi, enfeksiyon, nekrotizan enterokolit, psödomembranöz enterokolit, Hirschprung hastalığı veya diğer cerrahi nedenler) ve sistemik semptom bulunmaması (ateş, irritabilite, kilo alamama veya kilo kaybı),
3. Diyet değişikliği ile rektal kanamanın kaybolmasıdır (17).

Tanı, sorumlu besinlerin eliminasyonundan sonra semptomların gerilemesi ve besin provokasyonu sonrası semptomların tekrarlamasına dayanmaktadır (18). Proktokolitli bebekler, sorumlu besine bir-üç yaşına kadar toleranslı hale gelmektedir, hastaların büyük çoğunluğunun bir yaşına kadar klinik toleransa ulaştığı bildirilmektedir. Anne sütü ile beslenen bebeklerin yaklaşık %20'sinde annenin diyetinde herhangi bir değişiklik yapılmaksızın kanamanın spontan düzeldiğini bildiren yayınlar da vardır (19).

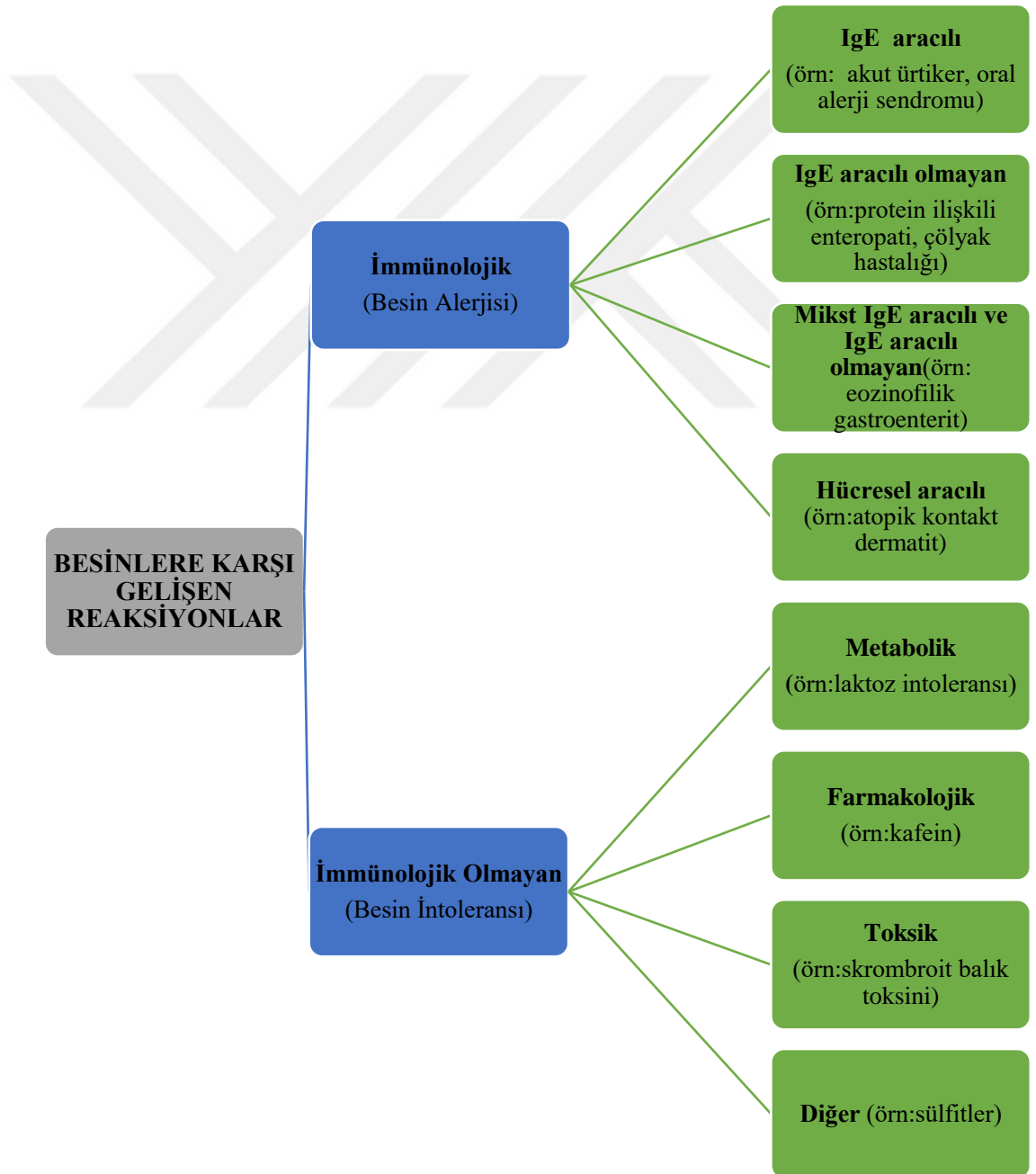
Besin proteini ilişkili alerjik proktokolitin prevalansı, tanısı, tedavisi ve prognozu ile ilgili veriler sınırlıdır ve prognozu etkileyen faktörler tam olarak bilinmemektedir. Amacımız, kliniğimize başvuran ve BPİAP tanısı alan süt çocuklarında, alerjik proktokolitin karakteristik özelliklerini, izlem süresindeki klinik seyrini ve tolerans gelişimini etkileyen faktörleri araştırmaktır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Besin Alerjisi Tanımı

Besin alımını takiben ortaya çıkan anormal reaksiyonlar ters besin reaksiyonları olarak tanımlanır. İmmün yanıt sonucu gelişenler besin alerjisi olarak tanımlanırken, immün yanıt dışı mekanizmalarla gelişenler besin intoleransı olarak tanımlanır (Tablo 1).

Tablo 1: Besinlere Karşı Gelişen Reaksiyonların Sınıflandırılması



Besin intoleransı bir besine olumsuz bir fizyolojik yanıt anlamına gelir ve besinin kendine özgü özelliklerine (örneğin; toksik kirleticiler, farmakolojik aktif bileşenler) veya konağın özelliklerine (örneğin; metabolik bozukluklar, kendine has yanıtlar, psikolojik bozukluk) bağlı olabilir. Tekrarlamaz ve çoğunlukla doza bağımlıdır. Besin alerjisi ise, duyarlı bir konakçıda görülen, bir besine anormal immünolojik tepkidir. Bu reaksiyonlar, besin alımıyla tekrarlayabilir ve genellikle doza bağımlı değildir (18,20).

Besinlere karşı alerjik reaksiyonlar, IgE aracılı ve IgE aracılı olmayan reaksiyonların kombinasyonu şeklinde de karşımıza çıkabilir. Besin alerjisi; alınan besinler ve onların tatlandırılması, renklendirilmesi, korunması için eklenen katkı maddeleriyle oluşabilir. Belirtileri gastrointestinal sistemin yanısıra, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem ve deride de görülebilir (21).

2.2 Besin Alerjisi Tarihçesi

Besin alerjisi ilk kez 2000 yıl kadar önce Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Prautnitz ve Küstner tarafından 1921 yılında alerjinin bir serum komponenti tarafından pasif transfer edilebileceğinin gösterilmesi, bu konuda bir dönüm noktası olmuştur (22). İnek sütü alerjisi ilk kez 1901'de, yumurta alerjisi ise 1912'de bildirilmiştir (23). Besin alerjisinin değerlendirilmesinde uygulanan provokasyon testleri; doktor tarafından deneylenen, hastaya yaşına uygun miktara ulaşana veya semptomlar nedeniyle beslenme sona erdirilene kadar kademeli olarak artan miktarda besin verilmesi şeklinde planlanır. Provokasyon testleri ilk olarak 1950'de Loveless tarafından denenmiş olup, 1974 yılında May çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon testini uygulamıştır (24,25).

2.3 Besin Alerjisi Prevalansı

Besin alerji sıklığı yaş ve diyetle ilişkilidir. Hayatın ilk 3 yılında daha fazladır (2). Alerji tanımları, çalışma popülasyonları, metodolojiler, coğrafi değişkenlik, yaş, beslenme şekilleri ve yöntemleri veya içeriklerindeki farklılıkların etkisiyle besin alerjisi prevalansının doğru saptanması oldukça güçtür (26). Besin alerjilerinin sıklığı

ile ilgili bulgular çalışmalarda farklılık göstermektedir; besin alerjisinin toplumun %1-10'unu etkilediğini bildiren çalışmalar olduğu gibi (27), Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ve İngiltere'de tüm populasyonda %3,5-4 oranında, 5 yaş altında %6-8 oranında ve erişkinlerde %3'ün altında görüldüğünü bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (1,2). Gupta ve arkadaşlarının 2009-2010 yıllarında ABD'de 18 yaş altı en az bir çocuğu olan hane halkı ile gerçekleştirdikleri elektronik anket araştırmasında (n:38.480) çocukların %8'inde besin alerjisi saptanırken; %2,4'ünde birden fazla besin alerjisi, %3'ünde alerjik yiyeceklerin yanlılıkla alınması sonucu nefes darlığı, kan basıncında ani düşme ve ölümlerle sonuçlanabilen reaksiyonlar bildirilmiştir (28).

ABD Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezlerinin 2013'deki verilerine göre, 0-17 yaş aralığındaki çocuklarda besin alerjisi prevalansı 1997-1999'da %3,4 iken, 2009-2011'de %5,1'e yükselmiştir (29). Bock ve arkadaşları ise, 480 yenidoğanı 3 yaşına kadar izleyerek, besin alerjisi oranını %8 olarak saptamıştır (30).

Ülkemizde besin alerjisi prevalansı konusunda kısıtlı veri bulunmaktadır, ancak çocuklarda besin alerjisi sıklığının giderek arttığı bildirilmektedir. Karadeniz Bölgesinde 6-9 yaş arasındaki okul çocuklarında yapılan bir anket çalışmasında besin alerjisi sıklığı %5,7 iken, çift kör plasebo kontrollü provokasyon testi ile bu oran %0,8 olarak saptanmış ve en sık saptanan alerjen besinler sırasıyla; kırmızı et, inek sütü, kakao, tavuk yumurtası ve kivi olarak bildirilmiştir (31). İstanbul'da yapılan bir diğer çalışmada ise, çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon testi ile besin alerjisi sıklığı %0,1 olarak bulunmuştur (32).

2.4 Besin Alerjisi Patogenezi

Besinlere verilen immünolojik yanıtta bireyin genetik yapısı, yaşı, besinlerin emilimi ile ilgili özellikler, besin proteinlerinin kimyasal yapısı, immün sistemde işlenme şekli ve hedef organ duyarlılığı gibi birçok faktör rol oynamaktadır (1).

Besin alerjisi gelişiminde hijyen hipotezi, diyet yağı, antioksidanlar, D vitamini ve çift alerjene maruz kalma gibi öngörülen çeşitli hipotezler mevcuttur. Besin alerjisinin astım ve alerjik rinit riskinde artışa neden olduğu konusunda destekleyici

bazı veriler vardır ancak besin alerjisinin yaygınlığıyla bu hipotezler arasında ilişkiyi açıklayan veriler sınırlıdır (33).

Hijyen hipotezi: Hayatın erken döneminde enfeksiyöz patojenlere ve normal bağırsak mikrobiotasına maruz kalma, immün sistemin T helper tip 2'den (Th2) uzaklaşp T regülatör (Treg) hücre yanıtına doğru gelişmesine neden olabilir. Daha iyi hijyen koşulları, daha az mikrobiyal maruziyete, bu da atopik hastalık sıklığının artmasına neden olabilir (33).

Mikrobiyom tükenme hipotezi: Bu hipotez hijyen hipotezinden evrimleşmiştir. İnsan vücudunun ekosistemi bağışıklık sistemini etkileyebilir. İnsan mikrobiyomundan tür çeşitliliği kaybı; alerji, otoimmün hastalık, artmış inflamasyona bağlı diğer hastalıkların gelişimine neden olabilir (34,35).

Kısa zincirli yağ asidi hipotezi: Belirli bir mikrobiyom bütirat, propiyonat veya asetat gibi kısa zincirli yağ asitlerinin yüksek konsantrasyonda oluşumuna neden olabilir ve bu da besinlere karşı duyarlılığın azalmasına neden olabilir (36).

Diyette yağ hipotezi: Bu hipotez n-3 yağ asitleri (omega-3 yağ asitleri) tüketiminde azalma ve n-6 yağ asitlerinin alımının artması ve prostoglandin E'nin etkisinin, IgE'nin daha fazla üretimine yol açtığını belirtmektedir (33).

Antioksidan hipotez: Bu hipotez taze sebze ve meyvelerde bulunan antioksidanların patogeneizde koruyucu anti-inflamatuar etkilere sahip olduğunu ileri sürmektedir (33).

D vitamini hipotezi: D vitamininin immünomodülatör etkileri olduğu gösterilmiştir. D vitamini eksikliğinin alerjik hastalık gelişiminde rol aldığını öne süren görüşler bulunmaktadır (33).

İkili alerjen maruziyet hipotezi: Bu hipotez küçük bir çocukta besin duyarlılığının oluşmasında cilt yoluyla düşük doz maruziyetin, bağırsak yoluyla yüksek doz maruziyetten daha ön planda olduğunu ileri sürmektedir (33).

Besin işlenmesi hipotezi: Besinlerin işlenme şekli alerjenliğini etkilemektedir. Bu farklı kültürlerde besin alerjisi prevalansında değişikliklere neden olmaktadır. Örneğin fıstık ezmesi yapmak için fıstığı kavurma ve emülsiyonlaştırma proteinleri değiştirebilir ve alerjik reaksiyonları uyaracak şekilde bağışıklık sistemine

sunulmasına izin verebilir (37). Yer fıstığı alerjisi fıstığın kavrulmadan önce haşlandığı ülkelerde daha düşüktür.

Besin alerjisi patogeneğinde rol oynayan önemli faktörler bağırsak bariyeri, oral tolerans oluşması, immün cevap, besin alerjenleri olarak gruplandırılabilir.

2.4.1 Bağırsak bariyeri:

Bağırsak vücudun en büyük mukozal organıdır ve vücudun bağırsıklık homeostazında ön plandadır (38-40). Bağırsak bağırsıklık sistemi bağırsak bariyeri, bağırsak bağlantılı lenfoid doku (GALT) ve lenfoid organlardan oluşur. Bağırsağın patojenik ve kommensal mikroorganizmalara, ayrıca yutulmuş yabancı diyet proteinlerine ciddi oranda maruz kaldığı da bilinmektedir (41).

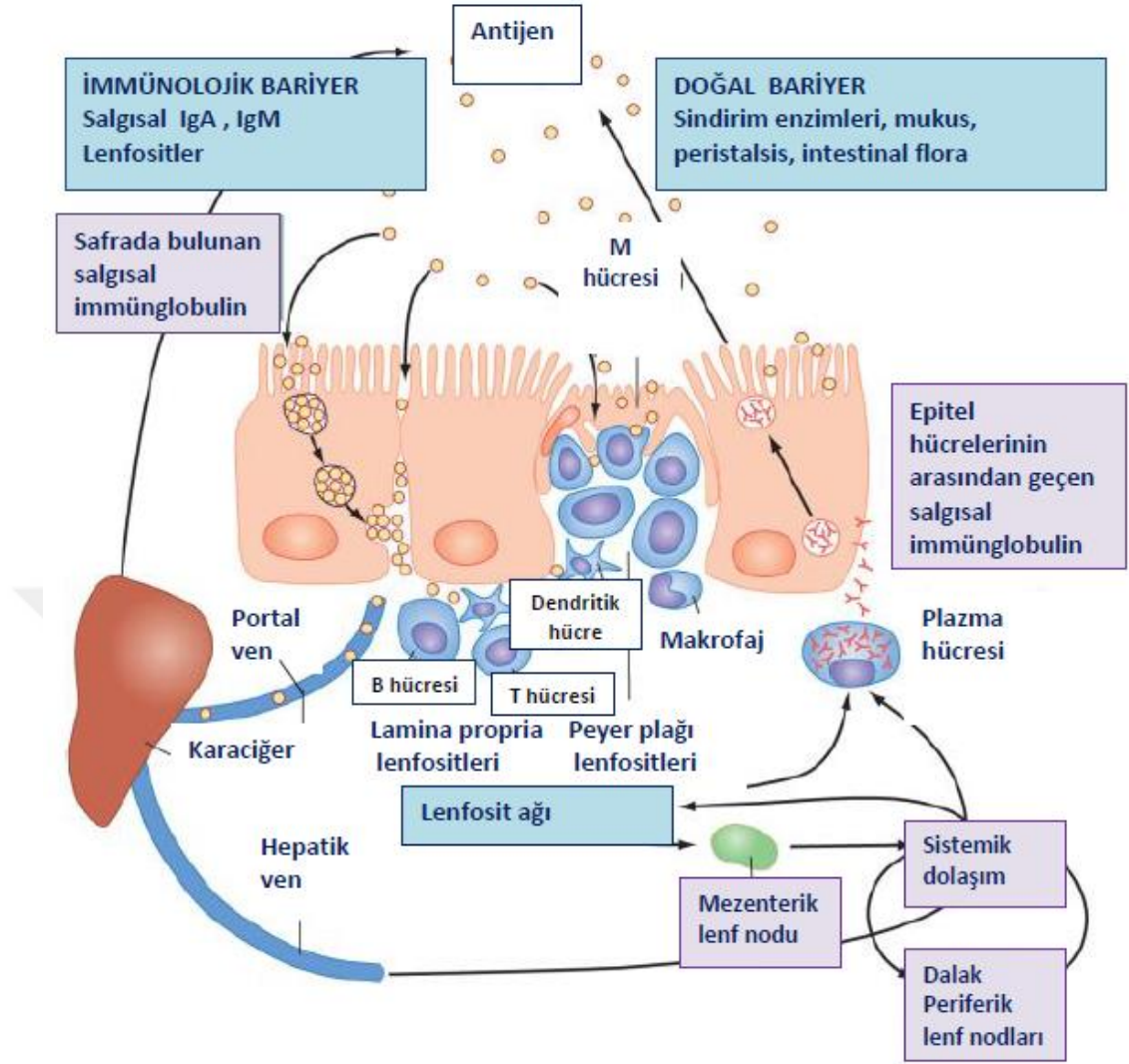
Gastrointestinal sistem (GİS)'in ana görevi alınan besinleri işleyerek hücrelerin büyümesini ve enerji üretimini sağlayacak şekle dönüştürmektir. Bunu sağlayabilmek için intestinal immün sistemin zararlı olan yabancı proteinleri zararsız olanlardan ayırt etmesi gerekir. Gerek non-immünolojik, gerekse immünolojik mekanizmalar “gastrointestinal mukozal bariyer”i oluşturarak, zararlı olan yabancı antijenlerin (bakteriler, virüsler, parazitler, besinsel proteinler vb.) vücuda girişini engellemeye çalışır (42). Tablo 2’de gösterildiği gibi, birçok immünolojik ve immünolojik olmayan faktörler antijenleri yok edebilir ya da vücuda girmelerini engelleyebilir.

Bebeklerde bu bariyerin immatür olması nedeniyle zararlı antijenler yeterince etkili olarak uzaklaştırılmazlar ve hayatın ilk yılında gastrointestinal enfeksiyonların ve besin alerjilerinin sıklığı yüksek oranlarda görülür. Hayatın ilk ayında bazal asit üretimi düşük miktardadır, intestinal proteolitik aktivite olgunlaşmamıştır, intestinal mikrovillüs membranlar henüz immatürdür, mukus miktarı azdır, bağırsak motilitesi yavaştır. Bütün bu faktörlerin sonucunda antijenlerin bağlanması ve mukozal epitelden transferi beklenildiği şekilde yapılamaz (43).

Tablo 2: Besin Antijenlerine Karşı GİS Bariyeri

<p>A) Fizyolojik Bariyerler</p> <ul style="list-style-type: none">• Sindirilmemiş antijenlerin bağırsak lümeninde yıkılması (gastrik asit ve pepsinler, pankreatik ve intestinal enzimler, bağırsak epitel hücrelerinde lizozim aktivitesi, peristaltizm)• Sindirilmiş antijenin penetrasyonunun önlenmesi (bağırsağın mukus tabakası, mikrovillöz membran yapısı, sıkı bağlantılar, peristaltizm)
<p>B) İmmünolojik Bariyerler</p> <ul style="list-style-type: none">• Sindirilmiş antijenlerin penetrasyonunun önlenmesi (Bağırsak lümeninde antijenlere özgü IgA)• GİS'e penetre olmuş antijenin temizlenmesi (antijene özgü IgA ve IgG, intestinal makrofajlar ve retiküloendoteliyal sistem (RES), alternatif kompleman yolları, defensin ve kateksin gibi antimikrobiyal peptidler)

Bağırsak yapılarının olgunlaşmaya başlaması ile birlikte, besin antijenlerine GALT yanıt verir, GALT potansiyel olarak zararlı maddelere ve patojenik organizmalara karşı hızlı ve etkili bir yanıt vermeli, bol miktarda maruz kalınan besin kökenli antijenler ve bağırsak florasındaki kommensal mikroorganizmalara cevapsız kalmalıdır (22). GALT 4 kompartmandan oluşur: 1) Peyser plakları (PP), apendiks (bağırsak mukozası boyunca yerleşim gösteren lenfoid folikül kümeleri), 2) Lamina propria lenfositleri ve plazma hücreleri, 3) Enterositler arasında yer alan intraepitelyal lenfositler, 4) Mezenterik lenf nodları. Bu çok bariyerli sisteme rağmen matüre olmuş bir bağırsakta bile, ağızdan alınan besinsel antijenlerin %2 kadarı emilerek, tüm vücuda immünolojik olarak aktif formlarda yayılabilir (42,44). Bağırsağın mukozal bariyer sistemi Şekil 1'de gösterilmiştir:



Şekil 1: Bağırsağın Mukozal Bariyer Sistemi

Antijenin alınması ve sunumu: Diyetteki proteinler gastrik asit, bağırsak ve pankreatik enzimler tarafından küçük peptitler ve amino asitler haline dönüştürülür. Çoğu durumda sindirilmiş peptitler orijinal proteinin potansiyel olarak immünojenik epitoplarnı taşımazlar. Buna ek olarak bağırsak lümenindeki sekretuar immünglobulin A molekülleri proteinleri bağlar ve absorpsiyonlarını önlerler. Bununla birlikte bazı proteinler ve alerjenik epitoplar bu engelleri aşar ve gastrointestinal sistemdeki özel hücreler tarafından alınır ve antijen sunan hücrelere nakledilirler.

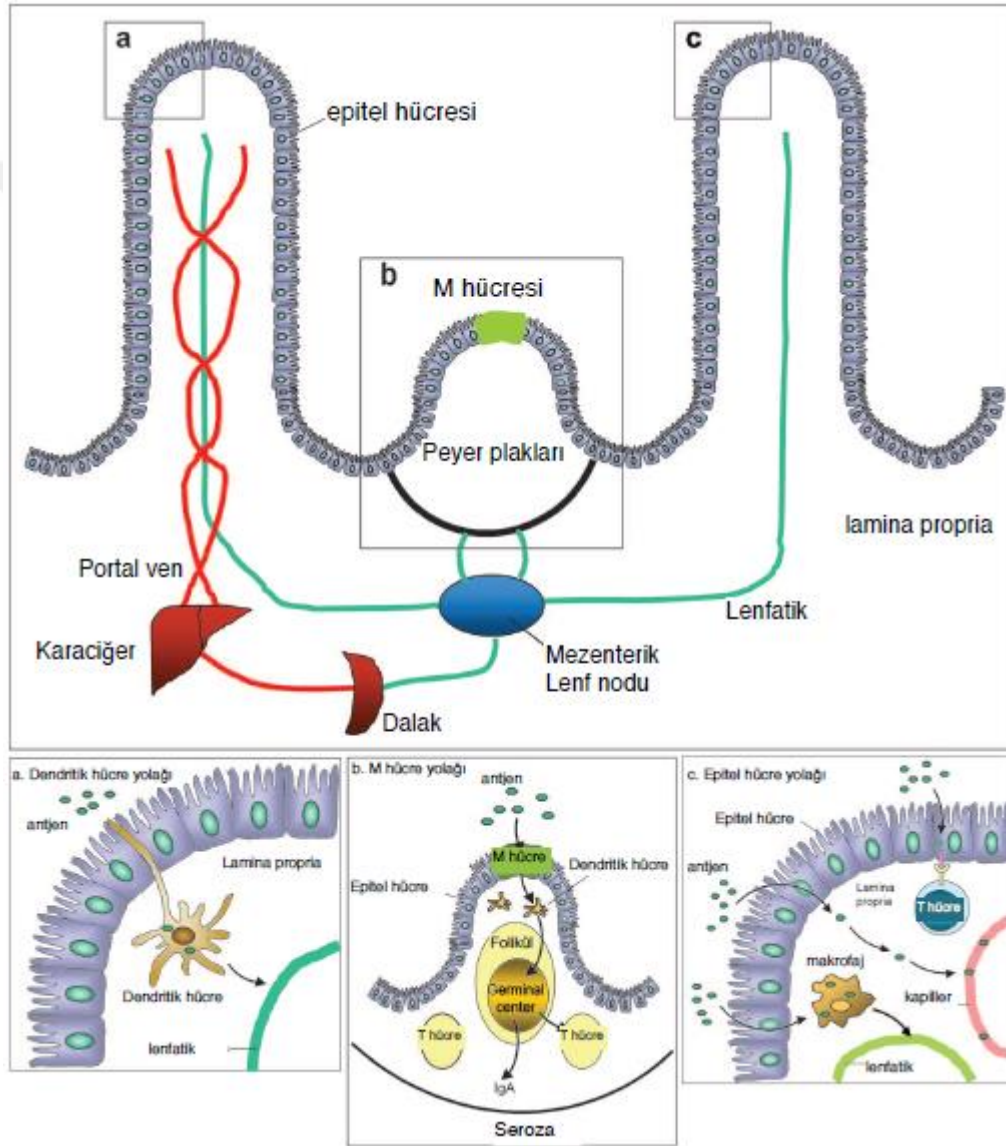
Antijen bağırsak lümeninden üç hücre tipi ile alınır (42,47) (Şekil 2):

Bağırsak epitel hücreleri: Çözünabilir antijenlerin epitelden geçişi transsellüler veya parasellüler yollarla gerçekleşebilir ve bu yollarla sindirilmemiş proteinler lamina

propriadaki T hücreleri veya makrofajlarla karşılaşabilir veya alternatif olarak dolaşıma katılabilir.

Dendritik hücreler: Lamina propriadaki dendritik hücreler dendritlerini bağırsak epitel hücreleri arasından bağırsak lümenine uzatıp antijeni alabilir.

M hücreleri: Partiküler yapıdaki antijenler Peyser plakları üzerinde konumlanan M hücreleri tarafından alınır ve subepitelyal tepeciklerdeki dendritik hücrelere ve oradan da altta yerleşen B hücre foliküllerine dağıtılır ve IgA ile bağlanır.



Şekil 2: Antijenin Bağırsak Lümeninden Alınması

Antijen sunumu: Antijen sunumu, çoğunluğunu dendritik hücrelerin oluşturduğu profesyonel antijen sunan hücreler tarafından yapılmaktadır (48). Dendritik hücreler çoğunlukla antijenleri alan periferik dokuların lamina propriasında lokalizedir. Daha

sonra Peyer plakları veya mezenterik lenf nodlarının folliküllerini de içeren efektör bölgelere göç ederler (49). Daha sonra dendritik hücreler, kompleks antijen peptitleri, majör histokompatibilite kompleks (MHC) ile CD4 T hücrelerindeki T hücre reseptörlerine sunarlar. CD 80 ve CD 86 gibi çeşitli kostimulatör moleküller etkili antijen sunumu ve immün yanıtın başlatılması için gerekli sinyalleri sağlar (50).

İntestinal epitel hücreleri yapısal olarak MHC-II'yi eksprese eder ve ayrıca profesyonel olmayan antijen sunan hücreler gibi davranabilir. Öncelikli olarak CD 8 baskılayıcı T hücrelerinde bulunur ve bunları etkinleştirirler (51,52).

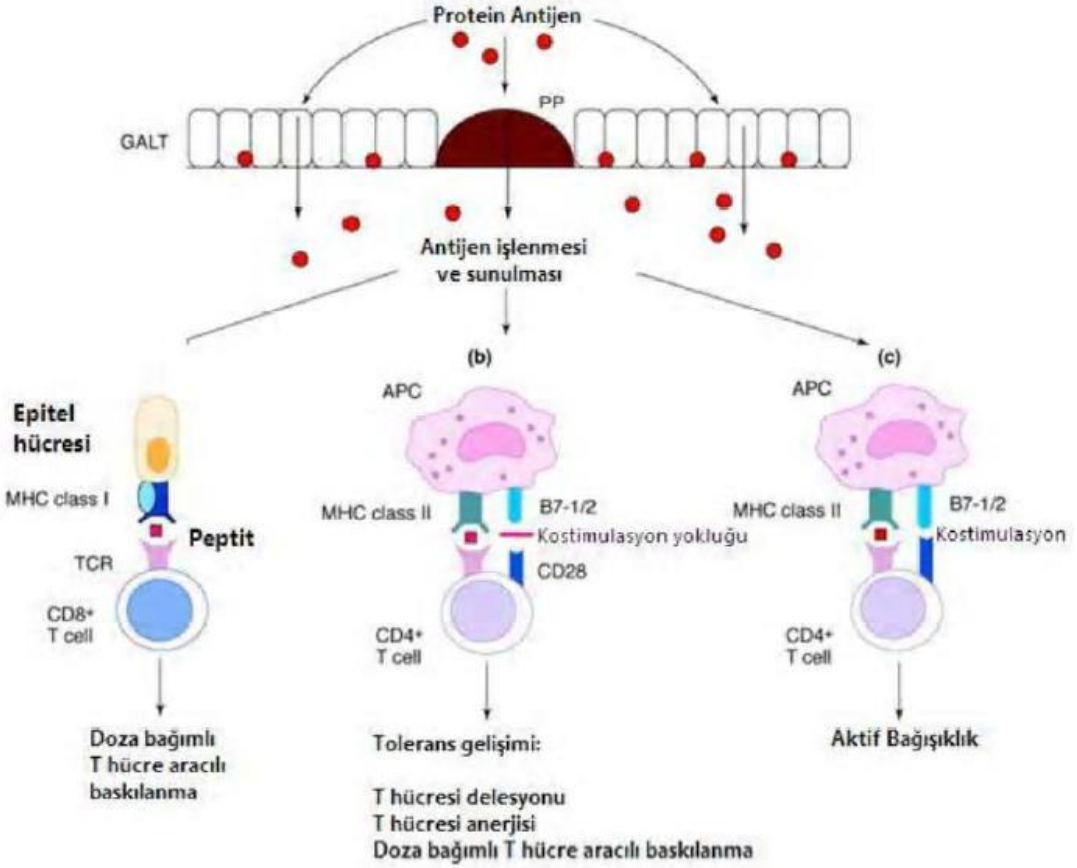
2.4.2 Oral Tolerans Oluşumu:

GİS yüzeyini kaplayan tek katlı epitel, sürekli olarak bol miktarda besin antijenleriyle karşılaşır. Epitel altındaki gevşek bağ dokusu içinde lenfosit ve antijen sunan hücreler bulunur. İntestinal yüzeyde besin proteinleriyle yoğun temas olmasına karşın görece olarak az sayıda bireyde besin alerjisi görüldüğü bilinmektedir, bu durum besin proteinlerine tolerans gelişmesi ile ilişkilidir. Bir antijenin oral yolla alınmasından sonra bu antijene karşı sistemik immün yanıtın aktif olarak inhibe edilmesi durumu “oral tolerans” olarak tanımlanır (1). Oral toleransta antijen sunan hücreler (özellikle intestinal epitel hücreleri ve dendritik hücreler) ile düzenleyici T (Treg) hücrelerin önemli rolü vardır (2). İntestinal epitel hücreleri profesyonel olmayan antijen sunan hücreler şeklinde tanımlanır, antijenleri işleminden geçirebilir ve MHC-II kompleksi üzerindeki T hücrelerine sunabilir, bu mekanizma besin alerjenlerine karşı tolerans oluşmasında önemli rol oynar. Antijene özgü T hücrelerinin inhibe edilmesi ve Treg hücrelerinin aktivasyonu sonucu inflamatuvar yanıt baskılanır ve “oral tolerans” gelişir. Lamina propriya ve Peyer plaklarındaki dendritik hücrelerde, IL-4 ve IL-10 eksprese ederek tolerans oluşumuna destek verirler. Antijenlerin özellikleri, dozu, temasın sıklığı tolerans indüksiyonunu etkiler (Şekil 3) (53).

Son olarak düzenleyici T hücrelerin indüksiyonu sonucunda üretilen transforming growth factor β (TGF- β) de, IL-4 ve IL-10 gibi inhibitör sitokinlerin yanısıra immün yanıtı baskılayıcı rol oynar. Adaptif düzenleyici T hücreler olan Th-3 ve Tr-1 (Treg tip 1) hücreler TGF- β 'nın potent kaynaklarıdır. Bu hücreler mukozal

lenfoid dokuda düşük doz antijen cevabı ile oluşmakta ve çevredeki lenfositlerin aktivasyonunu inhibe ederek tolerans gelişimine katkıda bulunmaktadır (1,2).

Bağırsak florası oral toleransın oluşmasında önemli rol oynar. Mikroorganizmaların olmadığı ortamda yetiştirilen deney hayvanlarında oral toleransın gelişmediğini, sadece anne sütü ile beslenmenin, oral tolerans gelişimine yardımcı olduğunu gösteren çalışmalar dikkat çekicidir (54,9).



Şekil 3: Besin Proteinleri İle Oral Toleransın Oluşması

2.4.3 İmmün Cevap:

Konakçıda oral toleransın gelişmemesi veya oral toleransta yetersizlik durumunda diyetle alınan besinsel antijenlere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkabilmektedir. Bireyde oral tolerans ve aşırı duyarlılık gelişiminin; genetik özelliklere, antijen yapısı ve alınan doza, alımın sıklığına, ilk maruziyet yaşına,

immünolojik duruma ve anne sütüne antijen geçişine göre değişiklik gösterebildiği bilinmektedir (55,26).

Besin hipersensitivitesi IgE aracılı, non-IgE aracılı ve mikst tip immünolojik reaksiyonlar ile ortaya çıkabilir (1).

2.4.3.1 IgE Aracılı Hipersensitivite Reaksiyonu:

IgE aracılı hipersensitivite reaksiyonu olan Tip 1 reaksiyon, en iyi anlaşılan ve en yaygın görülen reaksiyon şeklidir. Oral toleransın gelişmemesi veya gelişikten sonra bozulması sonucu besine karşı spesifik IgE antikor oluşmaktadır.

IgE aracılı reaksiyonlar iki fazda oluşmaktadır. Duyarlanma fazında, mukozal bariyeri geçen alerjenler antijen sunan hücreler tarafından işlenerek MHC-II aracılığıyla T hücrelerine sunulmaktadır. Bunun sonucunda T hücreleri Th2 hücrelerine dönüşerek sitokinler salgılamaktadır. IL-4 ve CD-40, CD-40 ligand gibi yardımcı uyarıcı moleküllerin aracılığıyla B hücrelerinde izotip dönüşümü gerçekleşerek spesifik IgE antikorları sentezlenmektedir. IgE antikorları mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli FcεRI reseptörlerine ve makrofaj, monositler, lenfositler ve trombositler üzerindeki düşük afiniteli FcεRII reseptörlerine bağlanmaktadır. Besin alerjenlerinin yeniden alınması aktivasyon olarak değerlendirilmekte, besin proteinleri ile mast hücresi ve bazofil üzerine bağlanmış olan IgE molekülleri arasında çapraz bağlanma meydana gelmektedir. Bunun sonucunda mast hücresi ve bazofillerden histamin, prostoglandin ve lökotrienler gibi mediyatörler salınmaktadır. Bu mediyatörler vazodilatasyon, düz kaslarda kasılma ve muköz sekresyonlarda artışa neden olmaktadır (55,57,58). Aktive olan mast hücrelerinden salınan bir takım sitokinler (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 ve PAF (trombosit aktive edici faktör)) ise IgE aracılı reaksiyonların geç faz bulgularının ortaya çıkmasına katkı sağlamaktadır.

Başlangıç kabul edilen 4-8 saatlik sürede bölgeye primer olarak nötrofil ve eozinofiller toplanmaktadır. Bu hücreler; PAF, peroksidazlar, eozinofil majör temel protein, eozinofil katyonik protein gibi mediyatörleri salgılamaktadır. İzleyen 24-48 saat içinde lenfositler ve monositler de eklenip inflamasyonun daha kronik bir şekil almasını sağlamaktadır (55,57). Besin alerjeninin tekrarlayan alımı ile bu

mononükleer hücreler de mediatörler salgılamaktadır. Bu salgılardan histamin salınım faktörü (HRF); bazofil ve mast hücreleri üzerine yapışmış olan IgE molekülleri ile etkileşime girmekte ve bunların sitokin salgılamasını arttırmaktadır (58).

IgE aracılı reaksiyonlar en sık deri bulguları ile seyretmekte, ancak solunum, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemlerde de patolojik bulgulara neden olabilmekte; birden fazla sistem aynı anda etkilenebilmektedir. Bunlar arasında kardiyovasküler (hipotansiyon, şok), kutanöz (ürtiker, anjiyoödem ve kaşıntılı morbiliform döküntü), oral ve gastrointestinal (dudak, dil ve damakta kaşıntı ve ödem, larinks ödemi, kusma, bağırsaklarda aşırı gaz oluşması, ishal), solunum sistemi (burun akıntısı, burun tıkanıklığı, hışıltılı solunum, astım, larinks ödemi, stridor) ile ilişkili bulgular yer alabilmektedir (59,60).

Alerjene maruziyetten sonra dakikalar veya saatler içinde yakınmalar ortaya çıktığı için IgE aracılı alerjiler, sıklıkla ani başlayan hipersensitivite reaksiyonu olarak değerlendirilir. Alerjene spesifik IgE ve deri prik testi tanıda yardımcıdır (61).

2.4.3.2 IgE Dışı Reaksiyonlar: IgE Dışı Besin Aşırı Duyarlılığı Tip II, III ve IV Reaksiyonları İle Gelişir

(Tip II) Antijen-antikor bağımlı sitotoksik reaksiyon: Spesifik antikorun yüzeysel doku antijenine veya haptene bağlanması ve kompleman aktivasyonu ile gelişmektedir. Kompleman aktivasyonu sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar mediyatörler aracılığıyla doku hasarı gelişmektedir. Alerjen proteini içeren besinin alımı sonrası gelişen antikor bağımlı trombositopeninin tanımlandığı olgu sunumları olmasına rağmen besin alerjilerinde Tip II reaksiyonunun rolü tam kanıtlanmamıştır (1).

(Tip III) Antijen-antikor kompleksine bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu: Farklı semptomları olan ve/veya serumda besin antijen-antikor kompleksleri düzeylerinde artış saptanan hastalarda Tip III antijen-antikor kompleks aracılıklı aşırı duyarlılık reaksiyonları sorumlu tutulmuştur. Besin alerjisinden şüphelenilen olguların yanı sıra normal bireylerin serumunda da besin antijen-antikor kompleksleri gösterilmiştir. β -laktoglobuline karşı üretilen IgG, IgA ve IgM antikorlarının oluşturduğu kompleksler

normal çocuklar ve erişkinlerde süt alımını takiben 1-3 saat içinde tespit edilmiştir (1).

(Tip IV) Hücresel aşırı duyarlılık: IgE aracılı olmayan, hücre aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. IgE aracılı reaksiyonların aksine, semptomlar besin alımından 24 saat sonra, geç olarak ortaya çıkabilmektedir. Bundan dolayı genel olarak gecikmiş hipersensitivite olarak isimlendirilmektedir. Semptomlar IgE aracılı reaksiyonlar gibi tüm sistemleri ilgilendirebilir, fakat sıklıkla gastrointestinal sistem veya deriyi tutmaktadır. Tanısı için güvenilir laboratuvar testi yoktur. Besin spesifik IgE ve deri prik testi negatiftir. İmmünolojik mekanizmalar halen kesin olarak açıklanmamıştır, ancak Th1 aracılı reaksiyonlarda, kompleman aktivasyonunun öncülük ettiği immün komplekslerin birikimi veya T hücre/mast hücresi/nöron etkileşimlerinin düz kas hareketlerinde ve intestinal motilitede oluşturduğu fonksiyonel değişmelerin etkili olduğu bilinmektedir (61).

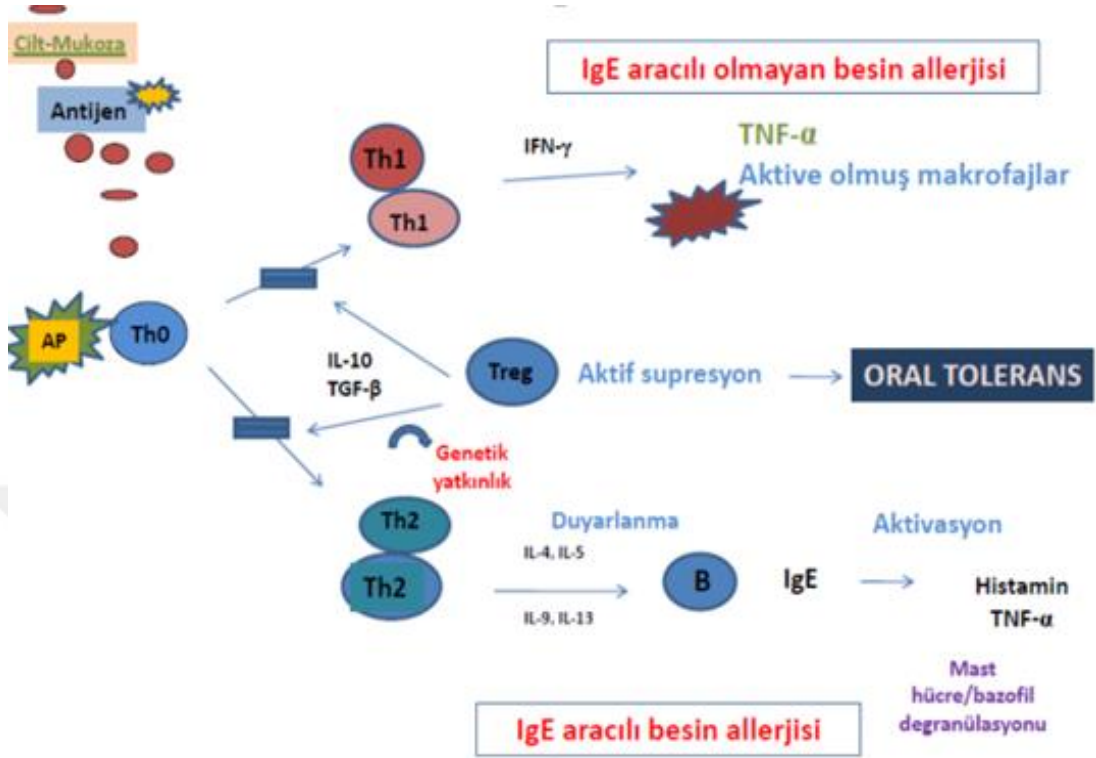
IgE aracısız duyarlılık reaksiyonlarında birçok enflamatuvar hücrenin patogeneizde rol aldığı bilinmektedir. Lenfositlerin aktivasyonu ile eozinofil ve mast hücrelerinin olaya katılımları patogeneizde önemlidir (62). Yapılan çalışmalarda IgE aracısız reaksiyonlarda, interlökin-4 (IL-4), interlökin-5 (IL-5) ve interlökin-13 (IL-13) artışına bağlı Th1 yanıtının önemli rol oynadığı bildirilmektedir.

IgE aracılı olmayan besin alerjilerinin prototipi sayılan İSPA'sinde, inek sütü proteinleri, endositozla antijen sunan hücrelerin (ASH) içine alınmakta ve peptit epitoplari T hücrelerine sunulmaktadır (Şekil 4). Dendritik hücreler ASH'lerin önemli bir sınıfıdır ve T hücrelerini programlamada oldukça etkilidirler. IgE aracılı olmayan mekanizmalar halen tam anlaşılammıştır, ancak interferon gama (IFN- γ) aracılığı ile gelişen makrofaj aktivasyonunun patogeneizde önemli olduğu belirtilmektedir. Oral toleransın oluşumunda düzenleyici T hücrelerin interlökin-10 (IL-10) ve transforming growth faktör beta (TGF- β) yoluyla aktif Th1 ve Th2 hücrelerini baskılaması rol oynamaktadır (63).

2.4.3.3 Karma Tip (Tip I ve IV) Reaksiyonlar

İmmünolojik mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. En sık atopik dermatit, özofajit, enterokolit gibi gastrointestinal hastalıklar şeklinde ortaya çıkar.

Semptomlar süt alımının hemen ardından veya alımdan günler sonra ortaya çıkabilir (61).



Şekil 4: Besin Proteinlerine Karşı Alerjik Reaksiyonların Mekanizmaları

2.4.4 Besin Alerjenlerinin Rolü

Besin alerjenleri iki grup altında değerlendirilmektedir. Birinci grup besin alerjenleri gastrointestinal sistemden alınmaktadır. İkinci grup alerjenler ise polenler gibi solunum yolu alerjenleri ile benzer yapı göstermektedir. Polenle duyarlanması olan kişilerde benzer alerjen içeren besinin alınması ile hafif bulgular ortaya çıkmaktadır. Birinci grup alerjenler suda eriyen, glikoprotein yapısında maddelerdir, molekül ağırlıkları 10-70 kD arasındadır, ısı, asit ve proteaza dayanıklıdır. İkinci grup alerjenler ise ısıya ve enzimlere duyarlıdır (64). Major besin alerjenleri Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3: Major Besin Alerjenleri

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

Her türlü besin 1. grup alerjen olabilir, ancak süt, yumurta, yer fıstığı, kuruyemiş, balık, soya ve bazı tahıllar çocukluk dönemindeki besin alerjilerinin %90'ından sorumludur (20). Besin alerjilerinin en sık görüldüğü 0-3 yaş grubunda en sık saptanan alerjenler, inek sütü, yumurta beyazı ve soyadır. Daha büyük yaş grubunda ise en sık saptanan alerjen besinler fıstık, fındık ve balıktır (18).

2.5 Besin Alerjisi Kliniği

Tablo 4: Besin Alerjisinin Klinik Bulguları ve İlişkili Hastalıklar (1)

Hastalık	IgE aracılı	Mikst tip	IgE aracılı olmayan
Sistemik reaksiyonlar	Anafilaksi Besine bağlı egzersiz ile tetiklenen anafilaksi		
Deri	Ürtiker, Anjiyoödem, Flushing Akut morbiliform döküntü Akut kontakt ürtiker	Atopik dermatit Kontakt dermatit	Kontakt dermatit Dermatitis herpetiformis
Gastrointestinal sistem	Oral alerji sendromu Gastrointestinal anafilaksi	Eozinofilik özofajit Eozinofilik gastroenterit	Besin proteini ilişkili proktokolit, enterokolit, enteropati Çölyak hastalığı
Solunum sistemi	Akut rinokonjonktivit Akut bronkospazm	Astım	Pulmoner hemosiderozis (Heiner Sendromu)

Semptomlar genellikle ilk 2 yaş içinde ek besinlerin diyete girmesi ile görölmeye başlamaktadır. Klinik bulgular lokalize ürtikerden hayatı tehdit edebilen anaflaksiye kadar değişik spektrumda olabilmektedir. En fazla etkilenen sistemler; cilt, gastrointestinal sistem ve solunum sistemidir (65).

Besin Alerjilerinde Sistemlere Göre Saptanan Klinik Patolojiler:

2.5.1 Besin İlişkili Anaflaksi:

Aniden başlayan ve öldürücü, ciddi bir reaksiyondur. Tipik olarak IgE bağımlı alerjidir. Duyarlanmış mast ve bazofil hücrelerinden salınan sistemik mediyatörler etiolojide rol oynamaktadır (18). En az 2 veya daha fazla organ tutulumu ile karakterizedir. Deri, solunum ve gastrointestinal semptomların yanı sıra hipotansiyon, vasküler kollaps ve kalp ritim bozukluğu gibi kardiyovasküler sistem semptomları da görölmektedir.

Besine bağlı egzersiz ile tetiklenen anafilaksi ise, besinin alınmasından sonraki 2-4 saatte yapılan egzersiz ile gelişmekte, olguların %90'ında bulgular ilk 30 dakika içinde görülmektedir. (18).

2.5.2 Besine Karşı Kutanöz Reaksiyonlar

2.5.2.1 Akut Ürtiker

Akut ürtiker oral yoldan alınan antijenlerle en sık görülen klinik tablolar arasındadır, çocuklarda erişkinlere göre daha sıktır. IgE aracılı besin alerjisine bağlı oluşmaktadır. Lezyonlar sorumlu besini veya besinleri aldıktan sonra hızlı bir şekilde gelişmekte (dakikalar-2 saat) ve birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişen, polimorfik, yuvarlak veya düzensiz şekilli kaşıntılı kabarcıklar gibi görünmektedir. Lezyonlar; dakikalar-saatler içinde sönüp başka yerlerde tekrar çıkabilmektedir (18).

2.5.2.2 Anjiyoödem

Sıklıkla ürtiker ile kombinasyon halinde ortaya çıkmaktadır ve besin kaynaklı olduğunda, tipik olarak IgE aracılıdır. Cilt altı dokuları (örneğin yüz, eller, kalça ve genital organ), karın organlarını veya üst hava yolunu içeren kaşıntılı olmayan ödem ile karakterizedir. Üst solunum yolu tutulduğunda laringeal anjiyoödem acil değerlendirme gerektiren bir durumdur (18).

2.5.2.3 Atopik Dermatit

Atopik dermatit, gelişiminde besin alerjisinin de rolü olduğu düşünölen kronik inflamatuvar cilt hastalığıdır. Lezyonların morfolojisi ve dağılımı özellik gösterir. Bebeklerde, yüz, kol ve bacakların ekstansör yüzlerinde, erişkinlerde ekstremitelerin fleksör yüzü, boyun, gövde üst kısmında likenifiye kaşıntılı dermatit

görülür. Atopik dermatitte, altta yatan inflamatuvar patoloji besin alerjenine özgü T hücrelerine bağlıdır. Alerjenin cilt yüzeyinde IgE ile etkileşmesine bağlı olarak mast hücrelerinden salınan mediyatörler ile inflamasyon gelişir (66).

2.5.2.4 Kontakt Dermatit

Sıklıkla cilt ile besinlere temas edenlerde görülmektedir. Egzamanın besinlerdeki kimyasal haptenlere veya doğal olarak bulunan maddelere karşı gelişen hücrenel aracılı alerjik reaksiyon formudur. Kaşıntılı eritem, papül, vezikül şeklinde lezyonlarla seyretmektedir (66).

2.5.3 Solunumsal Semptomlar

2.5.3.1 Akut Rinokonjonktivit

Besin alımını takiben dakikalar-2 saat içinde gelişen burun tıkanıklığı, akıntı, kaşıntı, hapsirme, gözlerde sulanma, periorbital eritem, bazen boğazda ve dış kulakta kaşıntı ya da stridor, ses kısılması, nefes darlığı görülebilmektedir (67).

2.5.3.2 Astım

Besin alerjik reaksiyonlarında tek başına astım bulgularının ortaya çıkması nadirdir. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda inhalen alerjenler kadar olmasa da besinlerin astım patogeneğinde rol aldığı ortaya konmuştur. Dr. Oehling ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada astımlı 284 çocuğun 24'ünde (%8,5) besinlerin alerjen olarak rol aldığı bulunmuştur (68). Diğer bir çalışmada 140 astımlı çocuk öykü, deri prik testi, RAST (Radioallergosorbent test) ve besin provokasyon testi ile taranmış ve 8 (%6) çocukta hışıltı ataklarının besinlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (69).

2.5.3.3 Pulmoner Hemosiderozis (Heiner Sendromu)

IgE aracılı olmayan solunum yoluna ilişkin bulguların ön planda olduğu klinik tablodur. Tekrarlayan pnömoni atakları, pulmoner infiltrasyonlar, hemosiderozis, gastrointestinal kan kaybı, demir eksikliği anemisi ve tartı alamama ile karakterize hücresel aracılı, geç başlangıçlı, kronik bir reaksiyondur. Mide aspiratında veya akciğer biyopsi örneğinde hemosiderin yüklü makrofajlar görülmektedir. İnek sütüne duyarlılıkla ilişkilidir. Periferik eozinofili ve serumda inek sütü proteinlerine karşı presipitinler saptanmaktadır (18).

2.5.4 Gastrointestinal Besin Alerjileri

2.5.4.1 Oral Alerji Sendromu (Polen-Besin Sendromu)

Erişkinlerde besin alerjisinin en sık bulgusudur. Genellikle çiğ besin ile oluşmaktadır. Oral mukozada sınırlı IgE aracılı reaksiyondur. Belirtiler genellikle orofarenkse sınırlıdır, sistemik reaksiyona neden olmamaktadır. Ağızda hızlı başlangıçlı kaşıntı, dudak, dil, damak ve boğazda uyuşma, anjiyoödem, kulaklarda kaşıntı algısı gibi bulgularla seyredebilmektedir. Belirtiler genellikle kısa sürelidir. Huş ağacı ve kanaryaotu poleni gibi polenlere çapraz reaksiyon gösteren taze meyve ve sebze proteinleri tarafından oluşturulan lokal mast hücresi aktivasyonuna bağlıdır. Huş ağacı poleni ile yumurta, havuç, kereviz, fındık, kivi; kanaryaotu poleni ile muz, kavun arasında çapraz reaksiyonlar bildirilmektedir (20).

2.5.4.2 Gastrointestinal Anaflaksi

Gastrointestinal sistem aşırı duyarlılığı, üst gastrointestinal sistem semptomlarının birkaç dakika içinde, alt gastrointestinal sistem semptomlarının hemen veya birkaç saatlik bir gecikmeyle ortaya çıkabileceği bir IgE aracılı besin alerjisidir, kusma en yaygın bulgudur (18).

2.5.4.3 Eozinofilik Özofajit

Eozinofilik özofajit (EoE) özofagusun lokalize eozinofilik infiltrasyonu ve buna bağlı özofageal disfonksiyonla karakterize kronik bir hastalıktır. Hem IgE aracılı hem de IgE aracılı olmayan mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Çocuklarda beslenme bozuklukları, kusma, karın ağrısı ve diğer reflü semptomları ile kendini gösterebilir, gastroözofageal reflü tedavisine yanıt alınamaması eozinofilik özofajiti düşündürmelidir (18).

2.5.4.4 Eozinofilik Gastroenterit

Eozinofilik gastroenteropati özofagus, mide ve ince bağırsak mukozasında yoğun eozinofil infiltrasyonu ile seyreden bir grup hastalıktır. Erken süt çocukluğu döneminde başlayabilir, ancak en sık 3. dekatta gözlenmektedir. Tutulan organ duvarında eozinofil infiltrasyonunun derinliği kliniğin şiddeti ile doğru orantılıdır. Etiyolojisi tam olarak anlaşılamamış olup, dokuda eozinofili yapan diğer patolojik durumların dışlanması ile konulabilen bir tanıdır. Patogenezin T hücre ve IgE aracılı mekanizmaların ortak sonucu olduğu düşünülmektedir (67).

2.5.4.5 Besin Proteini İlişkili Enterokolit

Bebeklikte uzamış kusma ve ishal ile tanı alan, hem ince bağırsak hem de kalın bağırsağın tutulduğu gastrointestinal sistemin alerjik inflamasyonudur. IgE aracılı olmayan mekanizmalar rol oynar. Direkt besin antijeni ile ilişkilidir, inek sütü ve soya en sık saptanan alerjenlerdir. Sebze, buğday, yumurta da etiyojide rol oynayabilmektedir. Genelde ilk aylarda başlamakta, 2. yılın sonunda düzelmekte, geç çocuklukta nadiren devam etmektedir. Semptomlar besin alımını takiben 1-10 saat sonra kusmayla başlayıp, takiben ishal görülmektedir. Uzamış ishal, kusma, dehidratasyon, büyüme geriliği ile tanı alabilmektedir. İntestinal kanama, anemi, protein kaybettiren enteropati, şok görülebilmektedir. Deri testi ve serum antijen spesifik IgE negatiftir. Histopatolojik olarak, fokal eroziv gastrit ve özofajit, duodenumda eozinofilinin belirgin olduğu villöz atrofi, ödem ve akut inflamasyon

görülebilmektedir. Kolonda kript abseleri, plazma hücrelerinin baskın olduğu inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmektedir. Tümör nekrozis faktör (TNF) alfa artmakta, TGF beta ekspresyonu azalmaktadır (66,67,70,71). Şüpheli besinlere karşı deri prik testleri negatiftir. Sorumlu alerjenin eliminasyonu ile semptomların 72 saat içinde düzelmesi ve ilgili besinin tekrar diyet listesine eklenmesi sonucunda klinik şikayetlerin başlaması ile tanı konulmaktadır (55,58).

2.5.4.6 Besin Proteini İlişkili Enteropati

Bebeklikte erken dönemde kusma, ishal ve kilo alamama, hipoproteinemi, malabsorbsiyon bulguları gelişir. IgE aracılı olmayan mekanizmalar rol oynar. Genelde inek sütü ile ilişkilidir ancak soya, yumurta, buğday, balık ile de ilişkili olabilir. Klinik olarak çölyak hastalığına benzer bulgular görülebilir, erişkinlerde nadirdir. Duodenumda IgE içeren hücreler, eozinofil ve T lenfositler gösterilmiştir. Th2 ilişkili sitokinler egemendir, bağırsağın hasarlanması ile geçirgenlik artar, emilim bozulur. Bağırsakta hücreyel infiltrasyonla birlikte olan yamalı villöz atrofi görülmesi karakteristiktir. Genellikle 2-3 yaşında süte tolerans gelişir, nadiren okul çağına kadar sürer (66,67,70,71).

2.5.4.7 Besin Proteini İlişkili Alerjik Protokolit (BPIAP)

Sağlıklı görünen süt çocuklarında sık karşılaşılan, genellikle yaşamın ilk 6 ayında mukuslu, kanlı gaita ya da ishal bulguları ile ortaya çıkan klinik tablodur (18). Olguların yarısından fazlası anne sütü ile beslenmektedir. Tetikleyen besin, anne sütü aracılığıyla geçen inek sütü proteini ya da soya olarak bildirilmektedir (58). Olguların çoğunda alerjen besinin diyetten çıkarılmasından sonraki 72 saat içinde belirgin iyileşme gözlenmektedir. Bağırsak patolojisinin düzelmesi bir ayı bulabilmektedir. Alerjen besinin tekrar vücuda girişi ile birkaç saat ile gün içinde semptomlar tekrar görülebilmektedir (72). İnek sütü proteini ilişkili BPIAP genellikle 6 ay ile 2 yıl içinde kendiliğinden düzelebilmektedir (58).

2.6 İNEK SÜTÜ PROTEİN ALERJİSİ

2.6.1 İSPA Tanımı

İnek sütünde bulunan proteinlere karşı immünolojik mekanizmalarla oluşan reaksiyonlara inek sütü protein alerjisi (İSPA) denir (73). İnek sütü günlük hayatımızda beslenmemizde önemli bir yer tutan hayvansal besinlerin başında gelmektedir. Süt çocuklarının beslenmesinde yer alan ilk yabancı protein inek sütüdür. Dolayısıyla genel olarak immünolojik tolerans mekanizmaları immatür olan bebek ve küçük çocuklar arasında en sık rastlanan ve erken bulgu veren besin alerjisi olma özelliği taşımaktadır (7).

2.6.2 Epidemiyoloji

Besin alerjilerinde olduğu gibi İSPA'nın da gerçek prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Ancak hem gelişmiş ülkelerde hem de gelişmekte olan ülkelerde prevalans artış eğilimindedir (74). Bebekler inek sütü proteinlerini direkt olarak veya inek sütü bazlı mamalarla alabilmektedir. İnek sütü alerjisi atopinin ilk görülen klinik şekli olarak değerlendirilmektedir. Çünkü bebek, inek sütü proteinlerinin alınmasıyla yaşamında ilk kez yoğun bir şekilde yabancı alerjenlerle karşılaşmaktadır. Bu durum alerjik hastalık spektrumunun başlangıcı olarak adlandırılmaktadır (9).

İnek sütü alerjisi sıklığı süt çocukluğu döneminde yaklaşık %2-3'tür (5). Yaşamın ilk yılında pik yapmakta (6), altı yaş ve üzerinde ise sıklığı %1'in altına düşmektedir. Sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde %0,5 oranında görülmektedir (6). Matricardi ve ark. Almanya'da yaptıkları çok merkezli çalışmalarında İSPA sıklığını ikinci yaşta %4, 10. yaşta %1 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada 1314 çocuk 13 yaşına kadar izlenmiş; 2, 5, 7, 10. yaşlarda yapılan testlerde 273 çocukta spesifik IgE pozitif saptanırken, duyarlanmanın yaşla beraber azaldığı gösterilmiştir (75). Doğumdan itibaren üç yaşına kadar 543 çocuğun değerlendirildiği bir diğer çalışmada, İSPA sıklığı ikinci yaşta %0,92, üçüncü yaşta ise %0,55 olarak bulunmuştur (76). Japonya'da yapılan çok merkezli bir diğer araştırmada inek sütü alerjisi yenidoğan döneminde %0,21, immatür bebeklerde (<1000 gr) %0,35 olarak

bulunmuştur (77). Avrupa çalışmasında; Danimarka kohortunda 1749 çocuk doğumdan itibaren 3 yaşına kadar izlenerek; öykü, besin provokasyon testi, deri prik testi ve spesifik IgE değerlendirmeleri yapılmış, inek sütü alerjisi %6,7 oranında saptanmış ve olguların %2,2'sinde kesin tanı konmuştur. Otuz dokuz çocuğun %54'ü IgE aracılı alerji, %46'sı non-IgE aracılı olarak sınıflandırılmıştır. Aynı çalışmada hastaların ilk yıl içinde %56'sının, ikinci yılda %77'sinin, üçüncü yılda %87'sinin, 5-10 yaşlar arasında %92'sinin, on beşinci yılda ise %97'sinin alerjilerinin düzeldiği belirtilmektedir (78).

Ülkemizde inek sütü alerjisi ile ilgili çalışmalar az sayıdadır. Altıntaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ülkemizde inek sütü alerjisi sıklığı 1 yaşa kadar %1,55 olarak bulunmuştur (8). Adana Çukurova Tıp Fakültesi Hastanesinde doğan 1475 bebeğin dahil edildiği Şubat 2010-Şubat 2011 tarihleri arasında gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise, 1377 bebeğin izleminde, bebeklerin 33'ünde besin alerjisinin geliştiği ve inek sütü alerjisi prevalansının %1,4 olduğu bildirilmiş, çocukların %80'inde 5 yaşında inek sütü alerjisine tam tolerans geliştiği saptanmıştır (56).

İSPA semptomları nonspesifik olduğundan tanısal zorluklar sıktır. Bu nedenle İSPA nedeni ile izlenen ve tedavi edilen çocukların sayısının, tanısı doğrulananlardan 2-3 kat daha fazla olduğu düşünülmektedir (79,80). Çeşitli çalışmalarda, inek sütü alerjisinin hastaların %45-50'sinde 1 yaşında, %60-75'inde 2 yaşında, %85-90'ında ise 3 yaşında düzeldiği belirtilmektedir (10,11).

2.6.3 İnek Sütünün Alerjenleri

İnek sütünde alerjiye neden olabilecek 20'den fazla protein bulunmaktadır (81). En önemlileri whey ve kazein proteinleridir. İnek sütü proteininin %80'ini kazein, %20'sini whey proteini oluşturmaktadır. Kazein; α_1 , α_2 , β , ve κ kazein proteinlerinden oluşmuştur. Whey proteini ise β -laktoglobulin, α -laktalbumin, sığır serum albumini ve küçük miktarlarda çeşitli proteinler (laktoferrin, transferrin, lipaz, esteraz) içermektedir (Tablo 5). Genellikle birden fazla proteine karşı duyarlılık gelişir; en sık alerjiye yol açan komponentler kazein, β -laktoglobulin ve α -laktalbumindir. β -laktoglobulin inek sütünde bulunan başlıca proteindir (55,58).

Tablo 5: İnek Sütünde Bulunan Alerjenlerin Özellikleri ve Dağılım Oranları

Fraksiyon	Protein	Allerjen	g/L	total protein %
Kazein		Bos d 8	~30	80
	α_{s1} kazein		12-15	29
	α_{s2} kazein		3-4	8
	β kazein		9-11	27
	γ_1 kazein			
	γ_2 kazein		1-2	6
	γ_3 kazein			
Whey	κ kazein		3-4	10
			~5.0	20
	ALA	Bos d 4	1-1.5	5
	BLG	Bos d 5	3-4	10
	İmmunglobulin	Bos d 7	0.6-1.0	3
	BSA	Bos d 6	0.1-0.4	1
Laktoferrin	-	0.09	eser	

2.6.4 İnek Sütü Proteinlerinin Alerjenitesinin Isıtma ve Sindirim Enzimleri İle İlişkisi

Besin proteinleri sindirim enzimleri ile parçalanmaktadır. Genellikle kuvvetli antijenik özelliğe sahip proteinlerin sindirim enzimlerine dirençli olduğu düşünülmektedir (55,73). Proteinlerin sindirime uğraması ile alerjik özelliğinin değişimi in vitro testlerle net açıklanamamıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda birçok besin alerjeni üzerindeki “alerjenik epitop” denilen bölgeler detaylı olarak haritalanmış ve hastaların spesifik IgE’lerinin hangi epitoplara bağlandığı gösterilmiştir. Major besin alerjenlerindeki epitoplar, konformasyonel epitoplar ve lineer epitoplar olarak sınıflanmaktadır. Konformasyonel olanlar, ısınma veya hidroliz sonucu proteinin tersiyer yapısı değiştiğinden parçalanmaktadır. Araştırmalarda, lineer epitoplara karşı spesifik IgE’si bulunan hastalarda besinin her formuna karşı alerjik reaksiyon geliştiği, konformasyonel epitoplara karşı spesifik IgE bulunan hastaların ise pişmiş besinleri tolere edebildiği görülmüştür (55,73).

İnek sütü hazır olarak kullanılmak üzere pastörizasyon (70-80 C, 15-20 dk) ve UHT (100 C'de birkaç dakika) gibi çeşitli işlemlerden geçirilmektedir. Bu yöntemler inek sütünün antijenik ve alerjenik özelliklerinde minimal bir etkiye yol açmaktadır (82). Sadece yüksek derecede ısıtmanın (121 C, 20 dk) alerjik niteliği değiştirebildiği gösterilmiştir (83). Bu nedenle İSPA tanısı alan bazı çocuklar kek, kurabiye gibi inek sütünün yüksek derecede ve uzun süre ısıtıldığı durumlarda alımı tolere edebilmektedir (84).

2.6.5 Çapraz Reaksiyonlar

Genellikle memeli sütleri arasında filogenetik ilişkiye bağlı çapraz reaksiyonlar görülmektedir (85). En büyük benzerlik inek, koyun ve keçi sütü arasındadır. Bunlar bovidea ailesi olarak tanımlanmaktadır. İnek sütü alerjenleri domuz, at, eşek ve deve ile daha az yapısal benzerlik göstermektedir (55,73). Çalışmalarda İSPA olanlarda keçi ve koyun sütüne karşı in vivo ve in vitro duyarlılığın olduğu gösterilmiştir. İnek sütüne alerjik çocukların en az %90'ının keçi sütüne de reaksiyon gösterdiği bilinmektedir (86).

2.6.6 İSPA Patogenezi

Gastrointestinal sistem, yabancı antijenleri bloke ederek dolaşıma girmesini engelleyebilen, immünolojik ve immünolojik olmayan komponentlere sahiptir. Antijen sunan hücreler, retikuloendotelial sistemde bulunmakta ve oral tolerans gelişiminde rol oynamaktadırlar. Retikuloendotelial sistemi aktive eden faktörler, bu hücrelerin aktivasyonunu artırarak, CD8(+) hücre oluşumunu engelleyerek oral tolerans gelişimini azaltırlar. Küçük süt çocuklarında alerjen besinlere karşı gözlenen reaksiyonlar, alınan protein miktarının fazlalığına, bağırsaktaki salgısal IgA düzeyinin düşük olmasına ve bağırsak ilişkili lenfoid dokunun olgunlaşmasının tamamlanmamasına bağlıdır.

Oral tolerans gelişiminde ortaya çıkan bir yetersizlik, besine özgü IgE antikorlarının aşırı üretimi ile sonuçlanır. İSPA, IgE aracılı ve non-IgE aracılığı ile

gelişebilir, her iki mekanizmanın da alerjide rol oynadığı düşünülmektedir (mikst tip).

Çocuklar İSPA'nın etkilediği başlıca yaş grubunu oluşturmaktadırlar ve sıkı diyetin getireceği büyüme geriliği, hipokalsemi ve raşitizm gibi komplikasyonlar açısından dikkatli takip edilmelidirler. İnek sütü protein intoleransı tanımı, sıklıkla inek sütünün neden olduğu düşünülen nonspesifik semptomlar için kullanılır, ancak İSPA yerine kullanılmamalıdır. Çünkü İSPA'nın immün mekanizma ile geliştiği bilinmektedir. İnek sütü alerjisini düşündüren semptomlar süt çocuklarının %5-15'inde görülmesine rağmen, kesin tanısal kriterler uygulandığı takdirde İSPA insidansı yaklaşık %2-5 arasında görülmektedir. Hastaların çoğunda semptomlar 1 yaş öncesi ve inek sütü proteini alınmasından sonraki 1 hafta içinde gelişmektedir (87).

2.6.7 Klinik Bulgular

İSPA süt çocuklarında farklı klinik tablolarda gözlenebilir; alerjik bulgular erken başlangıçlı, geç başlangıçlı ve karışık tipte olarak sınıflanabilir. Erken bulgular alerjen alındıktan sonra birkaç dakika ile 2 saat arasında değişen sürede ortaya çıkar ve IgE aracılı olma olasılığı daha yüksektir. Geç bulgular ise alerjen alındıktan 48 saat-1 hafta sonrasına kadar belirti verebilir, ayrıca IgE aracılı olmayan immün mekanizmalar da geç bulguların gelişiminde rol oynayabilmektedir (87).

Alerjik olmayan reaksiyonların (toksik, farmakolojik) İSPA'yı taklit edebileceği de akılda tutulmalıdır. Genellikle birden fazla yakınma, birden fazla sisteme ait bulgu vardır. İSPA'nın izole olarak tek bir sistemi tutması çok nadirdir. Klinikte deri ve gastrointestinal bulgulara %50-60, solunum sistemi bulgularına %20-30 oranlarında rastlanmaktadır (88). Sindirim sistemindeki klinik belirti ve bulgular enflamasyona, dismotiliteye veya her ikisinin birlikte bulunmasına bağlı olabilmektedir. Oral ve peroral şişlik, disfaji, kusma, regürjitasyon, dispepsi, erken doyma, anoreksi, besin reddi (gecikmiş mide boşalması), ishal (malabsorbsiyon veya enteropatiye bağlı protein kaybı ile birlikte veya tek başına), gelişme geriliği, karın ağrısı, ciddi kolik ve inatçı kabızlık görülebilmektedir (61,62). Kronik demir eksikliği anemisi süt çocukları ve çocuklarda İSPA'nın tek bulgusu olabilmektedir.

Sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde, inek sütü proteinlerine karşı duyarlanma, primer olarak atopik egzamanın alevlenmesine ve/veya alerjik proktokolite neden olabilmektedir. lme yol açan nadir anaflaktik çok vakaları da bildirilmiştir. İSPA ayırıcı tanısında metabolik, anatomik bozukluklar, lyak hastalığı ve diğer nadir enteropatiler, kistik fibrozis gibi pankreas yetmezlikleri, fruktoz intoleransı veya sekonder laktaz eksikliği gibi immünolojik olmayan besin intoleransı, yumurta, buğday gibi diğer besin alerjileri ve enfeksiyonlar dışlanmalıdır (61).

2.6.7.1 IgE Aracılı Ani Alerjik Reaksiyonlar

İnek sütü alerjisi bulunan hastalarda süt alımını takiben dakikalar içinde eritem, ürtiker, anjiyoödem veya bulantı, kusma gibi gastrointestinal ani reaksiyonlar gözlenebilmektedir.

2.6.7.1.1 Anaflaksi

İnek sütü alerjisinin en ağır formu inek sütünün tetiklediği anafilaksidir. Akut gelişen, fatal seyredebilen, IgE'ye bağlı ciddi sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Semptomlar tipik olarak cildin klasik alerjik semptomlarını (rtiker, anjiyoödem, kaşıntı) ve bir veya daha fazla diğer hedef organı; gastrointestinal sistemi (bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, oral alerji sendromu), solunum sistemini (dispne, hııltı, öksürük), kardiyovasküler sistemi (ba dönmesi, hipotansiyon, senkop, taşikardi) ve santral sinir sistemini (konvülziyon) içermektedir. Anafilaksi bazen bifazik veya gecikmiş şekilde olabileceği gibi bazı olgularda da besin kaynaklı egzersizle ilişkili anafilaksi tanımlanmıştır, hastanın bir besini alımının ardından 2-4 saat içinde egzersiz yapmasıyla ortaya çıkmakta, egzersiz yapılmadığında herhangi bir reaksiyon gözlenmemektedir (89).

2.6.7.2 IgE Aracılı Gastrointestinal Reaksiyonlar

2.6.7.2.1 Oral Alerji Sendromu

Erişkinlerde taze meyve ve sebze alımını takiben görülen bir durumdur, pediatrik yaş grubunda nadirdir. Semptomlar dudak, dil, damak ve boğazda başlayan ani başlangıçlı anjiyoödem ve kaşınma duygusundan ibarettir. Klinik tablo olguların büyük kısmında ilk 5 dakika içinde gelişmekte ve semptomlar kısa sürede kendiliğinden düzelmektedir (26,55,61,73).

2.6.7.2.2 Ani Gastrointestinal Alerji

Sütün alımından sonra dudakta ve dilde şişme, ağız çevresinde kaşıntı gibi ani gelişen oral alerji semptomlarına benzer bulgular ortaya çıkabilmektedir. Gastrointestinal semptomlar ağızdan anüse kadar tüm sistem boyunca bulgu verebilmektedir. Üst gastrointestinal sistemde bulantı, kusma, kolik tarzında karın ağrısına, alt gastrointestinal sistemde ise ishal, karın ağrısı ve kanlı dışkılamaya neden olabilmektedir. İshalin genelde geç dönemde olması beklenir, ancak erken dönemde ani olarak da ortaya çıkabilmektedir (26,55,73).

2.6.7.2.3 Kısa Bağırsak Sendromu

Konjenital veya kazanılmış nedenlerden dolayı intestinal rezeksiyon yapılan hastaların %50'den fazlasında İSPA olduğu gösterilmiştir (26,55,61,73).

2.6.7.3 IgE Aracılı Solunumsal Reaksiyonlar

İnek sütü alerjisine bağlı solunum semptomları nadiren tek başına görülmekle birlikte, üst solunum yolunda nazal kaşıntı- tıkanıklık, burun akıntısı ve hapşırma gibi bulgular da gözlenebilmektedir. Alt solunum yolunda hışıltılı solunum, nefes

darlığı gibi semptomlar daha nadirdir, ancak kliniğin daha ciddi olduğu anlamına gelmektedir (26,55,73).

2.6.7.4 IgE Aracılı Cilt Reaksiyonları

2.6.7.4.1 Akut Ürtiker veya Anjiyoödem

İnek sütüne karşı olan anaflaktik reaksiyonların çoğunda ürtiker mevcuttur. Besin alımı dışında inhalasyon veya deri teması sonucu da görülebilmektedir.

2.6.7.4.2 Kontakt Dermatit

Süt ile temas sonrası iritan kontakt dermatitten, alerjik kontakt dermatite kadar bir dizi reaksiyon şekli ortaya çıkabilmektedir.

2.6.7.5 IgE Aracılı Olmayan Geç Başlangıçlı Reaksiyonlar

Geç başlangıçlı İSPA'nın semptomları IgE aracılı değildir ve genelde sütün alımını takiben semptomlar saatler veya günler içinde ortaya çıkar. Geç başlangıçlı İSPA tanısında kullanılacak güvenilir laboratuvar testi yoktur. Süt spesifik IgE ve deri prik testi negatiftir (61). Semptomlar IgE aracılı reaksiyonlar gibi tüm sistemleri ilgilendirebilir, fakat sıklıkla gastrointestinal veya dermatolojiktir (55,73).

2.6.7.5.1 Atopik Dermatit

Atopik dermatit, ciltte hem IgE hem de IgE aracılı olmayan mekanizmaları içerebilmektedir. Atopik dermatit egzamanın genellikle erken bebeklik döneminde başlayan bir formu olup tipik dağılım, aşırı kaşıntı, kronik olarak tekrarlayan ataklarla giden astım ve alerjik rinit ile ilişkisi olan bir hastalıktır (26,55). Çalışmalarda, atopik dermatit nedeni ile dermatoloji kliniklerinde takip edilen

hastalarda etiolojide sorumlu bulunan başlıca besin, Amerika'da üçüncü, İsviçre'de ikinci sıklıkla inek sütü olarak belirlenmiştir (26,55,61,73).

2.6.7.5.2 Gastrointestinal Reaksiyonlar

Gastrointestinal İSPA semptomları olan hastalar genellikle bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, malabsorbsiyon, gelişme geriliği veya kilo kaybı şikayetleri ile başvurumaktadırlar. IgE tipi gastrointestinal alerjiye ek olarak, inek sütü alerjisinin geniş klinik spektrumu arasında gastroözofageal reflü, kolik, enteropati, kronik kabızlık gibi geç başlangıçlı IgE aracılı olmayan klinik semptomlar da görülebilmektedir (90).

2.6.7.5.2.1 Gastroözofageal Reflü (GÖR)

GÖR tanısı alan hastaların %40'ında inek sütü proteinlerine karşı alerji vardır. İnek sütüne duyarlı infantlarda inek sütünün gastrik boşalmayı geciktirdiği ve bu yüzden de reflü hastalığının semptomlarının artmasına ve refleks kusmalara neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (55).

2.6.7.5.2.2 Krikofaringeal Spazm

Faringeal kasların ve üst özofageal sfinkterin senkronize olmayan kontraksiyonlarıyla ilgili bir hastalıktır. İnek sütü alerjisi olan infantlarda alerjiyle ilgili olduğu gösterilmiştir (26,55,61,73).

2.6.7.5.2.3 Eozinofilik Özofajit

Yutma güçlüğü, infantın beslenmesinde güçlük, kilo kaybı ile giden ve antireflü tedaviye yanıtı yetersiz olan, özofagusun alerjik inflamatuvar bir hastalığıdır. Periferal kanda %50 eozinofili ve özofagusta eozinofilik infiltrasyon bulunması ile

karakterizedir. Postprandial kusma, ishal ve kan kaybı diğer semptomları oluşturur. Ayrıca infantlarda demir eksikliği anemisi, hipoproteinemi ve protein kaybettiren enteropati gözlenebilir. Kesin tanı endoskopik biyopsi ile konur (55,73).

2.6.7.5.2.4 Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu (BPİES)

BPİES, inek sütü proteini alımından 1-3 saat sonra başlayan projektıl kusma, hipotoni, solukluk ve bazen de ishal ile seyreden akut, nadir görülen bir hastalıktır (91). Süt veya soya bazlı formüllerin alımından sonra ortaya çıkmaktadır. Bazı vakalarda sıvı kaybına bağılı dehidratasyon ve şok görülebilmektedir. BPİES, diyetdeki inek sütü proteinleri ile ilk karşılaşmadan sonra ortaya çıkmaktadır. İnek sütü alımını takiben hızlı gelişen bir reaksiyondur, ancak IgE aracılı değildir (26,55,61,73).

2.6.7.5.2.5 Besin Proteini İlişkili Alerjik Proktokolit (BPİAP)

İnek sütüyle indüklenen proktokolit sendromu, sağlıklı bir bebekte düşük dereceli rektal kanama (genellikle kan lekesi tarzında) ve/veya mukuslu hafif şiddette ishal ile seyreden ve benign kabul edilen bir hastalıktır. Bu tanıyı alan bebeklerin çoğunluğu anne sütü almaktadır ve annenin diyetinden inek sütü ve inek sütü ürünleri çıkarıldığında semptomlar sıklıkla düzelmekte veya azalmaktadır. Diğer geç başlangıçlı gastrointestinal alerjenler gibi, tipik olarak hayatın ilk birkaç yılında ortaya çıkmaktadır (26,55,73).

2.6.7.5.2.6 İnek Sütü Proteini İlişkili Enteropati

Ani başlangıçlı reaksiyondur. İshal, büyüme ve gelişme geriliğı, kusma, bazen de hipoalbuminemi görülebilmektedir. Klinik bulgular akut olmasına rağmen reaksiyon non-IgE aracılığı ile olmaktadır. Laboratuvar incelemesinde kan ve nötrofilleri içeren gaita saptanmaktadır. Hafif veya bazı olgularda derin anemi,

hipoproteinemi gözlenmektedir, protein kaybettiren enteropati açısından hastalarda gaitada alfa-1 antitripsin düzeyinin tayini gerekli olabilmektedir (35).

2.6.7.5.2.7 Kabızlık

Kronik kabızlık 8 haftadan daha uzun süre boyunca sert ve kümeli gaitanın pasajda bulunması ve gaita yapma sıklığının azalmasıyla birlikte fekal inkontinans ve ağırlı defekasyon bulunması olarak tanımlanmaktadır. Kronik kabızlığı olan vakaların %70'inde inek sütü protein alerjisi olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (26,55). Kronik kabızlığı olan çocuklarda, immünolojik bir bozukluğun varlığında, diyetten inek sütünün uzaklaştırılmasının kabızlığın düzelmesini sağlayabildiği gösterilmiştir (92). İnek sütü ilişkili kabızlık genelde anal fissür ve rektal eozinofili ile de ilişkilidir. Şiddetli kolik ve kabızlık, IgE aracılı olmayan İSPA ile ilişkilendirilir, diyet ile süt alınmasına tepki verir ve tipik olarak yaşamın ilk yılında veya iki yıl içinde düzelebilmektedir.

2.6.7.5.2.8 İnfantil Kolik

Açıklanamayan irritabilite, huzursuzluk ve ağlama ataklarının haftada 3 gün veya en az 3 hafta süreyle her gün 3 saatten fazla olması infantil kolik olarak tanımlanmaktadır (55).

2.6.7.5.2.9 Heiner Sendromu

Ig E aracılı olmayan geç başlangıçlı solunumsal reaksiyondur. İSPA'ya bağlı pulmoner hemosiderozun nadir görülen bir formudur. Küçük çocuklarda tekrarlayan pulmoner infiltrasyonun varlığı tipiktir. Kronik öksürük, taşipne, hışıltılı solunum, ral, tekrarlayan ateş ve gelişme geriliğine neden olmaktadır. İnek sütüne spesifik antikorlar serumda bulunmaktadır ve semptomlar genellikle süt ve süt ürünlerinin diyetten eliminasyonu ile gerilemektedir (35).

2.6.8 İnek Sütü Alerjisinde Doğal Seyir

İSPA genellikle alerjik yürüyüşün ilk adımı olarak kabul edilmekte, yenidoğan döneminde başlayabilmekte, yaşamın ilk yılında pik yaparak giderek hafifleme eğilimi göstermekte ve erişkin döneme kadar devam etmemektedir (10).

Kesitsel çalışmalar inek sütü alerjisinin en çok süt çocukluğu döneminde geliştiğini göstermektedir (93). 1990 yılında Host ve arkadaşları tarafından Danimarkalı çocuklarda yapılan kohort çalışmasında hastanede belirli bir zamanda doğan tüm bebekler çalışmaya alınmış ve toplam 1749 bebek bir yıl süreyle takip edilmiştir. Birinci yılın sonunda bebeklerde IgE ölçümü, deri prik testi ve açık besin provokasyon testi uygulanarak inek sütü alerjisi tanısı doğrulanmıştır. Üç yıl boyunca her yıl bu testler tekrarlanmış; birinci yılın sonunda olguların %56'sının, ikinci yılın sonunda %77'sinin, üçüncü yılın sonunda ise %87'sinin tamamen düzeldiği gözlenmiştir (78).

İnek sütüne tolerans gelişim zamanı ile ilgili birçok çalışma bulunmakta, bu çalışmalarda, hastaların %80'inin 3-4 yaşına kadar inek sütü alerjisine karşı tolerans geliştirdiği bildirilmektedir (78,94,95). Fiocchi ve arkadaşlarının 112 yenidoğanı kapsayan kohort çalışmasında inek sütü alerjisi olan hastaların ortalama İSPA süresi 23 ay iken, hastaların %23'ünde tanıdan 13 ay sonra, %75'inde 43 ay sonra tolerans geliştiği bildirilmiştir (96). Başka bir çalışmada ise IgE aracılı İSPA tanısı konulan çocukların yaşamlarının ilk 9 ayında %50'den azında tolerans geliştiği belirtilmiştir. Saarinen'in çalışmasında ise non-IgE aracılı hasta grubunun IgE aracılı gruptan daha erken tolerans geliştirdiği, non-IgE aracılı grupta yer alan hastaların tamamının beş yaşında tolerans geliştirdiği bildirilmiştir (98).

İnek sütü alerjisi olan hastaların solunum semptomları erken dönemde geliştiğinde, birden çok besine karşı alerji varsa ve inhalen alerjenlere karşı erken duyarlanma mevcut olduğunda; bu hastalarda toleransın daha uzun sürede gelişeceği bildirilmiştir (96). Buna paralel olarak, Fiocchi'nin kohort çalışmasında, yaşamın erken dönemlerinde solunum semptomları gelişen, birden çok besine karşı alerjisi olan ve aeroalerjenlere karşı erken duyarlanması olan İSPA'lı çocuklarda oral toleransın daha uzun sürede geliştiği bildirilmiştir. İSPA'nın seyirinde genetik

faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir, ancak bununla ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır (26,55,61,73).

Ailede atopik astım, rinit, egzamanın olması, cilt ve/veya gastrointestinal semptomlarla birlikte erken solunum semptomları veya ağır semptomların varlığı persistan İSPA için risk faktörleridir. İnek sütü ile birlikte DPT’de daha geniş kabarıklık çapı İSPA süregenliği ile anlamlı korelasyon göstermektedir (26,55,73) (Tablo 6).

Tablo 6. İnek Sütü Alerjisinde Risk Faktörleri (55,96,97,98)

1. Ailede atopi öyküsü, rinit ve egzama varlığı
2. Erken solunum yolu semptomları ile birlikte cilt ve/veya gastrointestinal semptomlar
3. Tanı anında ağır semptom varlığı
4. Şiddetli ve erken başlangıçlı atopik dermatit varlığı
5. Süt ile yapılan DPT’de kabarıklık çapının daha büyük olması
6. Oral besin provokasyon testinde semptomları açığa çıkaran dozun düşük olması

İnek sütü spesifik IgE düzeyleri de İSPA’nın süresini etkilemektedir (55,97-99). Yapılan bir çalışmada persistan İSPA’lı hastaların, yaşamlarının ilk iki yılında tolerans geliştirenlere göre daha yüksek süt spesifik IgE seviyelerine sahip olduğu bulunmuş, aynı çalışmada IgE pik düzeyleri ile prognoz arasında da bağlantı saptanmıştır (99). Düşük süt spesifik IgE düzeyleri toleransın erken başlaması ile bağlantılıdır ve 12 ay içinde spesifik IgE konsantrasyonunda %99’lük bir azalma, yine aynı sürede inek sütü proteinine karşı %94’lük tolerans kazanma oranına karşılık gelmektedir (100).

İSPA’nın genellikle geçici olduğu ve 3 yaşına kadar İSPA’lı olguların %85’inin inek sütü proteinine tolerans kazandığı bildirilmesine karşın (78), bazı güncel çalışmalarda çocukların %15-58’inde 8 yaşa kadar IgE aracılı İSPA’nın devam edebileceği de belirtilmiştir (97,99).

Gastrointestinal semptomları olanlarda prognoz daha iyidir. 5 yaşına kadar tolerans gelişmeyen hastalarda İSPA hayat boyu devam edebilmektedir. IgE aracılı alerjinin kalıcı olmasındaki en önemli risk faktörleri: yüksek serum total IgE ve inek

sütü spesifik IgE düzeylerinin varlığıdır. Erken dönemde ve yüksek düzeyde inek sütü spesifik IgE cevabının olması, İSPA'nın persistansı, diğer alerjenlere karşı toleransın olmaması ve astım, rinokonjuktivit gibi hastalıkların gelişmesi ile ilişkili bulunmuştur (99).

2.6.9 Tanısal Yaklaşım

Besin alerjisi tanısı, temel olarak hastadan ayrıntılı alınan anamnez ve fizik muayene ile konulmakta, laboratuvar testleri ise yardımcı rol oynamaktadır (1). Vakaların çoğunda, anamnez, deri testleri veya in vitro testlerle spesifik IgE varlığının araştırılması, eliminasyon diyeti ve besin provokasyon testleri yeterlidir. Az sayıda vakada ise bu yöntemlere ilave olarak biyopsi gibi invaziv metodlar gerekmektedir (2).

IgE'ye bağlı reaksiyonlarda klinik belirtiler, tipik olarak alerjenin alımından kısa süre sonra ortaya çıkmakta, IgE'ye bağlı olmayanlarda ise günler ve haftalar sonra oluşmaktadır. İSPA'da yanlış tanı nedeniyle gereksiz eliminasyon uygulanması malnütrisyon, beslenme bozukluğu, psikososyal problemlere neden olabildiğinden, doğru tanı konması ve uygun tedavinin planlanması büyük önem taşımaktadır. IgE aracılı İSPA'da süt tüketimi ile semptomların oluşma öyküsü, sütün diyetten çıkarılması ile belirgin düzelme, prik deri testinin ≥ 3 mm ve/veya süt spesifik IgE'nin $\geq 3,5$ kU/l olması ve oral provokasyon testinin pozitif olması ile tanı konmaktadır (99).

Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi Komitesi (EAACI) tarafından kabul edilen İSPA tanı kriterleri şunlardır (101):

1. İSP eliminasyonu ile semptomların tamamen kaybolması
2. İSP ile provokasyonla aynı semptomların tekrar ortaya çıkması
3. İSP eliminasyonu ile semptomların tekrar kaybolması
4. Laktoz intoleransı ve enfeksiyonların dışlanması.

2.6.9.1 Öykü ve Fizik Muayene

Öykü: Öykü ve fizik muayene ile, hastanın İSP ile reaksiyon göstermesinin, gözlenen reaksiyonun alerjik mekanizma ile gelişme durumunun ve IgE aracılı reaksiyon olup olmadığının değerlendirilmesi gereklidir. Özellikle reaksiyonun IgE aracılı olup olmadığına karar verilmesi, laboratuvar testleri ve yapılacak provokasyonun şeklini belirlemede önemlidir.

Öyküde önemli noktalar aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

- Başlangıç yaşı
- Semptomların özellikleri
- Semptomların ortaya çıkma sıklığı
- Alerjen besinin alımı ve semptomların başlangıcı arasındaki süre
- Semptomları provoke etmesi için gereken süt miktarı
- Süt hazırlama yöntemleri
- Reaksiyonların tekrarlanabilirliği
- Son reaksiyondan bu yana geçen zaman
- Dış etkenlerin reaksiyonların tekrarındaki etkisi (hormonal değişiklikler, duygusal stres veya egzersiz gibi)
- Büyüme kayıtları
- Çocuğun geçmiş beslenmesi ile ilgili detaylar (anne sütü alma süresi, formül mama türü, ek besin ile karşılaşma zamanı)
- Diğer diyetlerin etkisi (soya, tedavi için kullanılan mamalar, anne sütü alırken annenin diyeti vb.) (26,55,61,73).

Fizik muayene: Büyüme geriliği, atopik dermatit ve astımı olan hastalarda ısrarla besin alerjisi veya İSPA araştırılmalı, özellikle deri, solunum sistemi ve GİS ile ilgili bulguların varlığına dikkat edilmelidir. Deride ürtiker plakları, egzama, anjiyoödem olması tanıda önemlidir. Süt çocukluğunda rinokonjonktivit, tekrarlayan seröz otit, kronik öksürük, tekrarlayan hışıltı atakları gibi solunum problemleri İSPA'yı hatırlatmalıdır. Kusma ve ishal olan hastalarda, tıbbi tedaviye yanıt vermeyen gastroözofageal reflü vakalarında da İSPA'nın ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir (55,73).

2.6.9.2 Eliminasyon Diyeti

Deri testleri ve spesifik IgE testinin negatif olduğu olgularda, destekleyici öykünün varlığında, tanısal inek sütü proteini (süt ve süt ürünleri) eliminasyonu yapılmalıdır. Eliminasyon, süt çocuğu/çocuğun diyetinde veya anne sütü alan bebeğin annesinin diyetinde uygulanmalıdır. Tanısal eliminasyon diyetinin süresi bulgulara bağlıdır, mümkün olduğu kadar kısa ve klinik yakınmaların düzelip düzelmediğini belirleyecek kadar uzun olmalıdır. Hızlı klinik reaksiyonları (2 saat içinde anjiyoödem, kusma, egzama alevlenmesi) olan çocuklarda bu süre 3-5 gün, gecikmiş klinik reaksiyonları (egzamanın alevlenmesi, rektal kanama) olanlarda 1-2 hafta arasında değişmektedir. Kronik ishal, büyümede duraklama olan çocuklarda yanıtı değerlendirmek için inek sütü proteini içermeyen diyetin 2-4 hafta sürdürülmesi gerekmektedir. Bu süreler içinde yakınmalarda düzelme olmazsa İSPA olasılığı düşüktür ancak istisnalar olabilmektedir. Hidrolize mama veya soya içeren mama kullanan ve düzelme saptanmayan ciddi gastrointestinal bulguları olan süt çocukları, İSPA'yı dışlamadan önce aminoasit bazlı mama (AAF) ile beslenerek değerlendirilmelidir (1,17,102). Bu durum özellikle çoklu besin alerjisi olan hastalar için geçerlidir. Klinik yakınmalar AAF ile düzelmiyorsa, yakınmaların İSPA'ya bağlı olma olasılığı çok düşüktür, bu tür durumlarda söz konusu mamaların uzun süreli kullanılması için endikasyon yoktur.

2.6.9.2.1 Anne Sütü İle Beslenen Bebekler

Anneler kendi diyetlerinde bütün süt ve süt ürünlerinden kaçınarak emzirmeye devam etmeye teşvik edilmelidir. Bunun için gizli İSP kaynaklarını tamamen dışlamak üzere genellikle nitelikli diyet danışmanlığı gerekmektedir. Bebek herhangi bir tamamlayıcı besin veya ilaç alıyorsa, bunlar İSP içermemelidir. Öykü hızlı bir reaksiyona işaret ediyorsa, annenin eliminasyon diyeti, sadece 3-6 gün sürdürülmelidir. Alerjik proktokolitte olduğu gibi, gecikmiş reaksiyonlardan şüphe edildiğinde diyetin en az 14 güne kadar uzatılması düşünülmelidir. Düzelme yoksa, etiyolojide İSPA dışındaki tanıların olma olasılığı yüksektir, buna yönelik değerlendirilme gerekmektedir. Semptomlar düzelirse, İSP annenin diyetine tekrar eklenebilir. Bu provokasyon pozitif sonuç verirse ve anne İSP'siz diyetle devam

ederken emzirmeye devam etmeyi istiyorsa, nütrisyonel gereksinimlerini sağlamak üzere kalsiyum desteği (gün içinde verilecek Şekilde 1000 mg/gün) ve diyet danışmanlığı almalıdır. Anne sütü ile beslenen bazı bebeklerde, İSP dışındaki proteinler (r: soya, yumurta) de alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Bebeğin sağlığı açısından annenin eliminasyon diyetinin faydası olduğu her durumda, annenin kendi diyetinden etken besinleri elimine ederken, emzirmeye devam etmesi için desteklenmesi önerilmektedir (26,59).

Ciddi semptomları olan ve anne sütü ile beslenen bebeklerde (r: ciddi atopik egzama veya büyümede duraklama ve/veya hipoproteinemi ve/veya ciddi anemi ile komplike olan alerjik enterokolit) bebeğin birkaç günden, maksimum 2 haftaya kadar değişen sürelerde terapötik bir mama ile beslenmesi de gerekebilmektedir. Sadece anne sütü ile beslenen bu bebeklerde, kanıta dayalı olmasa bile tanısal eliminasyon için AAF'nin kullanılması birçok ülkede sık olarak kabul gören bir uygulamadır. Bu yaklaşım, anne İSP'siz diyete geçiş yaparken emzirdiği esnada çocuğun durumunu stabilize etmeyi hedeflemektedir. Annede sıkı bir İSP'siz diyet uygulanmasına rağmen emzirme ile birlikte semptomların tekrarladığı vakalarda, diğer yüksek derecede alerjen besinlerin annenin diyetinden çıkarılması veya emzirmenin kesilerek terapötik mamanın başlanması önerilmektedir (26,59,102).

2.6.9.2.2 Anne Sütü İle Beslenmeyen Bebekler

Anne sütü ile beslenmeyen bebeklerde, inek sütü bazlı mamadan ve İSP içeren ek besinlerden veya diğer modifiye hayvan sütü proteinlerinden (r: keçi, koyun sütü) kesinlikle kaçınılmalıdır. Mama ile beslenen bebeklerde eliminasyon diyeti, genellikle İSPA olan bebeklerde etkinliği kanıtlanmış olan ileri derecede hidrolize bebek maması ile baŐlatılır. Çok ciddi veya yaŐamı tehdit eden semptomları olan bebeklerde, birinci seçenek olarak AAF düşünülebilir. İleri derece hidrolize mama (eHF)'nin lezzeti iyi olmayan tadını kabul etmeyen 6 aydan büyük bebeklerde veya eHF'nin daha yüksek olan maliyetinin kısıtlayıcı bir faktör olduğu durumlarda, soya proteinine karşı tolerans oluŐmuŐsa, soya proteini bazlı mamalar da bir seçenek olabilmektedir. İki hafta içinde düzelme olmazsa, özellikle çok sayıda besine karşı duyarlılığı olan bebeklerde, eHF içinde bulunan küçük peptidlere karşı bir alerjik

reaksiyon düşünölmelidir. Bu vakalarda, semptomların nedeni olarak İSPA dışlanmadan önce AAF'nın denenmesi önerilmektedir (1,17,102).

İki yaşından büyük çocuklarda, çoklu besin alerjileri olmadığı sürece, İSP içermeyen katı besinler ve sıvılarla nütrisyonel olarak uygun bir eliminasyon diyeti sağlanabilir. İSP ile yüksek derecede çapraz reaktivite nedeni ile keçi-koyun ve diğer hayvan sütlerinden kesinlikle kaçınılması gerektiği konusunda aile bilgilendirilmelidir (1,17,67).

2.6.9.3 Laboratuvar ve Provokasyon Testleri

2.6.9.3.1 Spesifik IgE'nin Belirlenmesi ve Deri Prik Testi

Klinik uygulamada, kan örneğinde spesifik IgE'nin araştırılması ve deri prik testi (DPT) uygulanması, bazı durumlarda yararlı tanısal testler olarak kabul edilebilir, ancak her olguda mutlaka 2 testin kombinasyonu gerekli değildir (18). İSP spesifik IgE varlığı ve/veya inek sütüne karşı pozitif bir DPT, İSP'ne duyarlılığı ve devam eden IgE bağımlı immünolojik bir süreci gösterir. Ancak bu sonuçlar, tıbbi öykü ve besin provokasyon işlemi kapsamında yorumlanmalıdır. İSPA testi için kullanılan ticari ekstreler, inek sütüne göre daha az güvenilirlerdir (104). Bu testlerin her ikisinin de sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi, daha ileri reaksiyonların öngörülmesinde ve prognozun belirlenmesinde yarar sağlamaktadır (99). Antikor titresini ne kadar yüksekse ve DPT reaksiyonunun çapı ne kadar büyükse, İSP'ne karşı bir reaksiyon gelişmesi (105,106) ve alerjik sürecin devam etme olasılığı (99) o kadar yüksektir. Ancak İSP'ne karşı olumsuz bir reaksiyonu doğrulamak için vakaların çoğunda bir oral provokasyon testi gerekmektedir. İSPA'nin gastrointestinal bulgularına sahip olan çocuklarda, cilt bulguları olan çocuklarla karşılaştırıldığında, negatif spesifik IgE test sonuçları olma olasılığı daha yüksektir, öte yandan negatif test sonucu İSPA'ni dışlamamaktadır (107). Tanı esnasında spesifik IgE için pozitif bir test, negatif testleri olan çocuklarla karşılaştırıldığında, daha uzun bir intolerans dönemini de yansıtabilmektedir (6,108).

2.6.9.3.2 Atopi Yama Testi, Total IgE ve İntradermal Testler

İSP spesifik IgE'si negatif olan çocuklarda atopi yama testi yarar sağlayabilir (36-38), ama antijenin hazırlanması ve uygulanması ile ilgili standardizasyon yeterli değildir. Ayrıca, testin okunması zordur ve subjektiftir. Bu nedenle, günümüzde atopi yama testi kullanımını gündemde değildir (18).

İSPA'nın tanısal testlerinde, total IgE'nin ve/veya spesifik IgE/total IgE oranının belirlenmesinin, tek başına spesifik IgE'ye göre daha fazla bir yarar sağlamadığı bilinmektedir (39). İntradermal testlerin uygulanması, yüksek düzeyde duyarlı kişilerde sistemik alerjik reaksiyon riski taşıdığı için önerilmemektedir (18).

2.6.9.3.3 Spesifik IgG Antikorları ve Diğer Standardize Edilmemiş veya Kanıtlanmamış Testler ve Prosedürler

İSP'ne karşı IgG antikorları veya IgG alt sınıf antikorlarının belirlenmesinin, İSPA tanısında rolü yoktur (18,102). Bazofil/histamin salınması/aktivasyonu, lenfosit stimülasyonu, mediyatör salınması testi ve endoskopik alerjen provokasyonu gibi diğer testler, araştırma protokollerinde kullanılır, ama klinik uygulamalarda kullanılmamaktadır. ABD klavuzları ile uyumlu olarak (18), İSPA tanısı için fasiyal termografi ve mide suyu analizi gibi yöntemlerin de uygulamada yeri yoktur.

2.6.9.3.4 Endoskopi ve Histoloji

Başka şekilde açıklanamayan anlamlı ve inatçı gastrointestinal semptomlar, gelişme geriliği veya demir eksikliği anemisi olan hastalarda, üst ve/veya alt GİS endoskopilerinin yapılması ve çoklu biyopsilerin histolojik değerlendirmesi gerekli olabilmektedir. Ancak, mukozal atrofi veya eozinofilik infiltrasyonlar gibi bulgular İSPA için yeterli duyarlılık ve özgünlükte değildir (26,59), bu bulgular tıbbi öykü ve oral provokasyon testleri ışığında yorumlanmalıdır. Bu işlemlerin tanısal yararı, İSPA dışındaki tanıları saptamak açısından daha yüksektir.

2.6.9.4 İSP ile Oral Besin Provokasyon Uygulaması

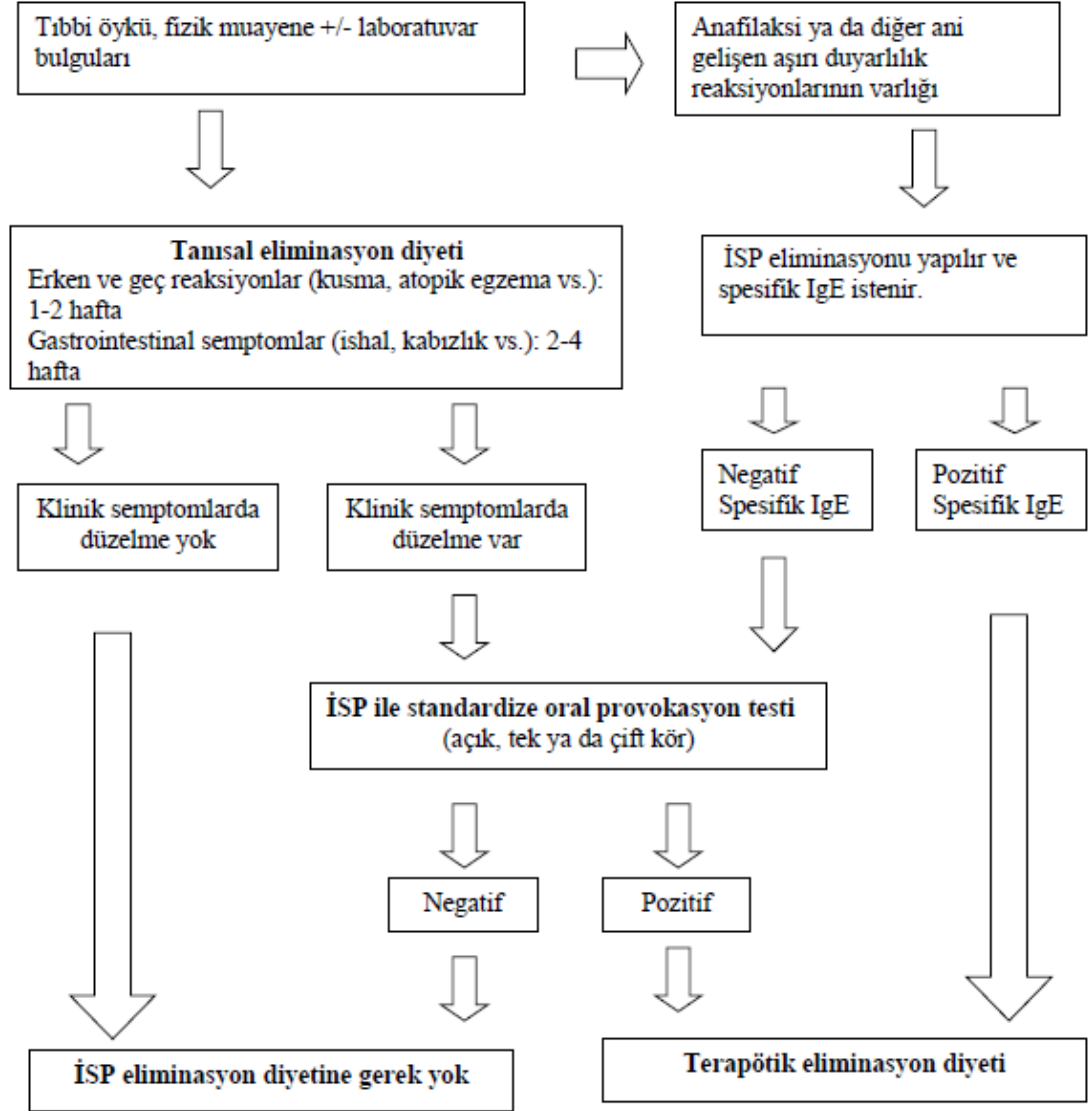
2.6.9.4.1 Açık ve Kör Provokasyon Uygulamaları

Tanısal eliminasyon ile anlamlı düzelme gösterildikten sonra İSPA tanısı, tıbbi gözetim altında uygulanacak standardize bir oral provokasyon testi ile doğrulanmalıdır. Provokasyon testleri ayaktan veya hastanede yatış yapılarak uygulanabilir. Böylece herhangi bir belirti veya semptomları uyaran süt miktarı belgelenmiş olur ve gerektiğinde semptomatik tedavi uygulanır. Çift kör plasebo besin provokasyon testi (DBPCFC) altın standarttır ve İSPA tanısı için en spesifik testtir. Ancak, test zaman alıcıdır ve pahalıdır. Bu nedenle, özellikle öykünün reaksiyon olasılığının düşük olduğuna işaret ettiği durumlarda yapılmak üzere, açık bir provokasyon testi genellikle ilk adımdır. İki hafta süre ile düzenli olarak inek sütü ile beslenme herhangi bir reaksiyon gelişmesine yol açmıyorsa, İSPA dışlanabilir. Açık bir provokasyon testinden sonra semptomlar ortaya çıkıyorsa, belirsiz veya şüpheli semptomların varlığında ve orta-ciddi egzama vakalarında DBPCFC önerilir. Böylece, gözlemcinin hasta, bakıcı ve doktor yanlılığını en az düzeye indirmesi sağlanır. Açık provokasyon testi objektif semptomların gelişmesine neden oluyorsa (tekrarlayan kusma, bronşiyal obstrüksiyon, ürtiker) ve bu semptomlar tıbbi öykü ile korelasyon gösteriyorsa ve pozitif spesifik IgE testi ile destekleniyorsa, DBPCFC yapılmayabilir (1,17,67).

2.6.9.4.2 Süt Türü ve Doz

Yaşamın ilk yılında, provokasyon testi inek sütü bazlı bebek maması ile uygulanmalıdır. On iki aydan sonra taze pastörize inek sütü kullanılabilir. Primer laktoz intoleransına bağlı yanlış pozitif bir provokasyon testini dışlamak için 3 yaşından büyük çocuklarda, provokasyon yöntemi laktozsuz İSP içeren sülle uygulanabilir. Oral süt provokasyon testi esnasında başlangıç dozu, bir reaksiyonu uyurabilecek dozdan daha düşük olmalıdır, daha sonra adım adım 100 ml'ye yükseltilebilir (ör: gecikmiş reaksiyonu olan çocuklarda 1, 3, 10, 30 ve 100 ml'lik aşamalı dozlar 30 dakikalık aralıklarla verilebilir) (109,110). Özellikle IgE aracılı mekanizmaların varlığında, ciddi reaksiyonlar bekleniyorsa, provokasyon testi minimal hacimlerle başlatılmalıdır (ör: 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30 ve 100 ml'lik aşamalı

dozlar 30 dakikalık aralıklarla verilebilir). Reaksiyon ortaya çıkmazsa, süte evde (en az 2 hafta süre ile, hergün en az 200 ml/gün dozda) devam edilmelidir. Geç reaksiyonları belgelemek üzere ebeveynlerle telefonla iletişime geçilmelidir (26,59).



Şekil 5: İSPA Düşündüren Semptomları Olan Bebekler ve Çocuklar İçin Algoritma

2.6.10 Tedavi

İnek sütü alerjisinde temel tedavi, inek sütü proteinlerinin bebeğin diyetinden çıkarılmasıdır. İSPA tedavisinin temel prensipleri; doğru tanı, reaksiyonların

tedavisi, eliminasyon diyeti, 2 yaş altındaki çocuklarda uygun mama kullanımı, destek tedavisi, büyüme ve gelişmenin takibi ve eğitime dayanmaktadır (26,55).

Klinik olarak; inek sütü ile ilişkili semptomların remisyonu, kaza ile İSP alımının önlenmesi, uzun süreli eliminasyonlarda, eliminasyon diyetinin uygunluğunun (yeterli kalori, protein içeriği vs) izlenmesi, hastanın eğitiminin yapılması ve tedaviye uyumun sağlanması önemlidir (55).

Anne sütü alan bebeklerde anne sütüne devam edilmeli, klinik reaksiyonların annenin inek sütü alımı ile ilişkisi kesin olarak gösterilmişse annenin diyetinden süt ve süt ürünleri çıkartılmalıdır. Annenin protein ve kalsiyum alımı izlenmelidir (anneye günde 1000 mg kalsiyumun yanısıra 10 mcg D vitamini desteği de sağlanmalıdır). Annenin diyetinden alerjen olma ihtimali yüksek olan dana eti, soya ve yumurta gibi besinlerin de çıkarılmasına ilişkin görüşler de bulunmaktadır (61). Pratik yaklaşım; İSP eliminasyon diyetine başlamak ve çocuk hala semptomatik ise, sorumlu olabilecek diğer besinleri de sıra ile diyetten çıkarmak esasına dayanmaktadır. Öte yandan, anne sütü alırken klinik bulguların olmadığı, buna karşın İSP içeren mama veya süt ürünü alımı ile reaksiyonun olduğu olgularda, annenin diyetinin kısıtlanması önerilmez (55).

Anne sütü almayan bebeklerde inek sütü proteini içermeyen mamaların kullanımı önerilmektedir. Emzirilen bebeklerde ve 2 yaşından büyük çocuklarda ilave formül mamaya gerek olmayabilir. İki yaşından küçük çocuklar ve bebeklerde tamamlayıcı bir mama başlanması gerekebilir. Bu amaçla AAF, yarı hidrolize mamalar, tam hidrolize mamalar (eHF), soya bazlı mamalar ve pirinç bazlı mamalar kullanılmaktadır (26,55,61,73). Sadece AAF non-alerjiktir, tüm diğer mamalarda az da olsa rezidüel alerjenler olabilir. AAF'ler eHF'ye göre daha az reaksiyona neden olur, ancak tadı daha kötüdür ve daha pahalıdır. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) ve Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) İSPA'da ilk seçenek olarak eHF ve AAF'leri önermektedir (102,111).

2.6.10.1 AAF

Tek nitrojen kaynağı olarak serbest amino asitleri içeren mamalar, eHF'ye reaksiyon gösteren bebeklerde en iyi seçenektir. İSPA'sı olan bebeklerde riskin <

%10 olduğu hesaplanmıştır, ama ciddi enteropati veya çoklu besin alerjileri varlığında daha yüksek olabilir. Bu nedenle, ciddi anaflaktik reaksiyonları ve hipoproteinemi, büyümede duraklama gibi bulguların eşlik ettiği ciddi enteropatisi olan bebeklerde kısıtlı kanıt olmasına rağmen, AAF birinci tedavi seçeneği olarak düşünülebilir (26,55,61,73).

2.6.10.2 İSP Bazlı eHF

EHF'de protein kaynağı olarak, sıklıkla inek sütü proteini olan whey ve kazein kullanılmaktadır. Bu proteinler ısıtılarak ve enzimatik hidrolizasyonlarla alerjenik ve antijenik özelliği en az olan küçük peptit ve serbest aminoasitlere ayrıştırılmaktadır. İSPA olan çocukların %90'ından fazlasında eHF ile reaksiyon gelişmez, ancak hiçbir ürünün güvenilirliği %100 değildir. Her ne kadar alerjenik özellikleri en aza indirilmiş olsa da hemen hemen hepsine karşı in vivo ve in vitro olarak reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle, eHF'den birine karşı reaksiyon geliştiğinde, bir başka seçeneğin denenmesi veya aminoasit bazlı formülalara geçilmesi önerilmektedir (26,55,61,73). IgE aracılı İSPA'da her yeni formüla doktor gözetiminde ve anaflaksiye karşı önlemler alınarak denenmelidir (26,55,61,73).

Soya proteini bazlı mamalar, İSPA olan bebeklerin büyük çoğunluğu tarafından tolere edilir, ama etkilenen bebeklerin %10-14'ünün soya proteinine de reaksiyon gösterdiği belirtilmektedir (6 aydan küçük bebeklerde daha yüksek oranlarda). Diğer yandan, ESPGHAN (102) ve AAP (111) sağlıklı bebeklerde inek sütü bazlı mamaların soya mamalarına tercih edilmesi gerektiğini ve soya proteini bazlı mamaların yaşamın ilk 6 ayında genellikle kullanılmaması gerektiğini bildirmektedir. Soya mamalarının nütrisyonel dezavantajları vardır, çünkü fitat içerikleri nedeni ile mineral ve eser elementlerin emilimleri daha düşük olabilir, ayrıca önemli miktarda izoflavonlar içermektedirler. İzoflavonlar, zayıf östrojenik etkiye sahiptir, bebeklerde yüksek serum konsantrasyonlarına yol açabilmektedir (26,59,73,102).

Soya, pirinç, badem, hindistan cevizi veya cevizden yapılmış olan endüstriyel içecekler, yanlış şekilde "süt" olarak isimlendirilmektedir. Bunlar bebeklerin beslenme gereksinimlerini karşılamak açısından tamamen uygunsuzdur ve bu

nedenle kullanılmamalıdır. Diğer hayvan sütlerinin kullanımı, çapraz reaksiyon yapma riski nedeniyle önerilmemektedir. İnek sütü proteini ile bufalo, koyun ve keçi sütü proteinleri arasında belirgin; at ve eşek sütü proteinleri arasında zayıf oranda çapraz reaksiyon saptanmıştır, deve sütüne karşı reaksiyon gösterilmemiştir. Bu bulgular fitogenetik farklılığa bağlanmaktadır (88).

2.6.10.3 Ek Besine Geçme

Kanıtlanmış İSPA'si olan ve sadece anne sütü ile ve/veya formül mama ile beslenen bebeklerde, gözetimli başarılı bir oral provokasyon testi tolerans geliştiğini gösterene kadar, bebeğe verilecek tamamlayıcı besinler inek sütü içermemelidir. Diğer ek besinler küçük miktarlarda tek tek verilmeye başlanmalıdır (tercihen anne emzirmeye devam ederken başlanır), ancak 17. haftadan önce ek besinlere başlanmaması gerektiği de bilinmelidir. Yumurta, balık veya buğday gibi daha yüksek alerjik potansiyele sahip ek besinlerin bebeğe verilmesinin geciktirilmesinin, alerjiyi önleme açısından kanıtlanmış etkinliği yoktur ve bu besinlerden herhangi birine karşı kanıtlanmış alerji olmadığı sürece, bu besinlerin bebeğe verilmesi geciktirilmemelidir (1,17,102). Bebekte oral tolerans gelişip gelişmediğini değerlendirmek için besin provokasyon testi yapılması önerilmektedir. Ancak kaza ile alınan inek sütü içeren besinlerle reaksiyon tanımlanıyorsa besin provokasyon testine gerek yoktur.

On iki aylıktan büyük olan İSPA'li çocuklar için özel beslenme önerileri gerekmektedir. Eliminasyon diyetinde özellikle proteinler, kalsiyum, D vitamini ve A vitamini olmak üzere besin maddelerinin yeterli olup olmadığını ve yaşa göre normal büyümeyi desteklemek üzere terapötik bir mama veya ek besin gerekip gerekmediğini belirlemek için diyetetik değerlendirme gerekmektedir (1,73,102).

Diğer tedavi seçeneği oral immunoterapidir. İnek sütü alerjilerinde oral immunoterapi, son birkaç yıl içinde üzerinde birçok çalışma yapılan ve umut verici olarak kabul edilebilen bir tedavi yöntemidir. Tedavi rejimi kademeli doz artımı ile sürekli süt uygulanmasından ibarettir (112).

Tedavide esas olan inek sütü proteininden tam olarak kaçınmaktır. Günlük beslenme düzenine bakıldığında tereyağı, peynir, yoğurt, tarhana çorbası, makarna,

bisküvi, her türlü kek, kurabiye, dondurma, çikolatalı ürünler, kremler gibi birçok besinin içeriğinde inek sütünün bulunduğu ve sık tüketildiği gözlenmektedir. Çocuğa, aileye ve bakıcılara diyet konusunda eğitim verilmesi ve hazır besin ürünlerinin etiketlerinde inek sütü içeren terimlerin öğretilmesi gerekmektedir.



2.7 PROKTOKOLİT

2.7.1 Giriş

Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP), erken süt çocukluğu döneminde rektal kanama ile başvuran, genellikle sağlıklı görünümlü bebeklerde gözlenen bir yaş altı kolitin başlıca nedenlerindedir. IgE içermeyen bir mekanizma yoluyla bir veya daha fazla besin proteinine yanıt olarak distal kolonun inflamasyonu ile karakterizedir. Literatürde en sık saptanan sorumlu alerjenlerin inek sütü ve soya proteini olduğu belirtilmektedir (113).

BPIAP'ın gelişimi için başlıca risk faktörleri, olgunlaşmamış bağışıklık sistemi, bağırsak geçirgenliğinde değişimler ve süt, yumurta, balık, fındık, soya gibi duyarlılaştırıcı besinler ile birlikte genetik yatkınlık gibi fokal bağışıklık fonksiyonunu aktive eden diğer faktörlerdir (16).

2.7.2 Epidemiyoloji

Besin proteinine bağlı alerjik proktokolit anne sütü alan ya da formül mama ile beslenen bebeklerde ortaya çıkmaktadır, ilk olarak 1982'de Lake ve arkadaşları tarafından yaşamın ilk ayında sadece anne sütü alan rektal kanamalı 6 bebekte tanımlanmıştır (114).

BPIAP, gastrointestinal besin aşırı duyarlılığının diğer formlarının aksine, anne sütü ile beslenen bebeklerde yaygındır ve yayınlanan raporlardaki vakaların %60'ını oluşturmaktadır (72). BPIAP'ın kesin prevalansı bilinmemektedir; rektal kanaması olan bebeklerin %18-64'ünde olduğu değişik çalışmalarda bildirilmektedir (115,116).

Prospektif bir kohort araştırmasında, sigmoidoskopiden elde edilen biyopsi bulguları ile rektal kanaması olan 22 (%64) hastanın 14'ünde besin proteinine bağlı alerjik proktokolit saptanmış, beş olguda (%23) normal biyopsi bulguları ve üç olguda (%14) spesifik olmayan kolit bulguları gözlenmiştir (116). Başka bir çalışmada ise, süt eliminasyonu ve besin provokasyon testi tanı için kullanıldığında,

rektal kanama ile başvuran bebeklerin sadece %18'inde besin proteini ilişkili proktokolit tanısının doğrulandığı belirtilmektedir (115).

2.7.3 Sorumlu Besinler

BPIAP tanısı alan olguların %60'ından fazlası sadece anne sütü ile, geri kalan kısmı ise inek sütü proteinleri veya soya içeren mamalarla beslenen bebeklerdir (72). Bu bebeklerde anne sütüne geçen besin proteinlerinin bir sonucu olarak duyarlılığın olduğu bildirilmektedir (118).

İnek sütü, yirmi beşten fazla farklı protein içerir, ancak sadece whey proteinleri alfa-laktalbumin, beta-laktoglobulin, sığır serum albumin, laktoferrin ve kazein alerjen olarak tanımlanmıştır. Hastaların %30'undan fazlasında kazein ve whey proteinin birlikte alerjik oldukları bildirilmiştir (16,119). İnek sütü, olguların çoğunluğunda tetikleyici faktördür, örnek olarak, kanlı dışkılama ile başvuran ve anne sütüyle beslenen 240 bebeğin dahil edildiği prospektif bir çalışmada, olguların %88'inin annenin diyetinden besinlerin ardışık olarak elimine edilmesi sonucu; sırası ile, inek sütü, yumurta, soya ve mısıra duyarlı oldukları saptanmıştır (72,120,121).

2.7.4 Klinik

Besin proteini ilişkili proktokolit genellikle sadece erken bebeklikte gözlenmektedir. Çalışmalarda, proktokolitli bebeklerin yaşamın ilk altı ayında (sıklıkla 1-4. haftalarda), aralıklı kanlı gaita veya normal-orta derecede yumuşak kıvamda, çizgi şeklinde kanlı dışkılama yakınması ile başvurdukları bildirilmektedir (114). Hastalığın tipik olarak iki ile sekiz haftalık dönemlerde ortaya çıktığını bildiren çalışmalar da vardır (122,123). Etkilenen bebekler genellikle sağlıklı olmakla birlikte, var olan kanlı ve/veya mukuslu gaitanın mikroskopik incelemesinde polimorf nüveli lökositler saptanabilir. Bebeklerin büyüme ve gelişmeleri, batin muayeneleri normaldir. Abdominal distansiyon yoktur. Bazı bebeklerde huzursuzluk ya da artmış bağırsak hareketleri olabilir ancak ishal tipik değildir. Bebeklerin bir bölümünde, bulguların egzama ile ilişkili olduğu ve ailede atopik hastalık öyküsünün genel popülasyondan daha yaygın olduğu da bildirilmektedir (122).

Sorumlu proteinin annenin diyetinden veya bebeğin beslenmesinden çıkarılması ile, rektal kanama veya kanlı dışkılamanın genellikle bir hafta içinde düzelmesi beklenir, özellikle anne sütü alan bebeklerde, annenin yanlışlıkla sorumlu proteini alması sonucunda zaman zaman tekrarlayan kanamalar görülebilmektedir (72).

Formül mamalarla beslenen bebeklerde BPIAP'a, tipik olarak inek sütü ve soya proteinleri; emzirilen bebeklerde ise genellikle inek sütü, soya, yumurta ve mısır proteinleri neden olur. Kanamanın genellikle perirektal fissürden kaynaklandığı düşünülür, bununla birlikte, BPIAP ilişkili kanamalarda, köpüklü yumuşak gaita ve bu gaitada serpiştirilmiş şekilde saptanan mukus ve kan gözlenirken, fissürle ilişkili kanamalarda gaitanın üzerinde kanın varlığı söz konusudur. Bazı hastalarda periferik kanda eozinofili, artmış serum IgE antikor düzeyi ve ailede atopi öyküsü vardır. Bebekler tipik olarak iyi görünürler. Bununla birlikte, gaz yakınmasında artış (%30), aralıklı kusma (%27), sık dışkılama (%22) veya karın ağrısı (%20) gibi yakınmalar da eşlik edebilir. Hiçbir anatomik anormallik bulunmaz ve gaita kültürleri patojenler için negatiftir (15).

2.7.5 Değerlendirme

Tanısal değerlendirme esas olarak ayrıntılı öykü ve fizik muayeneye bağlıdır. Anne sütü alan bebeklerde annenin diyeti, küçük miktarlar da dahil olmak üzere, inek sütü ve inek sütü içeren ürünler, soya, yumurta ve mısır alımı açısından değerlendirilmelidir. Formül mama ile beslenen bebekler, mamanın tipi (standart inek sütü bazlı formül mama, soya bazlı formül mama veya ileri hidrolize proteinler içeren formüller) açısından, ayrıca yapılan formül değişiklikleri ve semptomatik yanıtlar da göz önüne alınarak değerlendirilmelidir.

Fizik muayenede, anal fissürün varlığı dikkatle araştırılmalıdır. Gaitanın makroskobik bakışında, gaitanın yumuşak veya gevşek görünümü tipiktir, kan lekeleri veya çizgileri gaita içinde dağılmıştır, mukuslu veya mukussuz olabilir.

Proktokolitte izole belirtiler için DPT ve besin spesifik IgE antikorunun bakılması önerilmemektedir. Bu testler, besin spesifik IgE varlığını değerlendirir ve besin proteini ilişkili alerjik proktokolitte negatif olmalıdır. IgE aracılı alerjiyi

düşündüren, örneğin ciltte kızarıklık, kusma veya akut reaksiyonlar gibi faktörlerin varlığı halinde bu testler planlanabilir (113). Sigmoidoskopik veya kolonoskopik değerlendirme genellikle atipik semptomları olan veya eliminasyon diyetine cevap vermeyen bebekler için geçerlidir (116). Besin proteinine bağlı proktokolitli bir hastada sigmoidoskopi/kolonoskopi uygulandığında, yamalı eritem, vaskülarite kaybı gibi hafif kolit bulguları gözlenebilir (72,121). Bu mukozal değişiklikler genelde rektuma sınırlıdır, ancak bazen proksimale de uzanırlar. Biyopside, lamina propria ve muskularis mukozada genellikle çok sayıda eozinofiller (eozinofilik abseler dahil) ortaya çıkabilir. Bu bebeklerde sıklıkla lenfoid nodüller hiperplazi görülmekle birlikte, bu bulgunun besin proteini kaynaklı hastalıkla ilişkili olup olmadığı kesin değildir (121).

2.7.6 Tanı

Besin proteinine bağlı proktokolit klinik bir tanıdır. Hastalar genellikle az miktarda rektal kanama ile başvuran, sağlıklı bebeklerdir. Tanı şüpheli besin antijeninin eliminasyonu sonrası semptomların gerilemesinden sonra doğrulanır.

Başvuruda atipik özelliklere sahip olan veya şüpheli besinin eliminasyonuna cevap vermeyen hastalara daha kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır. Devam eden rektal kanaması olan bebeklerde sigmoidoskopi veya kolonoskopi planlanabilir, besin kaynaklı kusma veya diğer IgE aracılı hastalığı olanlar için alerji testi veya bebeğin bulgularına yönelik diğer testler yapılmalıdır (113). Öyküde rektal kanama olması, enfeksiyonların ve rektal kanamanın diğer etiyolojik nedenlerinin dışlanması, eliminasyon diyetinin ardından rektal kanamanın 72-96 saat içinde klinik olarak çözülmesine dayanarak tanı konmaktadır (72). Gaitada gizli kan pozitifliği uzun süre devam edebilir. IgE aracılı besin aşırı duyarlılığına yönelik testler, hastada atopik özellikler olmadıkça BPIAP tanısı için genellikle yararlı değildir. Enfeksiyon, nekrotizan enterokolit, intussusepsiyon veya anal fissür gibi rektal kanamanın diğer nedenlerinin dışlanması önemlidir (15).

Tablo 7: Yenidoğanda Rektal Kanamanın Ayırıcı Tanısı

Ciddi	Nekrotizan Enterokolit Sepsis Hirschprung Hastalığı İntussusepsiyon Volvulus BPIES
Orta/Ağır	Anal fissür Perianal dermatit/ekskoriasyon Gastrointestinal enfeksiyolar (Salmonella, Shigella, Camphylobacter, Yersinia spp, parazitöz) Koagülasyon bozuklukları Vitamin K eksikliği BPIAP

2.7.7 Hastaya Yaklaşım

Besin proteini ilişkili proktokolitten klinik olarak şüphelenildiğinde; sadece anne sütü alan bebeklerde, annenin sorumlu besini tamamen diyetinden çıkarması istenerek, emzirme teşvik edilmelidir. Kanıtlanmış ve/veya şüpheli başka bir besin olmadığında ilk eliminasyonu yapılan besin inek sütü olmalıdır. Tüm süt ürünleri tereyağı da dahil olmak üzere tamamen diyetten çıkarılmalıdır. Diğer tüm memeli sütlerinin de (örn. keçi ve koyun sütü) antijenler arasındaki çapraz reaktivite nedeni ile diyetten çıkarılması gereklidir. Şiddetli semptomları olan bebekler için 3-5 gün boyunca anne sütü yerine bir amino asit bazlı formül kullanılması semptomların hızla gerilemesinde faydalı olabilir; bu sürede annenin sütünü pompa yardımı ile boşaltması ve atması sağlanmalıdır. Besinlerin başarıyla eliminasyonu tüketilen her besinin içeriğinin dikkatli bir şekilde okunmasına bağlıdır. Uygun eliminasyon başladıktan sonra diyetin yeterli kalori ve besin maddelerini içermesini sağlamak için ailenin beslenme konusundaki eğitimi gözden geçirilmelidir (113). Sadece anne sütüyle beslenen, besin proteiniyle ilişkili proktokolitli bebeklerin çoğunluğu, inek sütünün annenin diyetinden uzaklaştırılmasına yanıt verir; ancak birden fazla proteinin elimine edilmesini gerektiren olgular da bildirilmektedir (72). Eliminasyon diyetinin uygulanmasından sonra, çoğu bebeğin semptomları birkaç günden iki haftaya kadar değişen sürelerde düzeler. Bulgularda düzelme olmadığında ilk adım, tüm inek sütü protein kaynaklarının tamamen ortadan kaldırıldığından emin olmak

için annenin diyetini dikkatlice tekrar gözden geçirmektir. Eğer inek sütü ve ürünleri en az iki hafta boyunca tamamen elimine edildiği halde, bebek halen semptomatik ise; soya, yumurta gibi besinler de annenin diyetinden çıkarılmalıdır (114).

Formül mama ile beslenen bebekler için, inek sütü ya da soya bazlı formüller kapsamlı bir hidrolize formülle değiştirilmelidir. Soya bazlı bir formülle değiştirme genellikle önerilmez, çünkü çocukların önemli bir kısmının hem inek sütüne hem de soya proteinlerine duyarlı olabileceği bilinmektedir (72,111,124). İnek sütü veya soya bazlı besinlerle ilişkili proktokolitli bebeklerin yaklaşık %5-10'u geniş hidrolize edilmiş bir inek sütü formülüyle beslenmeye cevap vermeyebilir, bu durumda bebeklere amino asit bazlı bir formül mamanın verilmesi gereklidir (111, 125).

2.7.8 Yanıtın Değerlendirilmesi

Gaitada gözle görünen kanama genellikle 72 saat içinde düzelir, ancak bazen bulguların kaybolması iki haftaya kadar sürer. Gaitada gizli kan testi genellikle gerekli değildir ve aydınlatıcı olmayabilir; çünkü gaitadaki mikroskopik kan veya polimorfonükleer lökositlerin varlığı birkaç hafta sürebilir.

Emzirilen bebeklerde, muhtemelen, küçük miktarlarda tetikleyici proteinin yanlışlıkla alınması (örn. lokantalardan alınan yemeklerde) sonucu nadiren tekrarlayan kanamalar görülür (72,1,15). Kanama tekrar ederse, progresif diyet kısıtlamalarını düşünmeden önce annenin diyetinin süt veya diğer şüpheli protein kaynakları için yeniden gözden geçirilmesi önerilmektedir.

İnek sütü veya sorumlu olabilecek başka antijenik proteinlerin diyetten çıkarılmasından sonra asemptomatik olan bebekler için, toleransın değerlendirilmesi yaklaşık bir yaşında yapılmaktadır ve ulaşılan sonuç genellikle başarılıdır. Proteinin yeniden verilmesinden önce gaita normal olmalı ve gizli kan testleri negatif olmalıdır. Yapılan çalışmalar, altı aylık bir süreyle emzirilen bebeklerin dokuz aylıkken yaklaşık %50'sinin sorumlu proteinin yeniden başlanmasını tolere edebileceğini göstermektedir; %95'i annenin diyetinin sonlandırılmasına veya inek sütü bazlı mamalara da tolerans göstermektedir. Bu nedenle, bazı hastalarda, alerjen proteinin, eliminasyonun başından itibaren altı aylık bir periyotta diyete yeniden alınması mümkün olabilmektedir (120).

Bebeğin ilk başvurusunda, ciddi ishal ve/veya kusma yakınmasının olmadığı tüm olgularda, toleransın değerlendirilmesi için reprovokasyon, standart inek sütü veya soya bazlı mama ile evde yapılabilir. Bu tür semptomlar enterokolit ve/veya hipersensitivite olasılığını düşündürür, şiddetli ishal ve/veya kusmanın tariflendiği olgularda provokasyonun hastane koşullarında yapılması gereklidir. Emzirilen bebekler için, benzer parametreler bu proteinlerin annenin diyetine yeniden verilmesine rehberlik etmek için kullanılabilir. Provokasyonda orta veya şiddetli semptomları olan bebekler için (örn. kanlı ishal), besin proteinini gözlemleyerek üç ila beş gün içinde kademeli olarak artan dozlarda alerjen besinin yeniden verilmesi önerilmektedir.



3 MATERYAL METOD

3.1 Çalışma Protokolü

Çalışmamızın amacı, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Gastroenteroloji ile Pediatrik Solunum ve Alerji Polikliniklerine 1 Ocak 2016- 30 Haziran 2017 tarihleri arasında başvuran ve besin proteini ilişkili alerjik proktokolit tanısı alan hastaların karakteristik özellikleri ve klinik seyirlerinin değerlendirilmesi, ayrıca klinik seyir süreci ile tolerans gelişiminde etkili faktörlerin araştırılmasıdır

Çalışmamızda, Çocuk Gastroenteroloji ve Çocuk Alerji-İmmünoloji Poliklinikleri'ne kanlı ve/veya mukuslu dışkılama yakınması ile başvuran ve alerjik proktokolit tanısı alan 2 yaşın altındaki hastaların dosyaları, hazırlanan forma göre retrospektif olarak değerlendirildi (Hazırlanan form EK-1'de sunulmuştur).

Bu çalışmada besin proteini ilişkili alerjik proktokolit semptomları olan 128 hastanın dosyası incelendi. Besin provokasyon testi ile BPİAP tanısı konan 107 hasta çalışmaya dahil edildi, takibe devam etmeyen, dosyalarında eksiklikler saptanan veya akut ishal vb. gastrointestinal sistem hastalıkları tanısı olarak tedavisine devam edilen olgular çalışmadan dışlandı. Çalışmaya alınmadan önce, hastaların ailelerine ulaşılarak çalışma ile ilgili bilgiler verildi ve gerekli izinleri alındı.

Kanlı gaita ve/veya gaitada gizli kan pozitifliği, mukuslu gaita öyküsü olan; kanlı-mukuslu gaita etiyojisine ilişkin enfeksiyöz ve enflamatuvar nedenleri dışlanan, genel durumu iyi, eliminasyon diyetine yanıt olarak yakınmaları klinik olarak düzelen hastalar çalışma grubunu oluşturdu.

Enfeksiyon, anal fissür, intusepsiyon, volvulus, Hirschsprung hastalığı, nekrotizan enterokolit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, immun yetmezlik, pıhtılaşma bozuklukları gibi kanlı gaitaya neden olabilecek herhangi bir hastalığı olan hastalar ile, etiyojisi saptanamayan yüksek ateş, irritabilite, kilo kaybı gibi sistemik bulguların saptandığı, metabolik hastalıklar veya herhangi bir kronik hastalığa ilişkin bulguları olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamıza Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 04/10/2017 tarih ve 2017/87 sayılı etik kurul onayı alındı.

Hastaların ilk başvuruları ve izlemleri sürecindeki verilerle ilgili eksik bilgiler aileler ile aynı kişi tarafından yapılan görüşmeler yoluyla tamamlandı.

Hastaların ilk başvuru sırasında ve sonrasındaki poliklinik kontrollerinde ayrıntılı fizik muayeneleri, boy ve ağırlık ölçümleri değerlendirildi. Boy ve ağırlık ölçüm sonuçları dosya kayıtlarından alındı. Hastaların ağırlık ölçümleri 0-24 aylık hastalar için polikliniğimizde bulunan dijital tartı (Seca, Hamburg, Almanya) ile sadece iç çamaşırları ile ölçüldü. Hastaların boyları ahşap stadyometre kullanılarak ölçüldü. Boy ölçümü için hasta muayene masasına yatırılarak, verteks ile ayak tabanı arasındaki uzaklık ölçüldü. Boy ve ağırlık ölçümleri Türk çocuklarında referans persentil değerlerine göre hesaplandı (126).

3.2 Tanıda Kullanılan Laboratuvar Bulguları ve Testler

Total IgE Ölçümü

Total IgE düzeyleri hastaların serum örneklerinde kantitatif türbidimetrik yöntem ile (Bioanalytic immunoglobulin E), hastanemiz Biyokimya Laboratuvarındaki cihazla (Beckman colter AU 680, Kaliforniya, ABD) çalışıldı. Total IgE değeri 0-100 IU/ ml arasında olduğunda düzey normal olarak değerlendirildi.

Gaitada Gizli Kan Ölçümü

Gaitada gizli kan incelemesi immünokromotografik yöntem kullanılarak Lungene (Hangzhou Clangene Biotech Ca, China) hızlı kaset testiyle yapıldı. Gizli kan değerlendirmesi için hastaya tetkikten önceki 2 gün süresince demir preparatları verilmemiş olması koşulu arandı.

Deri Prik Testi (DPT)

Deri prik testi, IgE aracılı besin alerjilerinin ayırıcı tanısının değerlendirilmesi için planlandı. Hastanemiz Çocuk Alerji Polikliniğinde gerçekleştirilen DPT’de inek

sütü, yumurta, buğday, balık, yer fıstığı, soya ve diğer alerjen besinler ile çalışıldı. Deri testi yapılırken hastanın 10 gün süresince antihistaminik almamış olmasına dikkat edildi. Test alerjen solüsyonları ile standartlaştırılmış yöntem kullanılarak yapıldı (127). Alerjen solüsyonları (ALK-Abello, Madrid, Spain) 1 mm uçlu bir lanset (Oryum intradermal deri prick test lanseti, Türkiye) kullanılarak ön kol volar yüze uygulandı. Pozitif kontrol olarak 10 mg/ml'lik histamin (ALK-Abello, Madrid, Spain) ve negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı. Deri testi reaksiyonu 15. dakikada aynı kişi tarafından endurasyon çapına göre değerlendirildi. Endurasyon çapının 3 mm'nin üzerinde olması pozitif kabul edildi.

3.3 Alerjik Proktokolit Tanısı

Çalışmamızda alerjik proktokolit tanısını doğrulamak için, öyküde kanlı ve/veya mukuslu gaita varlığı, sorumlu besinlerin anne ve/veya hastanın diyetinden eliminasyonu ile semptomların gerilemesi ve provokasyon testi sonrasında semptomların tekrarlaması, başlıca tanı kriterleri olarak kullanıldı (18,70,116,121,128-131).

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, başvuru semptomları, semptomların başlangıç yaşı, semptomların başladığı zamandan tanıya kadar geçen süre, eşlik eden semptomlar, ayrıntılı beslenme öyküleri, tolerans durumları ve takip süreleri sorgulandı. Tüm hastalarda hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde eşlik edebilecek atopik dermatit, ailede astım, alerjik rinit, besin-ilaç alerjisi vb durumlar araştırıldı.

Atopik dermatit tanısı Hanifin ve Rajka'nın kriterlerine dayandırıldı. Bu kriterlere göre yapılan değerlendirmede; lezyonların yayılımının, eritem, ödem/papulasyon, sulanma/kabuklanma, ekskoriasyon, likenifikasyon, kuruluk gibi özelliklerin, ayrıca eşlik eden kaşıntı ve uyku bozukluğunun derecelendirilmesi söz konusudur (132,133).

Eliminasyon Diyeti ve Provokasyon Testi

Kliniğimize başvuran ve BPIAP ön tanısı ile izleme alınan, anne sütü ile beslenen bebeklerde, annelerin diyetinden öncelikle en sık saptanan şüpheli besinler

olmak üzere, sorumlu olabilecek alerjenler sıra ile ve tek tek çıkarıldı (öncelikle süt ve peynir, tereyağı, dondurma, yoğurt gibi süt ürünleri, ardından yumurta, buğday, fıstık, yer fıstığı, tahin, susam, mısır, soya, turunçgiller gibi besinler). Annelere bir defada sadece bir besin veya besin grubunu diyetten çıkarmaları ve semptomların gerilemesi için 2 ile 4 hafta arasında beklemeleri gerektiği konusunda bilgi verildi (134). Sorumlu alerjen besin inek sütü olarak belirlendiğinde, bebeğe verilen sütün ve/veya süt ürününün, endüstriyel veya geleneksel yöntemlerden hangisi ile elde edildiği araştırıldı.

Eliminasyon sürecinde hastanın semptomlarında herhangi bir değişiklik olmadığında, annenin sırasıyla listede yer alan yiyecek veya yiyecek grubunu diyetten çıkarması istendi. Semptomların sürmesi durumunda, diyet eliminasyonuna listedeki besinlerin tümü, ayrıca annenin şüphelendiği diğer besinler diyetten çıkarılana kadar devam edilmesi önerildi. Bir besin diyetten çıkarılırken, bu besini içeren diğer yiyeceklerin de tüketilmemesi konusunda anne bilgilendirildi (örneğin inek sütü diyetten çıkarılırken inek sütü içeren her türlü besinin de diyetten çıkarılması), aynı işlem ek besin başlanan hastalara da aynı şekilde uygulandı (134).

Standart formül mama ile beslenen bebeklerin formül mamaları hastanın kliniğine göre, ileri derecede hidrolize veya aminoasit bazlı formül mama ile değiştirildi. Klinik bulguları daha şiddetli olan, birden fazla besin alerjisi olduğu düşünülen, ileri derecede hidrolize mama ile semptomları gerilemeyen hastalara aminoasit bazlı formül mama verildi.

Beslenmenin düzenlenmesinden sonra yakınma ve fizik muayenede düzelmenin olup olmadığı sorgulandı. Literatüre göre eliminasyon diyetinden sonraki 72-96 saatlerde semptomların genellikle gerilediği, ancak bazı durumlarda bu sürenin 2-4 haftaya dek uzayabildiği bilindiğinden (135-137), hastaların klinik bulgularında 72-96 saatte düzelme saptanmayanlarda, diyet 2-4 haftaya dek sürdürüldü.

Hem tanıyı doğrulamak, hem de tolerans gelişimini değerlendirmek için besin provokasyon testi yapıldı. Tanının doğrulanması aşamasında, eliminasyon diyeti sonrasında klinik düzelme olan hastalara sorumlu besin tekrar başlandı. Besin provokasyonu için sadece anne sütü ile beslenen bebeğin annesinin diyeti sonlandırdı, hidrolize/aminoasit bazlı mama ile beslenen bebekte ise standart formül

mamaya geri döndü. Sorumlu besinin alımından sonra provokasyon testi sürecinde kanlı gaita ve/veya mukuslu gaitası olan hastaların tanısı doğrulandı (138).

Alerjik proktokolit tanısı konulduktan sonra hastalarda sorumlu besin/besinlerin eliminasyonuna devam edildi. Hastalar yakınma ve klinik durumlarına göre 1-3 aylık periyodlar ile polikliniğe çağırılarak, her kontrol sırasında yakınmaları, fizik muayene bulguları, antropometrik ölçümleri ve eliminasyon diyetine uyumları açısından değerlendirildi.

Reprovokasyon-Tolerans Gelişiminin Değerlendirilmesi

Literatüre uyumlu olarak, yakınma ve klinik bulguların düzelme hızı da göz önünde bulundurularak, hastalarda 9-12. aydan başlayarak tolerans gelişimi değerlendirildi. Toleransın değerlendirilmesi için aileye gerekli bilgi verilerek ev koşullarında sorumlu besinin az miktarlarda başlanarak tüketilmesi önerildi. Sorumlu besinin tüketilmesi ile veya besin provokasyon testi ile yakınma ve klinik bulgunun olmaması durumu; "tolerans gelişimi", bu gelişimin saptandığı yaş ise "tolerans yaşı" olarak kabul edildi (18).

Sorumlu besine karşı tolerans gelişimini değerlendirmek için planlanan provokasyon testi, tüm hastalarda, en az altı aylık bir diyet sonrasında ve 9-12. aylar arasında uygulandı (18,30,128,136,139).

Hastaların eliminasyon diyetinin sonlandırılması aşamasında, toleransı değerlendirmek için yapılan besin provokasyon testi, literatüre uygun olarak, kliniği stabil olan ve anne sütü ile beslenen hastaların annelerine önce fırınlanmış yoğurt ve peynir gibi süt ürünleri, bunların tolere edilmesi halinde peynir ve yoğurdun verilmesinin ardından; fırınlanmış sütün ve direkt olarak sütün tüketilmesine izin verilerek yapıldı, aynı işlem ek besin başlanan hastalara da aynı sırayla uygulandı. Formula ile beslenen hastalarda da, tolerans değerlendirilirken yine aynı yöntem uygulanarak beslenme şemaları oluşturuldu ve 12. aydan sonra basamaklı olarak standart mamalara ve inek sütü ile beslenmeye geçiş yapıldı (140-144).

Kliniğimizde atopi bulguları ve deri testleri pozitif saptanan, alerji izlemi olan bebeklere, oral besin provokasyon testleri açık oral provokasyon testi şeklinde

planlandı. Provokasyon testine başlamadan önce, testin uygulanışı ve riskleri anlatıldı, ailelerden onam alındı, test sırasında herhangi bir reaksiyon geliştiğinde uygulanacak ilaçlar ve malzemeler (antihistaminikler, enjektöre çekili adrenalin, oksijen tüpü ve resüsitasyon malzemeleri) hazırlandı. Teste başlamadan önce bebekler muayene edildi, Bu süre içinde olgunun antihistaminik kullanımına izin verilmedi. Fizik muayene bulguları normal olan bebeklere, intravenöz damar yolu açıldıktan sonra sorumlu alerjen 1, 3, 10, 30 ve 100 ml'lik artan dozlarda ve 15 dakikalık aralıklarla verilerek uygulandı. Hastaların dosyalarına her doz sonrası vital bulguları, solunum ve deri muayene bulguları yazıldı. Verilen dozlardan sonra herhangi bir reaksiyon geliştiğinde, bu bulgular da hasta dosyalarına kaydedildi. Reaksiyon geliştiğinde şüpheli besinin verilmesi durdurularak teste son verildi.

Test sırasında herhangi bir reaksiyon gelişmeyen hastalar geç reaksiyonlar (GİS bulguları veya egzama) hakkında bilgilendirildi ve 4 saat gözlem altında tutulduktan sonra eve gönderildi. Tüm hastaların aileleri ile test bitiminden 72 saat sonra telefon ile görüşülerek besin alerjisi düşündürecek bulguların varlığı araştırıldı (4). Herhangi bir reaksiyonun ortaya çıkmadığı durumlarda, verilecek besinin miktarı belirlenerek, hastanın ev koşullarında beslenmesi sürdürüldü.

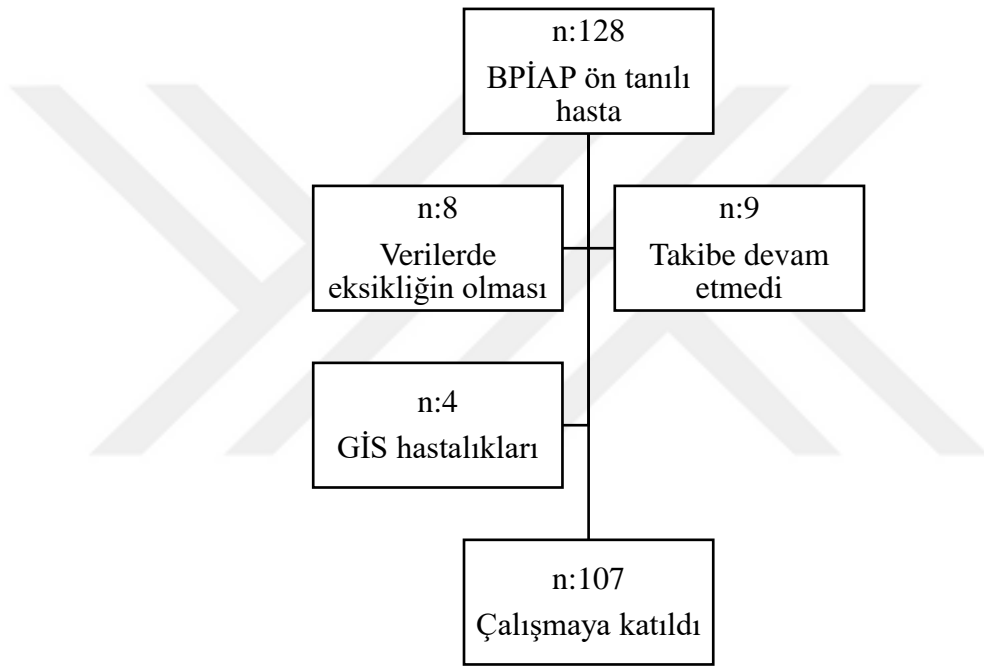
Proktokolit tanısı ile Çocuk Gastroenteroloji izleminde olan hastaların tolerans açısından değerlendirilmeleri için, ev koşullarında sorumlu besinlerin tüketilmesi ve öncelikle fırınlanmış ürünlerin, ardından pişmemiş süt ürünleri - sütün başlanması yöntemi ve başlanan besinlerin miktarının giderek artırılması önerildi. Ailelere gelişebilecek besin ilişkili reaksiyonlar hakkında bilgi verildi ve bu reaksiyonların herhangi birinin gerçekleşmesi durumunda eliminasyon diyetine geri dönerek, polikliniğe başvurmaları istendi. Bazı annelerin ev koşullarında besin provokasyonu yaparak, tolerans gelişip gelişmediğini kendilerinin denetlediği gözlemlendi, sorumlu besinin alımı ile semptom gelişmeyen olgularda diyet basamaklı olarak sonlandırılırken; evde besin alımı ile veya kliniğimizde uygulanan provokasyon testi sırasında, BPIAP ile ilgili semptom geliştiğinde eliminasyon diyetine devam edildi. Bu durumda hastanın periyodik kontrollerine devam edildi ve aynı eliminasyon-provokasyon basamakları tekrarlandı.

3.4 İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows 24.0 Chicago, ABD; IBM Corp.) programı kullanıldı. Kategorik veriler sayı, yüzde, oran olarak verilmiş olup, numerik veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (min-max) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin analizlerinde Ki Kare ve Fisher's exact testi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi (Student's T testi), ikiden fazla gruplarda ANOVA; varsayımların sağlanmaması durumunda ise ikili bağımsız gruplarda Mann Whitney U testi, ikiden fazla bağımsız gruplarda Kruskal-Wallis U test kullanıldı. Sonuçlar yorumlanırken, %95 güven aralığında, $p < 0,05$ değerleri anlamlı, $p > 0,05$ değerleri anlamsız kabul edildi.

4 BULGULAR

Bu çalışmada besin proteini ilişkili alerjik proktokolit semptomları olan, yaşları 0-24 ay arasında değişen 128 hastanın dosyası incelendi. Besin provokasyon testi ile BPİAP tanısı alan 107 hasta çalışmaya dahil edildi. Başlangıçta çalışmaya alınması planlanan hastalardan sekizinin dosya verilerinde eksiklik saptandı, dokuzunun takibe devam etmediği, dördünün akut ishal vb. eşlik eden gastrointestinal sistem hastalıklarının olduğu öğrenildi (Şekil 6).



Şekil 6: Çalışmaya Katılan Hastaların Belirlenmesi

Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit tanısı alan hastaların özellikleri tablo 8'de sunulmuştur.

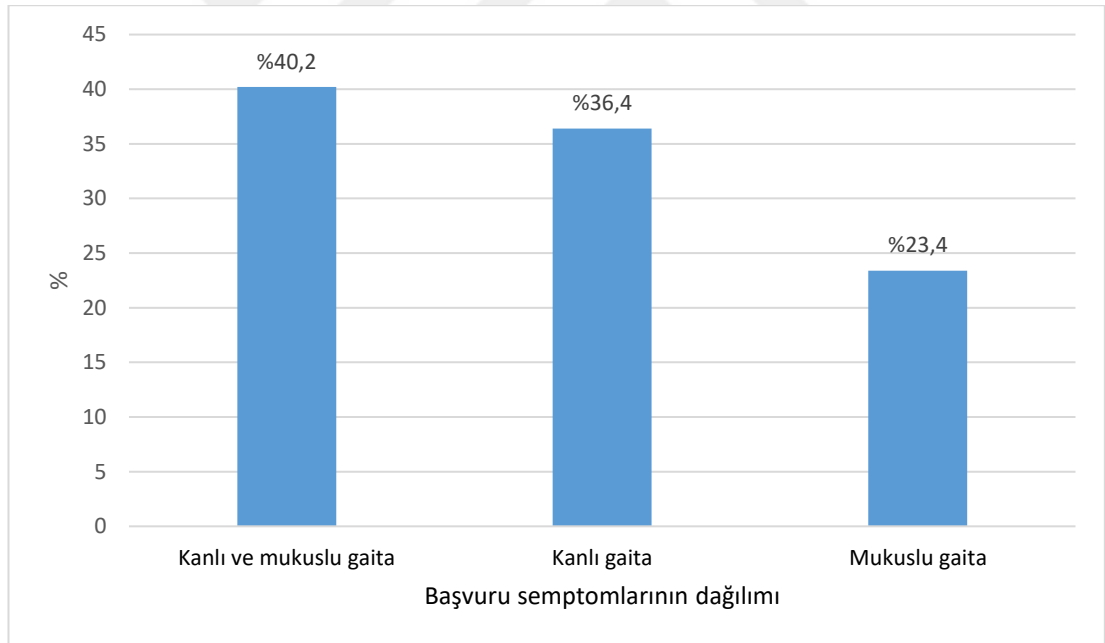
Tablo 8: BPIAP Tanılı Hastaların Özellikleri

BPIAP Tanılı Hastaların Özellikleri	Özet ölçüt*
Cinsiyet	
Kız	%54,2 (58)
Erkek	%45,8 (49)
Semptomların başlangıç yaşı (ortalama±SD), ay	2,53±2,29
Medyan (min-mak), ay	2 (0-12)
Tanı yaşı (ortalama±SD), ay	4,17±3,05
Medyan (min-mak), ay	4 (0-18)
Tanı yaşı	
Altı ayın altı	%86,9 (93)
Altı ay ve üstü	%13,1 (14)
Semptomların başladığı zamandan tanıya kadar geçen süre (ortalama±SD), ay	1,54±1,47
Medyan (min-mak), ay	1 (0-6)
Başvuru semptomları	
Kanlı ve mukuslu gaita	%40,2 (43)
Kanlı gaita	%36,4 (39)
Mukuslu gaita	%23,4 (25)
Başvuru semptomlarına eşlik eden semptomlar	
Egzama	%18,7 (20)
İshal	%16,8 (18)
Kolik	%5,6 (6)
Kusma	%4,7 (5)
Kabızlık	%1,9 (2)
Semptomların başlangıcında beslenme şekli	
Sadece anne sütü	%73,8 (79)
Anne sütü + standart formül mama ve/veya anne sütü + ek besin	%22,5 (24)
Standart formül mama ve/veya ek besin	%3,7 (4)
Doğum ağırlığı (ortalama±SD), gram	3354,5±431,1
Doğum haftası (ortalama±SD), hafta	38,23±1,55
Doğum şekilleri	
Sezaryen doğum	%78,5 (84)
Normal spontan vajinal doğum	%21,5 (23)

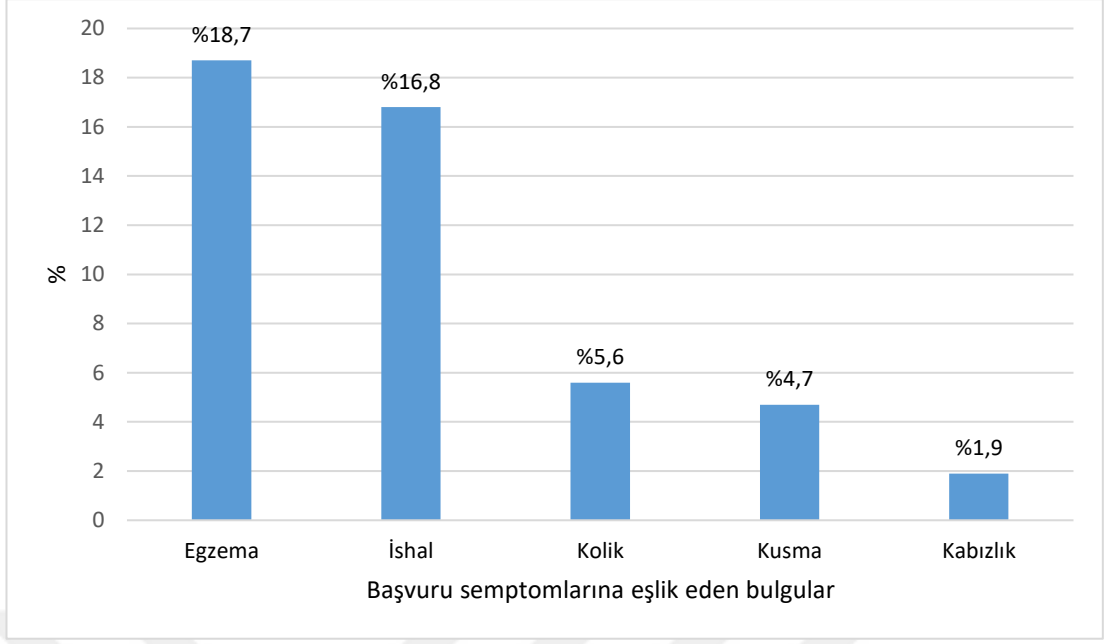
*Özet ölçüt; cinsiyet, başvuru semptomları, başvuru semptomlarına eşlik eden semptomlar, semptomlar başladığındaki beslenme şekli, doğum şekli için yüzde (sayı), semptomların başlangıç yaşı, tanı yaşı, semptomların başladığı zamandan tanıya kadar geçen süre, doğum ağırlığı, doğum haftası ortalama±s.sapma, medyan (min-mak) olarak alınmıştır.

Çalışma grubundaki 107 hastanın %54,2'si (n:58) kız, %45,8'i (n:49) erkek idi. Hastaların tanı sırasındaki yaş ortalamaları $4,17\pm 3,05$ (ortanca değeri 4) ay, semptomların başlaması açısından yaş ortalamaları ise $2,53\pm 2,29$ (ortanca değeri 2) ay olarak saptandı. Semptomların başlangıç zamanından tanıya kadar geçen süre ortalaması $1,54\pm 1,47$ (ortanca değeri 1) ay olarak belirlendi. Hastaların %86,9'u (n:93) altı ayın altında, %13,1'i (n:14) altı ayın üstünde tanı almıştır.

Olguların başvuru semptomları değerlendirildiğinde, %40,2'sinde (n:43) kanlı ve mukuslu dışkılama, %36,4'ünde (n:39) kanlı dışkılama, %23,4'ünde (n:25) mukuslu dışkılama saptanmıştır (Şekil 7). Ayrıca bu bulgulara ek olarak tüm hastaların 51'inde (%47,7) egzama, ishal, kolik, kusma, kabızlık gibi eşlik eden bulgular da gözlenmiştir. Eşlik eden bulgusu olan hastaların tüm hastalar içindeki oranları; %18,7'sinde (n:20) egzama, %16,8'inde (n:18) ishal, %5,6'sında (n:6) kolik, %4,7'sinde (n:5) kusma, %1,9'unda (n:2) kabızlık olarak saptanmıştır (Şekil 8).

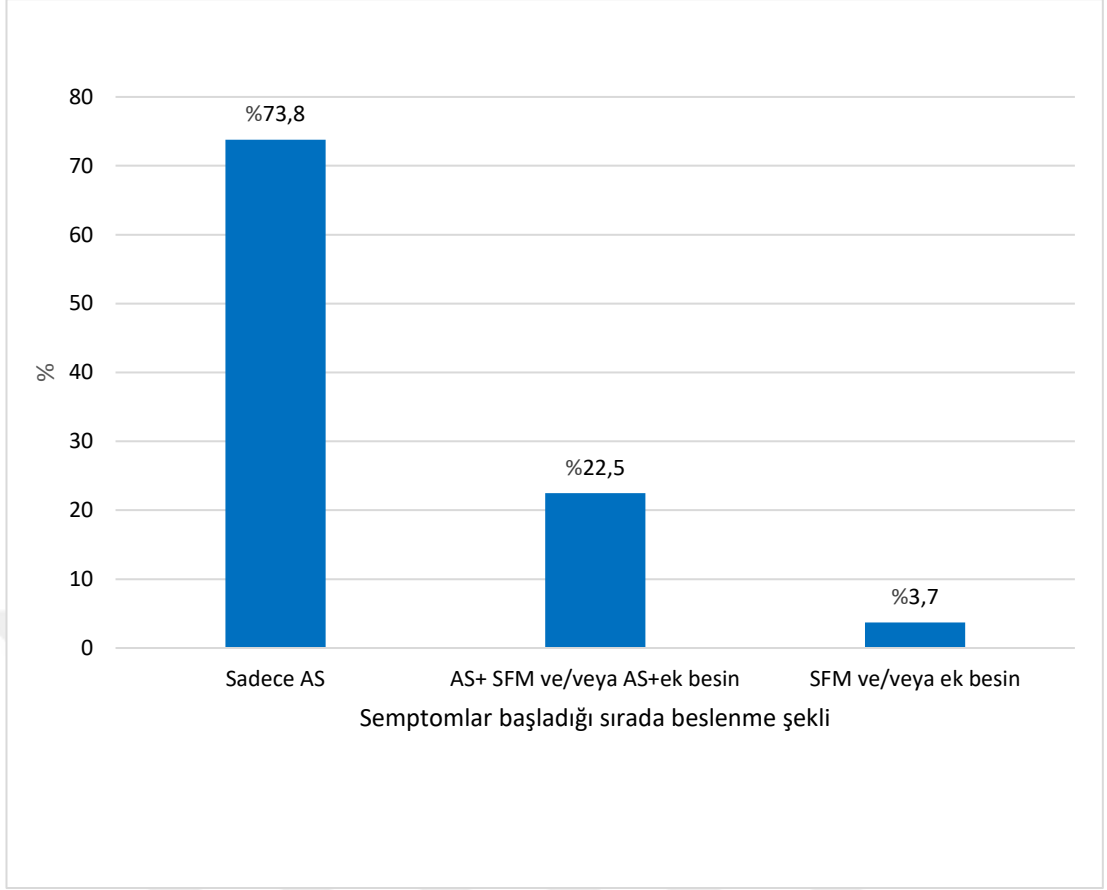


Şekil 7: Başvuru Semptomlarının Dağılımı



Şekil 8: Başvuru Semptomlarına Eşlik Eden Bulgular

Semptomların başlama zamanında hastaların %73,8'inin (n:79) sadece anne sütü ile, %22,5'inin (n:24) anne sütü ve standart formül mama ve/veya ek besin, %3,7'sinin (n:4) formül mama ve/veya ek besin ile beslendiği saptandı. Olguların %96,3'ünün (n:103) halen anne sütü almakta olduğu, 2 hastanın hiç anne sütü ile beslenmediği belirlendi (Şekil9).



AS: anne sütü, SFM: standart formül mama

Şekil 9: Semptomlar Başladığı Sırada Beslenme Şekli

Hastaların doğum ağırlığı ortalamaları $3354,5 \pm 431,1$ gram iken, doğum haftası ortalaması $38,23 \pm 1,55$ hafta olarak belirlenmiştir. Sezaryen doğum oranı, %78,5 (n:84), normal spontan vajinal doğum oranı %21,5 (n:23) olarak bulunmuştur.

İlk başvuru ve son muayene sırasında bakılan vücut ağırlığı ve boy ölçümlerinin ortanca değerleri 50-75 persentil olarak saptandı.

Demografik veriler değerlendirildiğinde, annelerin yaş ortalaması $29,79 \pm 4,32$ yıl, eğitim düzeyleri ise %18,7 oranında (n:20) ilköğretim, %24,3 (n:26) lise, %57 (n:61) üniversite şeklinde saptanırken; babaların yaş ortalaması $33,33 \pm 5,11$ yıl, eğitim düzeyleri %12,1 (n:13) ilköğretim, %29,9 (n:32) lise, %57,9 (n:62) üniversite olarak bulunmuştur. Hastaların %3,7'sinde (n:4) anne ve baba arasında akrabalık saptanmış, annelerin %17,8'inin (n:19) gebelikte hastalık geçirdiği, %13,1'inin de (n:14) gebelikte ilaç kullandığı gözlenmiştir. Gebelikte geçirilen hastalıklar 4 olguda (%21) hipotiroidi, 3 olguda (%15,7) düşük tehdidi, 2'şer olguda (%10,5) gestasyonel diyabetes mellitus, tip 1 diyabetes mellitus, idrar yolu enfeksiyonu, solunum yolu

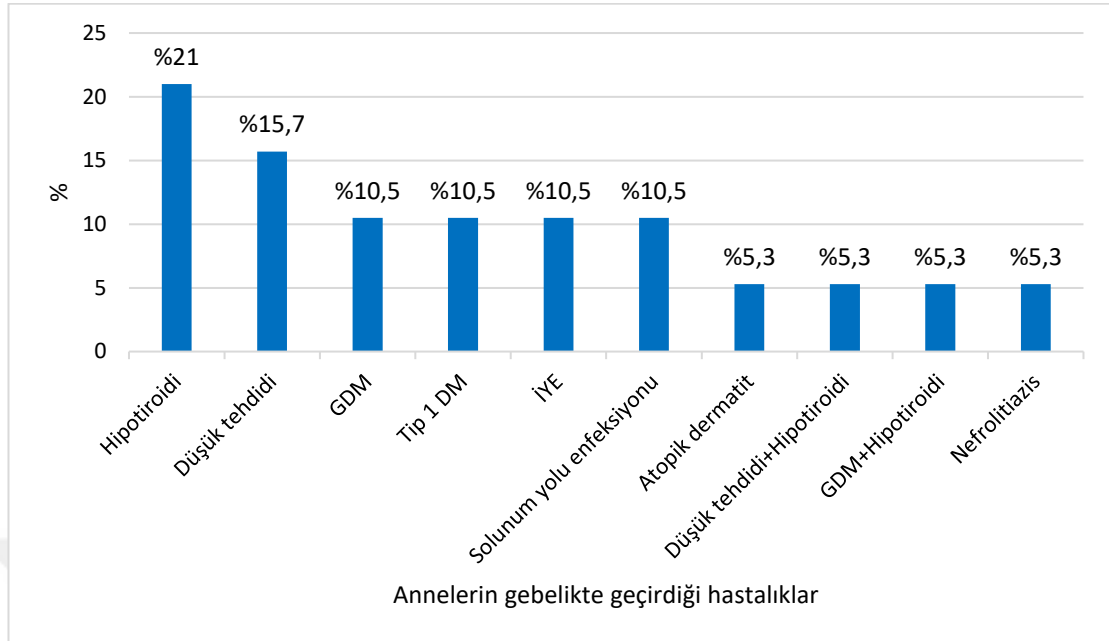
enfeksiyonu ve ayrıca birer olguda (%5,3) atopik dermatit, düşük tehdidi ve hipotiroidi, gestasyonel diyabetes mellitus ve hipotiroidi, nefrolitiazis olarak bulunmuştur (Tablo 9).

Tablo 9: Ailelerin Demografik Özellikleri

	Anne	Baba
Yaş ortalaması (ortalama±SD), yıl	29,79±4,32	33,33±5,11
Eğitim düzeyi (%n)		
İlköğretim	%18,7 (20)	%12,1 (13)
Lise	%24,3 (26)	%29,9 (32)
Üniversite	%57 (61)	%57,9 (62)
Gebelikte hastalık geçirme (%n)	%17,8 (19)	
Gebelikte geçirilen hastalıklar (%n)	Hipotiroidi %21 (4) Düşük tehdidi %15,7 (3) GDM %10,5 (2) Tip 1 DM %10,5 (2) İYE %10,5 (2) ÜSYE %10,5 (2) Atopik dermatit %5,3 (1) DT+hipotiroidi %5,3 (1) GDM+hipotiroidi %5,3 (1) Nefrolitiazis %5,3 (1)	
Gebelikte ilaç kullanımı (%,n)	%13,1 (14)	

Anne ve baba yaşı ortalama±s.sapma, eğitim düzeyi, gebelikte hastalık geçirme, gebelikte geçirilen hastalıklar ve gebelikte ilaç kullanımı yüzde (sayı) olarak alınmıştır.

Şekil 10: Annelerin Gebelikte Geçirdiği Hastalıklar



GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus, DM: diyabetes mellitus, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu.

Semptomların başlangıç mevsiminin olguların %29,9'unda (n:32) kış, %26,2'sinde (n:28) ilkbahar, %22,4'ünde (n:24) yaz ve %21,5'inde (n:23) sonbahar olduğu belirlenmiştir.

Tanı Anında Hastaların Total IgE, Gaitada Gizli Kan ve Deri Prik Testi Ölçümleri

Başvuru sırasında tüm olguların %24,3'üne (26) total IgE bakılmıştır, bu hastalarda total IgE düzeyi ortanca değeri 17,0 (min:3,4 ve mak:261) IU/ml olarak elde edilmiştir.

Hastaların %64,5'inde (n:69) gaitada gizli kan bakılmış, bu hastaların %72,4'ünde (50) gaitada gizli kan pozitif olarak bulunmuştur.

Olguların %70,1'ine (n:75) deri prik testi (DPT) yapılmış, %29,9'una (n:32) yapılmamıştır. DPT yapılan hastaların %68'inde (n:51) negatif, %32'sinde (n:24) pozitif sonuç saptanmıştır. DPT pozitifliği saptanan olguların %12,5'inde (n:3) alerjiye neden olan besin inek sütü olarak saptanmıştır.

Tablo 10: Total IgE, Gaitada Gizli Kan, Deri Prik Testi Sonuçları

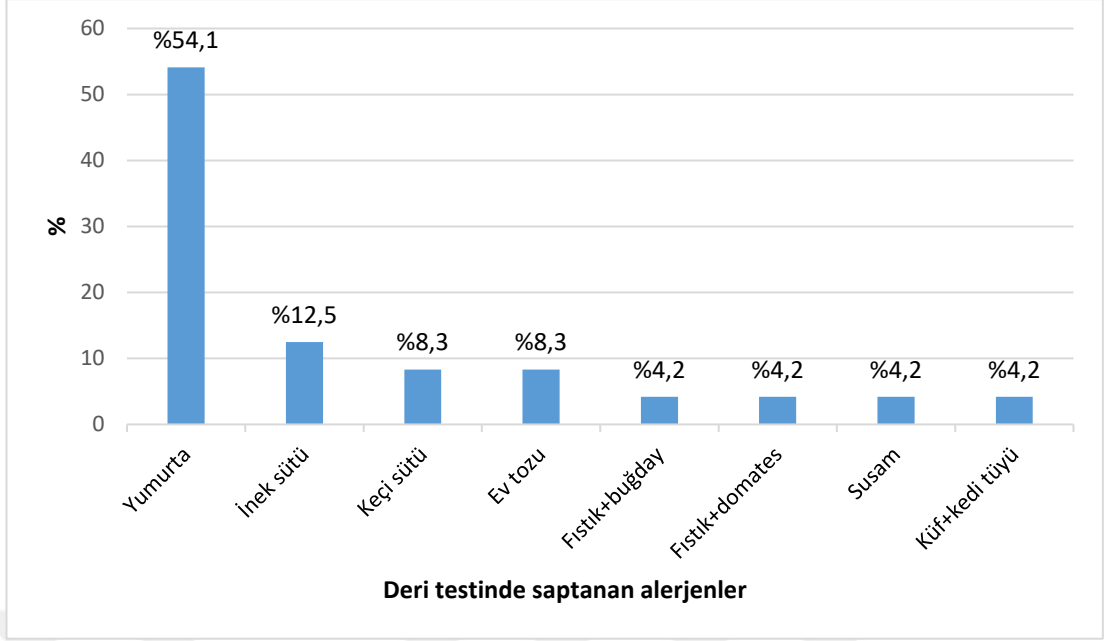
Ölçümler	Özet Ölçüt*
Total IgE (IU/ml) Medyan (min-mak)	17,0 (3,4-261)
Gaitada gizli kan (% ,n) Pozitif Negatif Total	%72,4 (50) %27,5 (19) %100 (69)
Deri prik testi (% ,n) Pozitif Negatif Total	%32 (24) %68 (51) %100 (75)

* Özet ölçüt; IgE için medyan (min-mak) olarak, gaitada gizli kan ve deri testi için yüzde (sayı) olarak alınmıştır.

Deri testinde saptanan alerjenler %54,1 (n:13) yumurta, %12,5 (n:3) inek sütü, %8,3 (n:2) keçi sütü, %8,3 (2) ev tozu, %4,2 (n:1) fıstık+buğday, fıstık+domates, susam, küf+kedi tüyü olarak saptanmıştır.

Tablo 11: Deri Testinde Saptanan Alerjenler

Ölçümler	% (Sayı)
Yumurta	%54,1 (13)
İnek sütü	%12,5 (3)
Keçi sütü	%8,3 (2)
Ev tozu	%8,3 (2)
Fıstık + Buğday	%4,2 (1)
Fıstık + Domates	%4,2 (1)
Susam	%4,2 (1)
Küf + Kedi tüyü	%4,2 (1)



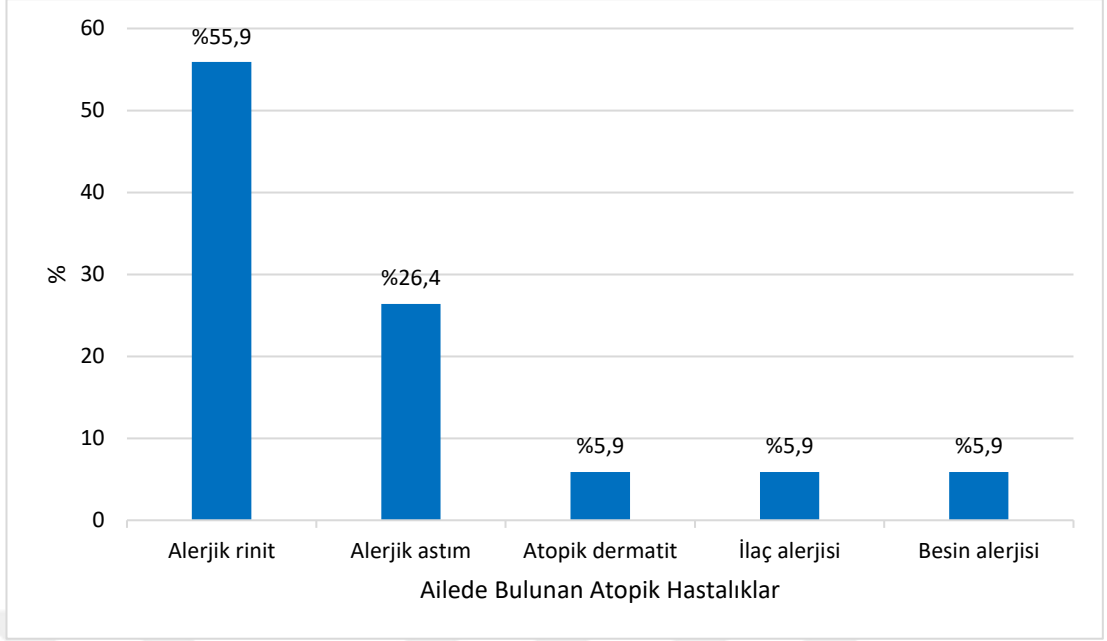
Şekil 11: Deri Testinde Saptanan Alerjenler

Olguların %34,6'sında (n:37) atopik dermatit öyküsü olduğu, %65,4'ünde (n:70) atopik dermatitin proktokolite eşlik etmediği gözlenmiştir.

Tablo 12: Alerjik Proktokolit Hastalarının Atopik Dermatit Birlikteliği

Atopik Dermatit	%(n)
Var	%34,6 (37)
Yok	%65,4 (70)

Çocukların %31,8'inde (n:34) ailede atopi öyküsü saptanmış. Atopisi olan aile bireylerinin alerjik rinit, astım, atopik dermatit, ilaç alerjisi, besin alerjisi oranları sırasıyla %55,9, %26,4, %5,9, %5,9, %5,9 olarak belirtilmiştir. Aile bireyleri açısından değerlendirildiğinde; %26,4 oranında (n:9) annede, %26,4 (n:9) babada, %14,7 (n:5) kardeşlerde, %11,8 (n:4) anne ve kardeşte, %11,8 (n:4) kuzende, %8,9 (n:3) baba ve kardeşlerde atopi olduğu belirtilmiştir.



Şekil 12: Ailede Bulunan Atopik Hastalıklar

Semptomların başlama zamanında hastaların %73,8'inin (79) sadece anne sütü ile, %13,1'inin (n:14) anne sütü ve standart formül mama ile, %7,5'inin (n:8) anne sütü ve ayına uygun ek besinlerle, %2,8'inin (n:3) standart formül mama ve ayına uygun ek besinlerle, %1,9'unun (n:2) anne sütü+standart formül mama+ayına uygun ek besinlerle ve %0,9'unun (n:1) sadece standart formül mama ile beslendiği saptandı.

Tablo 13: Semptomlar Başladığında Beslenme Şekli

Semptomlar başladığında beslenme şekli	% (n)
Sadece anne sütü	%73,8 (79)
Anne sütü + standart formül mama	%13,1 (14)
Anne sütü + ek besin	%7,5 (8)
Standart formül mama + ek besin	%2,8 (3)
Anne sütü + standart formül mama + ek besin	%1,9 (2)
Sadece standart formül mama	%0,9 (1)

Hastaların tüm çalışma süresinde %98,1'inin (n:105) anne sütü aldığı, %1,9'unun (n:2) hiç emzirilmediği, semptomların başladığı sırada anne sütü ile

beslenme oranının %96,3 (n:103) olduğu gözlenmiştir. Sadece anne sütü alım süresi ortalaması $4,58 \pm 2,27$ (0-9) ay, toplam anne sütü alım süresi ortalaması ise $11,52 \pm 4,88$ (2-24) ay olarak belirlenmiştir.

Hastaların %18,7'sinin (n:20) başvuru sırasında formül mamaya başladığı, formül mamaya başlama zamanı ortalamasının $3,95 \pm 3,02$ ay olduğu; %57,9'unun (n:62) izlem sırasında formül mama ile beslendiği, toplam formül mama alım süresi ortalamasının $8,83 \pm 8,01$ ay olduğu gözlendi. Olguların %14'ünün (n:15) başvuru sırasında ek besine başladığı, ek besine başlama zamanı ortalamasının ise $6,26 \pm 1,70$ ay olduğu saptandı (Tablo 14).

Tablo 14: Başvuru Sırasında Anne Sütü, Ek Besin, Formül Mama Alımı

	Evet (% ,n)	Hayır (% ,n)
Başvuruda anne sütü alımı	%96,3 (103)	%3,7 (4)
Başvuruda formül mama alımı	%18,7 (20)	%81,3(87)
Başvuruda ek besin alımı	%14 (15)	%86 (92)

Ek besin başlanan hastalarda bu besinlerin başlanma zamanı ortalamaları; inek sütü $16,11 \pm 6,04$ (8-27) ay, yumurta $8,44 \pm 3,44$ (4-24) ay, buğday $7,60 \pm 2,29$ (4-18) ay, kırmızı et $8,56 \pm 2,90$ (6-18) ay, balık $9,26 \pm 2,92$ (5-18) ay kuruyemiş $11,49 \pm 3,55$ (6-18) ay, soya $11 \pm 1,41$ (10-12) ay, tavuk eti $9,13 \pm 2,98$ (6-18) ay olarak belirlenmiştir.

Hastaların %96,3'ünde (n:103) semptomların halen anne sütü almakta iken ortaya çıktığı gözlenmiş, sorumlu antijen en sık olarak %91,3 (n:94) oranında inek sütü olarak saptanmıştır. Emzirilen bebeklerin (n:103) 12'sinin (%11,6) öyküsünde, annelerin kendi menülerinde keçi sütü tükettiği, bu olguların %75'inde (n:9) semptomların saptandığı, %25 (n:3) olguda ise annelerin keçi sütü tüketmesine karşın bebekte herhangi bir semptom saptanmadığı gözlenmiştir. Deve veya eşek sütü gibi diğer hayvan sütlerini tüketen anne olmadığı belirtilmiştir.

Dana eti tüketen annelerin %37,9'unda (n:39) semptom saptanırken, %62,1'inde (n:64) herhangi bir yakınma belirtilmemiş; annelerin yumurta, fındık-

fıstık, tahin-susam içeren besinler ve deniz ürünleri tüketimi ile besin alerjisine yönelik bulguların saptanma oranları sırasıyla %34, %20,4, %16,5 ,%12.6 olarak belirlenmiştir. Ayrıca annelerin baklagil, buğday ve bezelye tüketmesi ile de besin alerjisi bulgularının saptanma sıklıkları sırasıyla %6,8, %5,8 ve %3,9 olarak bulunmuştur.

Tablo 15: Annenin Tükettiği Besinlerle Bebekte Proktokolit Varlığı Arasındaki İlişki

	Total	Var %(n)	Yok %(n)
İnek sütü	103	%91,3 (94)	%8,7 (9)
Dana eti	103	%37,9 (39)	%62,1 (64)
Yumurta	103	%34,0 (35)	%66,0 (68)
Fındık, fıstık vb.	103	%20,4 (21)	%79,6 (82)
Susam	103	%16,5 (17)	%83,5 (86)
Deniz ürünleri	103	%12,6 (13)	%87,4 (90)
Baklagil	103	%6,8 (7)	%93,2 (96)
Buğday	103	%5,8 (6)	%94,2 (97)
Bezelye	103	%3,9 (4)	%96,1 (99)
Keçi sütü	12*	%75 (9)	%25 (3)

**Keçi sütü annelerin sadece 12'si tarafından tüketilmiştir*

Hastaların 103'ünün anne sütü almakta olduğu, anne sütü alan hastaların 102'sinde (%99,03) annenin beslenmesinde sorumlu besinin elimine edilmesiyle tüm bulguların düzeldiği, sadece 1 olguda (%0,97) bulguların düzelmediği gözlenmiştir.

Anne sütünden sorumlu besinin eliminasyonu sonrası bulguların düzelmesi için geçen sürenin ortalaması $6,14 \pm 2,55$ (1-14) gün olarak saptanmıştır. Tüm olgularda, anne sütünden sorumlu besinin elimine edilmesi ile, 103 hastanın sadece 1'inde (%0,97) kanlı gaita bulgusu düzelmemiştir. Bu hastadan inek sütü, dana eti, yumurtanın yanı sıra fındık, deniz ürünleri, tahin-susam da elimine edilmiştir. Ağırlık artışı da yeterli olmayan bu hasta, çoklu besin alerjisi olarak kabul edilerek, anne sütü ile beslenmesi kesilip, amino asid bazlı mama ile beslenmeye başlanmıştır. Söz

konusu hastanın amino asit bazlı mamaya geçildikten sonra bulgularında düzelme gözlenmiştir (Tablo 16).

Hastalık semptomlarının başladığı sırada 13 hastanın ek besin almakta olduğu, semptomların gelişimi ile başvuru arasında geçen sürede 2 hastanın daha ek besine başladığı saptanmış, ek besin alan ve diyetinden eliminasyon yapılan hastaların tümünde bulguların düzeldiği ve eliminasyonla bulguların ortalama düzelme süresinin $5,93 \pm 2,25$ (2-10) gün olduğu belirlenmiştir (Tablo 16).

Hastaların tümüne eliminasyondan sonra provokasyon uygulanmış, hastaların %81,3'ünde (n:87) tanıdan 2-4 hafta sonra, %18,7'sinde (n:20) tanıdan sonraki 5. haftada yapıldığı ve tüm hastalarda provokasyonla bulguların tekrarladığı saptanmıştır (Tablo 16).

Tablo 16: Eliminason ve Provokasyona İlişkin Özellikler

Annenin diyetinden besin eliminasyonu ile semptomların düzelme oranı (% ,n)	%99,03 (102)
Annenin diyetinden besin eliminasyonu ile semptomların düzelme süresi (ortalama \pm s.sapma, min-mak)	6,14 \pm 2,55 (1-14) gün
Ek besin alan hastaların diyetinden besin eliminasyonu ile semptomların düzelme oranı (% ,n)	%100 (15)
Ek besin alanların diyetinden eliminasyonla semptomların düzelme süresi (ortalama \pm s.sapma, min-mak)	5,93 \pm 2,25 (2-10) gün
Provokasyon ile semptomların ortaya çıkması (% ,n)	%100 (107)
Eliminasyon sonrası provokasyon süresi (% ,n)	%81,3 (87)
2-4 hafta	%18,7 (20)
>4 hafta	

Çalışma grubumuzda hastaların %14'üne (n:15) yarı hidrolize mama, %52,3'üne (n:56) hidrolize mama başlandığı, bunların %60,3'ünün (n:41) mamayı tolere ettiği, diğerlerinin verilen mamayı tolere etmediği belirlenmiştir. Mamayı tolere edemeyen hastaların %40,7'si (n:11) pekmez ile tatlandırma, %14,9'u (n:4) irmik gibi katı besin ile karıştırma, %11,1'i (n:3) vanilya şurubu ekleme, %7,4'ü (n:2) daha sulu hazırlama gibi yöntemleri kullanmış, ancak uygulanan yöntemlere karşın, hastaların %25,9'unun (n:7) mamayı almadıkları gözlenmiştir.

Toplam izlem süresi ortalama $11,09 \pm 3,10$ ay olan hastaların, % 86,9'unun (n:93) 6 ayın altında, % 13,1'inin (n:14) ise 6 ayın üzerinde tanı aldığı, 6 ay öncesi tanı alanların % 59'unda tolerans gelişirken, 6 ay ve sonrası tanı alanların %41'inde tolerans geliştiği; tanı alma yaşı ile tolerans gelişimi arasında istatistiksel fark olmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$).

Hastaların cinsiyet, doğum şekli (NSVY veya C/S), atopik dermatit varlığı, gebelikte hastalık geçirme, gebelikte ilaç kullanımı, anne ve babanın eğitim düzeyi, anne ve baba arasında akrabalık varlığı, ailede atopi varlığı, başvuru yakınması, semptomların başlangıç yaşı, tanı alma yaşı, semptomlar başladığı sırada çocuğun beslenme şekli, semptomların başlangıç mevsimi, deri prik testi, gaitada gizli kan ölçümü, total IgE değerleri ile tolerans gelişimi arasında fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 17).

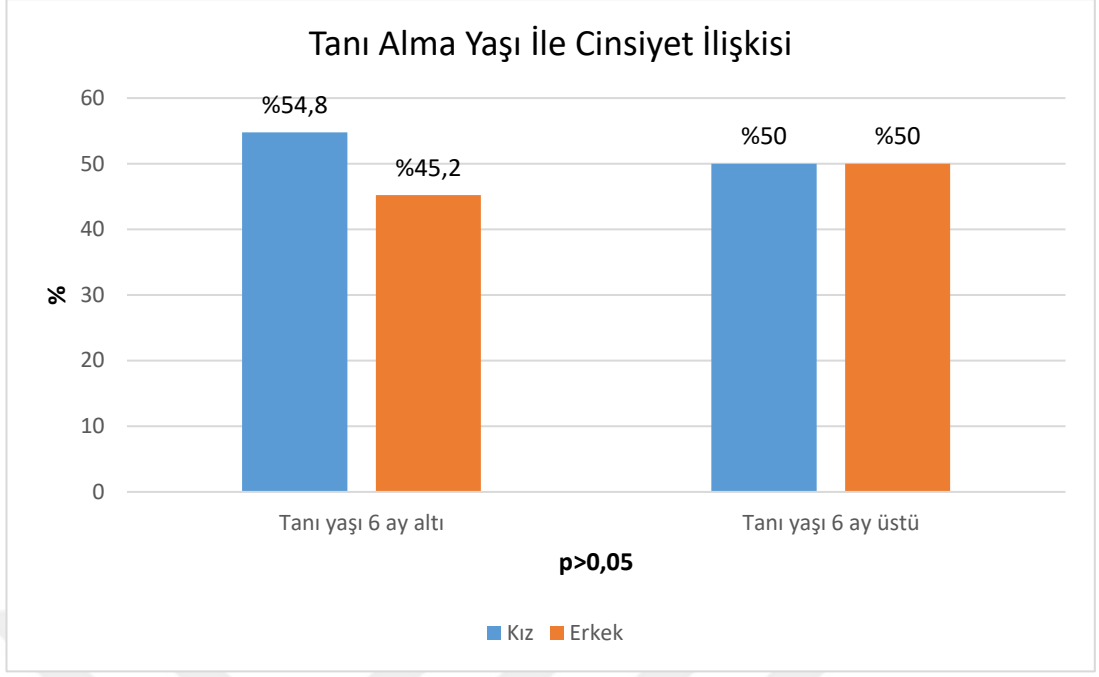
Tablo 17: Tolerans Gelişen Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması

Hastaların ve ailelerin özellikleri		Tolerans gelişimi		
		Evet (n,%)	Hayır (n,%)	P
Cinsiyet	Kız	32 (%55,2)	26 (%44,8)	0,676
	Erkek	29 (%59,2)	20 (40,8)	
Doğum şekli	NSVY	16 (%69,6)	7 (%30,4)	0,170
	C/S	45 (%53,6)	39 (%46,4)	
Hastada atopik dermatit	Var	18 (%48,6)	19 (%51,4)	0,204
	Yok	43 (%61,4)	27 (%38,6)	
Gebelikte hastalık geçirme	Evet	11 (%57,9)	8 (%42,1)	0,931
	Hayır	50 (%56,8)	38 (%43,2)	
Gebelikte ilaç kullanımı	Evet	10 (%71,4)	4 (%28,6)	0,242
	Hayır	51 (%54,8)	42 (%45,2)	
Anne eğitim düzeyi	İlköğretim	12 (%60)	8 (%40)	0,437
	Lise	12 (%46,2)	14 (%53,8)	
	Üniversite	37 (%60,7)	24 (%39,3)	
Babanın eğitim düzeyi	İlköğretim	8 (%61,5)	5 (%38,5)	0,940
	Lise	18 (%56,3)	14 (%43,8)	
	Üniversite	35 (%56,5)	27 (%43,5)	
Anne ve baba arasında akrabalık	Var	2 (%50)	2 (%50)	0,773
	Yok	59 (%57,3)	44 (%42,7)	
Ailede atopi öyküsü	Var	20 (%58,8)	14 (%41,2)	0,796
	Yok	41 (%56,2)	32 (%43,8)	
Başvuru yakınması	Kanlı ve mukuslu gaita	24 (%55,8)	19 (%44,2)	0,198
	Kanlı gaita	26 (%66,7)	13 (%33,3)	
	Mukuslu gaita	11 (%44)	14 (%56)	
Semptomların başlama yaşı		61 (%57)	46(%43)	0,604
Tanı alma yaşı	<6 ay	55 (%59,1)	38 (%40,9)	0,251
	>6 ay	6 (%42,9)	8 (%57,1)	

Semptomlar başladığı sırada çocuğun beslenme şekli	Sadece anne sütü	47 (%59,5)	32 (%40,5)	0,684
	Anne sütü + standart formül mama ve/veya ek besin	12 (%50,0)	12 (%50,0)	
	Standart formül mama ve/veya ek besin	2 (%50,0)	2 (%50,0)	
Semptomların başladığı mevsim	İlkbahar	16 (%57,1)	12 (%42,9)	0,35
	Yaz	11 (%45,8)	13(%54,2)	
	Sonbahar	12 (%52,2)	11 (%47,8)	
	Kış	22 (%68,8)	10 (%31,3)	
Deri prik testi	Pozitif	18 (%48,6)	19 (%51,4)	0,984
	Negatif	43 (%61,4)	27 (%38,6)	
Gaitada gizli kan ölçümü	Pozitif	15 (%62,5)	9 (%37,5)	0,405
	Negatif	32 (%62,7)	19 (%37,3)	

Çalışmanın kapsadığı süre içerisinde hastaların %57'sinde (n:61) tolerans geliştiği saptanmıştır. Tolerans gelişme zamanı ortalama $14,46 \pm 4,26$ ay olarak saptanmıştır. Tolerans gelişenlerin tanı alma yaşı $3,98 \pm 2,68$ ay iken tolerans gelişmeyenlerin $4,28 \pm 3,18$ ay saptanmış olup, tolerans gelişimi ile tanı alma yaşı arasında fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tanı alma yaşı 6 ay altı olanların %54,8'i (n:51) kız, %45,2'si (n:42) erkek, tanı alma yaşı 6 ay ve üstü üzeri olanların %50'si (n:7) kız, %50'si (n:7) erkek idi. Tanı alma yaşı ile cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Şekil 13).



Şekil 13: Tanı Alma Yaşı İle Cinsiyet İlişkisi

Anne eğitim düzeyi ile tanı alma yaşı arasındaki istatistiksel ilişki değerlendirildiğinde ilköğretim düzeyinde eğitim alan annelerin bebeklerinin daha yüksek eğitim düzeyindeki annelerin bebeklerine göre daha erken tanı aldıkları belirlenmiştir ($p<0,05$). Anne eğitim düzeyi lise ve üniversite olanlar arasında tanı alma yaşı açısından fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tanı alma yaşı (6 ay altı, 6 ay üstü) ile atopik dermatit varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların başvuru yakınmaları ile cinsiyet, doğum şekli, annenin gebelikte hastalık geçirmesi, gebelikte ilaç kullanımı, anne eğitim düzeyi, baba eğitim düzeyi, anne ve baba arasında akrabalık varlığı, semptomların başlangıç mevsimi, ailede atopi varlığı, semptomlar başladığı sırada çocuğun beslenme şekli, deri prik testi, gaitada gizli kan ölçümü, tolerans gelişimi, tanı alma yaşı (6 ayın altı, altı ay ve üstü) gibi parametreler açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Atopik dermatit varlığında mukuslu gaita görülme oranı, atopik dermatit olmayan gruba göre daha yüksektir ve istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmuştur ($p:0,03$). Egzama, ishal, kolik, kusma ve kabızlık gibi daha nadir bulgular ile atopik dermatit arasında değerlendirme, gruplar arasında az sayıda hasta olması nedeni ile sağlıklı olarak gerçekleştirilemedi.

Atopik dermatitli olguların %29,5'inde tolerans geliştiği, atopik dermatit varlığı ile tolerans gelişimi arasında anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır (p:0,20).

Tablo 18: Hastada Atopik Dermatit Birlikteliği İle Başvuru Yakınması Ve Tolerans İlişkisi

	Hastada atopik dermatit öyküsü		P
	Var	Yok	
Başvuru yakınması			0,03
Kanlı dışkılama	%28,2 (11)	%71,8 (28)	
Mukuslu dışkılama	%56,0 (14)	%44,0 (11)	
Kanlı ve mukuslu dışkılama	%27,9 (12)	%72,1 (31)	
Tolerans gelişimi			0,20
Evet	%29,5 (18)	%70,5 (43)	
Hayır	%41,3 (19)	%58,7 (27)	

Ailede atopi varlığı ile başvuru semptomları (kanlı dışkılama, mukuslu dışkılama, kanlı ve mukuslu dışkılama) arasında anlamlı fark yoktur (p:0,59). Ailede atopi olanların %32,8'inde tolerans gelişmiş, %30,4'ünde tolerans gelişmemiştir. Ailede atopi öyküsü olup olmaması ile tolerans gelişimi arasında fark bulunmamıştır (p:0,79) (Tablo 19).

Tablo 19: Ailede Atopi Birlikteliği İle Başvuru Yakınması Ve Tolerans İlişkisi

	Ailede atopi öyküsü		P
	Var	Yok	
Başvuru yakınması			0,59
Kanlı dışkılama	%28,2 (11)	%71,8 (28)	
Mukuslu dışkılama	%40,0 (10)	%60,0 (15)	
Kanlı ve mukuslu dışkılama	%30,2 (13)	%69,8 (30)	
Tolerans gelişimi			0,79
Evet	%32,8 (20)	%67,2 (41)	
Hayır	%30,4 (14)	%69,6 (32)	

Hastaların kullandıkları sütün %69,1'ü geleneksel yöntemlerle hazırlanan taze süt, %30,9'u endüstriyel özellik taşıyan pastörize süt oluşturmaktaydı. Tüketilen süt çeşiti (taze süt, pastörize süt) ile hastaların başvuru yakınmaları arasında anlamlı fark saptanmadı (p:058). Ayrıca, tüketilen süt ürününün elde edilmiş şekli ile tolerans gelişimi arasında da istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (p:056).

Tablo 20: Tüketilen Süt Çeşiti İle Başvuru Yakınması Ve Tolerans Gelişimi Arasındaki İlişki

	Tüketilen süt çeşiti		P
	Taze süt	Pastörize süt	
Başvuru yakınması			0,58
Kanlı dışkılama	%71,0 (22)	%29,0 (9)	
Mukuslu dışkılama	%60,0 (12)	%40,0 (8)	
Kanlı ve mukuslu dışkılama	%73,3 (22)	%26,7 (8)	
Tolerans gelişimi			0,56
Evet	%71,7 (33)	%28,3 (13)	
Hayır	%65,7 (23)	%34,3 (12)	

5 TARTIŞMA

Çalışma grubumuzda alerjik proktokolit tanısıyla izlenen, çoğunluğu kız olan hastaların semptomlarının ortalama olarak 2. ayda başladığı, hasta grubunun dörtte üçünden fazlasının altıncı aydan önce tanı aldığı belirlendi. En sık başvuru yakınması kanlı dışkılama idi, atopik dermatiti olan hastalarda mukuslu dışkılama anlamlı olarak daha yüksek sıklıkta saptandı. Eğitim düzeyi daha düşük annelerin bebeklerinin istatistiksel anlamlı olarak daha erken tanı aldıkları belirlendi. Proktokolite neden olan başlıca sorumlu antijenler sıklık sırasına göre inek sütü, dana eti ve yumurta olarak saptandı. İzlem süresinde hastaların yaklaşık %60'ında toleransın geliştiği gözlemlendi.

Alerjik proktokolit anne sütü ile beslenen bebeklerde ilk altı ayda saptanan rektal kanamanın nedenlerinden biridir. Olguların çoğunda anne sütü yoluyla geçen inek sütü proteinlerine karşı gelişen immün yanıtın hastalığa neden olduğu düşünülmektedir. Spesifik tanı testleri olmaması nedeni ile tanı sıklıkla klinik bulgulara dayanarak konulmaktadır, bu da mevcut durumdan daha fazla hastalık teşhisine ve gereksiz diyet değişiklikleri yapılmasına neden olmaktadır. BPIAP'ın kesin prevalansı bilinmemektedir, çalışmalarda da prevalans %18-64 arasında değişmektedir (1,2).

Çalışmamızda tamamına yakını anne sütüyle beslenen bebeklerin yaklaşık %90'ının altı ayın altında tanı aldığı, % 54,2'sinin kız cinsiyetinde olduğu gözlemlendi. Literatür değerlendirildiğinde, proktokolitli hastaların çoğunluğunun kız cinsiyette olduğu çalışmaların yanı sıra, tersine sonuçların olduğu çalışmalarda bulunmaktadır (145,138,146,147,148).

Sağlıklı çocuklarda görülen BPIAP'ın genellikle yaşamın ilk aylarında (iki ile sekizinci haftalarda) ortaya çıktığını bildiren çalışmalar olduğu gibi (122,123), doğumdan hemen sonra veya yaşamın ilk haftasında ortaya çıkabildiği de bilinmektedir (149-151). Çalışmamızda hastaların semptomlarının başlangıç zamanı ortalama 2 ay (0-12) olarak bulunmuş, hastaların yaklaşık %13'ünde bulgular doğumdan sonraki ilk haftada (3-7 gün) başlamıştır. Son dönemlerde ülkemizden yapılan 2 çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmıştır (138,148). Bu erken başlangıcın, transplasental antijen geçişine sekonder intrauterin dönemde duyarlılığın başlamış olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (123). Bu nedenle prenatal ve postnatal

dönemlerde annelerin diyetinde kısıtlamalar yapılabileceği düşünülmüş, ancak bu konuda gerçekleştirilen çalışmalarda hamilelik ve/veya laktasyon sürecinde alerjileri önlemek için diyet kısıtlamasının önerilmesine yönelik yeterli verinin olmadığı bildirilmiştir (18,152).

Literatür değerlendirildiğinde çalışmamıza benzer olarak hastaların semptomlarının ortalama 1,7-3,5 aylarda başladığı, en erken doğumdan hemen sonra en geç 36. ayda semptom saptandığı belirlenmiştir (115,138,146-148). Önceki çalışmalarda proktokolitle ilişkili bulguların %40-100'ünün ilk altı ayda başladığına ilişkin sonuçlar bildirilmiştir, hasta grubumuzda bu oran yaklaşık %90 bulunmuştur (138,148,149).

Çalışmamızda hastaların tanı alma zamanının ortanca değeri 4 ay, semptomların başladığı zamandan tanıya kadar geçen sürenin ortanca değeri ise 1 (0-6) ay olarak saptanmıştır. Benzer şekilde Yılmaz ve ark.'nın (147) 2017'de yayınlanan çalışmasında da tanı alma zamanı ve semptomların başladığı zamandan tanıya kadar geçen sürenin ortanca değerleri sırasıyla; 4,2 ve 2,1 ay bulunmuştur.

BPIAP sağlıklı bir bebekte mukoid, köpüklü ve kanlı gaita varlığı ile karakterizedir. Özellikle inek sütü alerjisinin infantil dönemde kanlı dışkılamanın en sık nedeni olduğu bildirilmektedir (115). Çalışmamızda önceki çalışmalara benzer olarak hastaların çoğunluğunda (%76,6) kanlı dışkılama olduğu belirlenmiştir. Bazı çalışmalarda hastaların tümünün kanlı dışkılama yakınmasının olması dikkat çekicidir (114,115,147-149). En sık saptanan ikinci bulgu mukuslu dışkılamadır (%63,6), özellikle atopik dermatitli hastalarda sıklıkla gözlenmiştir. Çalışmamızla uyumlu olarak, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde gerçekleştirilen ve BPIAP tanılı 37 hastayı kapsayan bir çalışmada da (147) mukuslu dışkılama %61,1 oranında saptanmıştır. Mukuslu dışkılamanın proktokolitli bebeklerde %55-73 oranında saptandığı araştırmalar da bulunmaktadır (115,122).

Hastalarımızın yaklaşık yarısında (%47,7) egzama, ishal, kolik, kusma, kabızlık gibi eşlik eden bulgular da gözlenmiştir. Eşlik eden bulgusu olan hastaların tüm hastalar içindeki oranları; egzama %18,7, ishal %16,8, kolik %5,6, kusma %4,7, kabızlık %1,9 olarak saptanmıştır. Yılmaz ve ark.'nın çalışmasında kanlı ve mukuslu dışkılamaya ishal (%43,2) ve karında distansiyonun (%16,7) eşlik ettiği belirlenmiştir (147). Kanlı ve/veya mukuslu dışkılama yakınmasına hem çalışmamızda, hem de literatürdeki diğer çalışmalarda ishal ve kusmanın sıklıkla

eşlik edebildiği gözlenmiş, ancak literatür verilerine göre çalışmamızda ishal ve kusma oranlarının daha az olduğu saptanmıştır (%15,4) (114,115,122,138,147-149).

Çalışma grubumuzda büyüme geriliği ve abdominal distansiyon bulguları saptanmamasına karşın önceki çalışmalarda eşlik eden bulgular içinde her iki semptomun da olabildiği bildirilmektedir (115,122,138,148). Bizim sonuçlarımızda büyüme geriliğinin gözlenmemesi proktokolitli çocukların sağlıklı görünümlü ve gelişim açısından normal olduklarına ilişkin önceki verilerle uyum göstermektedir (17,18). Brezilya'da yapılan iki çalışmada da çalışma grubumuza benzer şekilde proktokolitli hastalarda büyüme geriliği saptanmamıştır (146,149). Öte yandan 2013 yılında 214 hastada yapılan ve yaşa göre vücut kitle indeksi z skorunun değerlendirildiği bir başka çalışmada büyüme geriliği %12,9 hastada saptanmıştır (153). Sonuçlarımıza göre özellikle uygun zamanda tanı alan ve etkin izlemi yapılan proktokolitli bebeklerin beslenme durumunun olumsuz etkilenmediği ve çocuğun büyüme hızının korunduğu düşünülmüştür.

Hastaların başvuru yakınmaları ile cinsiyet, doğum şekli, annenin gebelikte hastalık geçirmesi, gebelikte ilaç kullanımı, anne eğitim düzeyi, baba eğitim düzeyi, anne ve baba arasında akrabalık varlığı, semptomların başlangıç mevsimi, ailede atopi varlığı, semptomlar başladığı sırada çocuğun beslenme şekli, deri prik testi, gaitada gizli kan ölçümü, tolerans gelişimi, tanı alma yaşı (6 ayın altı, altı ay ve üstü) gibi parametreler açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

BPIAP'ta vakaların çoğunda inek sütü proteini sorumlu olmasına karşın başka besinler de proktokolit tablosuna neden olabilmektedir (16,149). Çalışmamızda sorumlu besin açısından değerlendirme yapıldığında hastaların %89,5'inde inek sütünün tetikleyici faktör olduğu; inek sütünün ardından sırası ile dana eti, yumurta, fındık-fıstık, tahin-susam, deniz ürünleri, baklagil, buğday ve bezelyenin sorumlu besin olduğu bulunmuştur. Önceki çalışmalarda da proktokolitli olgularda inek sütü en sık saptanan sorumlu besindir, sıklığı %50-100 arasında değişmektedir (72,124,138,147,148). Hastaların kullandıkları sütün %69,1'ü taze süt, %30,9'u pastörize süt oluşturmaktaydı. Tüketilen süt çeşiti (taze süt, pastörize süt) ile başvuru yakınması ve tolerans gelişimi arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

Olgularımızda proktokolitten 2. sıklıkta sorumlu besin literatürle uyumsuz olarak dana etidir (%37,1). Önceki çalışmalarda 2. sırada saptanan yumurta, çalışmamızda 3. sıklıkta (%33,3) sorumlu besin olarak belirlenmiştir. Ancak çalışmamızda yumurtanın sorumlu alerjen olduğu proktokolit olguları tüm olguların yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır. Literatürde yumurtanın 2. sıklıkta alerjen olduğu çalışmalarda bu oran %6,6-19 oranında daha düşük olarak bulunmuştur. Bu durumda tüm proktokolitli hastalar düşünüldüğünde tetikleyici faktör olarak yumurta daha fazla hastayı kapsamaktadır (72,124,138,148).

Çalışmamızda daha az sıklıkla saptanan sorumlu besinler fındık-fıstık, tahin-susam, deniz ürünleri, baklagil, buğday, bezelye olarak sıralanmıştır. Benzer çalışmalarda Amerika'da mısır ve soyanın, İtalya'da soya ve pirincin, Ankara ve İzmir'de tavuk, patates, susam, balık ve havucun da sorumlu besinler olarak bulunduğu gözlenmiştir. Yurtdışı çalışmalarında saptanan mısır ve soyanın sorumlu besinler arasında yer alması söz konusu ülkelerdeki besin alışkanlıklarıyla açıklanabilir. Ülkemizden yapılan çalışmalarla bizim çalışmamız sorumlu besinler açısından beklendiği gibi benzerlik göstermektedir. Dana etinin farklı olarak bölgemizde 2. sıklıkta yer alması bölgemizde et üretim ve tüketiminin fazlalığı ile açıklanabilir (72,124,138,147,148). Çalışmalarda da bu sonucumuza paralel olarak, sorumlu besinlerin hastanın yaşadığı bölgeye ve besin tüketim alışkanlıklarına göre şekillendiği belirtilmektedir. Örneğin ABD, Birleşik Krallık ve Avrupa'nın bazı bölgelerinde özellikle kahvaltıda yaygın olarak tüketilen yerfıstığı proktokolitten sorumlu besin olarak saptanmaktadır (136), buna karşılık bölgemizde sık tüketilmeyen yerfıstığı sorumlu alerjenler içinde çalışmamızda alt sıralarda yer almıştır. Tüketim alışkanlığının fazla olduğu süt, dana eti ve yumurta ilk sıralardaki sorumlu besinlerdir.

İzlemi sırasında üçten fazla besine alerjisi olan hastalar çoklu besin alerjisi olarak kabul edildi. Çalışmamızda hastaların %18,7'sinde çoklu besin alerjisinin olduğu; bu sonucun, çoklu besin alerjisi oranının %5'in altında olduğunu bildiren önceki çalışmalara göre daha yüksek saptandığı ve bölgemizin tüketim alışkanlıkları ile ilgili olabileceği düşünüldü (72,148).

Proktokolitli hastalarda, ebeveynlerinin yaşı, eğitim düzeyi, ailenin demografik özellikleri ile hastalığın karakteristik özellikleri arasında anlamlı ilişki saptanmamasına karşın, anne eğitim düzeyi ile tanı alma yaşı arasındaki ilişki

istatistiksel anlamlı bulunmuştur. İlköğretim düzeyinde eğitim alan annelerin bebeklerinin daha yüksek eğitim düzeyindeki annelerin bebeklerine göre daha erken tanı aldıkları belirlenmiştir. Bu durum eğitim düzeyinin hastalıklar konusunda farkındalığın artışı sonucunu doğuracağına ilişkin bilgiye uygun değildir. Örneğin son yıllarda yapılan ve olası besin alerjisi nedeniyle araştırılan okul öncesi çocuklarda anne eğitim düzeyinin yüksekliği ile alerjinin saptanma sıklığının doğru orantılı olduğu belirlenmiştir (154), bu açıdan verilerimiz literatürle uyumlu değildir. Çalışmamızda az eğitilmiş annelerin hastalıkla ilgili endişelerinin yüksekliği nedeni ile, sağlık kuruluşlarına daha sık başvurdukları ve bebeklerinde erken tanı konabildiği şeklinde bir yoruma ulaşılabilir.

Proktokolit tanısı alan hastalarda atopik dermatit birlikteliğinin %15-40 arasında olduğu bildirilmektedir (115,130,148). Çalışmamızda bu sıklığa uygun olarak olguların yaklaşık %35'inde atopik dermatit saptanmıştır. Bu tanıyı alan hastalarda mukuslu dışkılama oranı, dermatiti olmayan hastalara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Egzama, ishal, kolik, kusma ve kabızlık gibi eşlik eden ve sıklığı yüksek olmayan diğer bulgular ile atopik dermatit arasında istatistiksel değerlendirme hasta sayısının azlığı nedeni ile gerçekleştirilemedi. Atopik dermatitli olgularda tolerans gelişiminin daha az sıklıkla olduğu ancak dermatit varlığı ile tolerans arasında istatistiksel anlamlı ilişki olmadığı gözlemlendi. Ailede atopi varlığı açısından değerlendirildiğinde hastaların yaklaşık üçte birinde atopi öyküsünün olduğu, literatürde bu oranın %25-64 arasında değiştiği gözlenmiştir (15,115,122,124,148). Ailede atopi varlığı ile hastanın başvuru semptomları ve tolerans gelişimi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışma grubumuzda aile bireylerinde besin alerjisi sıklığı %5,9'dur, coğrafi olarak bölgemize benzer özellikler taşıyan Ege Bölgesi'nde yapılan bir diğer çalışmada ise bu oran %12 olarak bulunmuştur (148). Çalışmamızda aile bireylerinde besin alerjisi sadece iki olguda saptanmıştır, bunların biri 1. derece, diğeri daha uzak akrabadır. BPIAP'nin nadiren 1. derece yakınlarında da olduğunu bildiren çalışmaların bulunması, hastalığın genetik komponentinin araştırılması gerektiğini düşündürülebilir (148).

Çalışma grubumuzda tüm olguların %96,3'ünün anne sütü almakta olduğu, semptomların başlama zamanında dörtte üçünün halen sadece anne sütü ile, dörtte birinin anne sütü ve standart mama ve/veya ek besin ile beslendiği gözlemlendi. Literatürde yer alan diğer çalışmalar incelendiğinde semptomlar başladığı sırada

olguların %49-100 oranında anne sütü ile beslenmekte olduğu belirlendi, bu verilerle uyumlu olarak anne sütü ile beslenen hastalar BPIAP tanısı alan hastaların çoğunluğunu oluşturmaktaydı (14,15,114,115,146-149). Bu durum proktokolitli hastaların beslenmesinde emziren annenin diyetinin de düzenlenmesi gerekliliğini desteklemektedir. Proktokolitli bebeklere yaklaşımda annelere, emzirme sürecinde inek sütü ve bu süttten yapılan tüm ürünler başta olmak üzere saptanan diğer alerjenleri de tüketmemeleri önerilmektedir (35,61,102).

Proktokolitli olgularda saptanan en belirgin semptomlardan biri olan kanlı dışkılama rektal kanama ile karışabilmektedir, yenidoğan ve süt çocukluğunda rektal kanamanın birçok nedeni olabilir, özellikle idiyopatik neonatal transient kolit gibi klinik tabloların ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir (115). BPIAP tanısı için standartlaştırılmış tanı testlerinin olmaması ayırıcı tanıyı zorlaştırmaktadır, istenilen laboratuvar tetkiklerinin çoğunlukla tanıya ulaşmada destekleyici olmadığı bilinmektedir. Tanı, sorumlu besinlerin eliminasyonu sonrası semptomların gerilemesi ve provokasyon sonrası yakınmaların tekrarlanmasına dayanmaktadır (18). Sorumlu alerjenin anne sütü alan bebekte annenin diyetinden çıkarılmasından sonra semptomların 72-96 saatte, maksimum iki haftada kaybolduğu bilinmektedir (102,134). Çalışmamızda anneye ve bebeklere yapılan eliminasyon diyeti ile semptomların sırasıyla 1-14 ($6,14 \pm 2,55$) günde, 2-10 ($5,93 \pm 2,25$) günde düzeldiği; ancak maternal eliminasyon diyetine rağmen bebeklerin %1'den azında kanlı dışkılamamanın sürdüğü gözlenmiştir. Literatürde sorumlu besinlerin diyetten çıkarılması ile düzelme olmayan hastalara hidrolize/amino asit bazlı formül mama başlanmasını öneren çalışmalar bulunmaktadır (16,19,72,124,155). Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerisi bu tür olgularda önce hidrolize sonra aminoasit bazlı formüllerin başlanması şeklindedir (111), çalışmamızda da benzer şekilde diyete yanıtız hastalara uygun formül mama başlanmıştır ve semptomların düzeldiği gözlenmiştir. Bununla birlikte, immünolojik aktif proteinler içermesi nedeniyle hidrolize formül mamaların yerine ilk tedavide aminoasit bazlı formüllerin tercih edilmesini öneren çalışmalar da bulunmaktadır (124). Çalışma grubumuzda 56 (%52,3) hastaya ilk seçenek olarak aminoasit bazlı formül başlandığı gözlenmiş bu olgularda basamaklı geçişin yapılmaması karar veren hekimlerin deneyim azlığı ile bağdaştırılmıştır.

BPIAP tanısı alan hastaların yaklaşık dörtte birine başvuru sırasında total IgE bakıldığı sadece 2 olguda total IgE düzeyinin yüksek saptandığı, ancak istatistiksel

anlamli olmadigi gözlendi, bu sonuç proktokolitli hastalarda IgE düzeylerinin proktokolitli olmayan bebeklerden farklı olmadigina ilişkin literatür verisiyle uyumlu bulunmuştur (139). Deri testi yapılan hastaların (%70,1) yaklaşık üçte birinde pozitifliğin saptandigi çalışmamızdan farklı olarak literatürde bu pozitiflik oranının oldukça düşük olduğu belirtilmiştir (%5-16,2) (115,147,149,156). Bu farklılık Bilim Dalımızda, Alerji ve Solunum Biriminin varlığı ve seçilmiş hastaların hastanemize başvurusu ile açıklanabilir. Çalışmamızda deri testinde en sık saptanan alerjen yumurta idi, ikinci sıklıkta inek sütü ve üçüncü sıklıkta keçi sütü alerjen olarak saptandı. Bu olguların yaklaşık üçte birinde atopik dermatit öyküsünün ve ailede atopinin olduğu gözlendi. Önceki çalışmalar değerlendirildiğinde; proktokolitli hastaların atopik dermatit birlikteliği %38-40 oranında bulunmuş olup, bu oran çalışmamızla da benzerlik göstermekteydi (115,130). Ancak bu oranın çalışmamızdan daha düşük saptandigi ülkemizden yapılan ve 2016 yılında yayınlanan bir çalışma da bulunmaktadır (148). Ailede atopi öyküsü açısından değerlendirme yapıldığında atopi varlığının değişik çalışmalarda %25-64 oranında ve çalışmamızla benzer olduğu gözlenmiştir (15,115,122,124,148).

IgE aracılı olmayan besin alerjilerinin fizyopatolojik mekanizmalarının henüz tam olarak anlaşılabilmesi nedeni ile, çözüm yöntemleri de net değildir. IgE aracılı besin alerjileri için oral immünoterapi gibi tedavi yöntemleri gündemde olmasına rağmen, BPIAP gibi IgE aracılı olmayan klinik tablolar için eliminasyon diyeti dışında geçerli tedavi yöntemi bulunmamaktadır (18,55,58,35).

Eliminasyon diyetine yanıtız olan bazı olgulara gastrointestinal sistemin endoskopik incelemesinin yapılmasını öneren çalışmalar vardır, literatürde BPIAP'lı hastaların ancak klinik düzelme saptanmaması durumunda ileri tetkiklerle izlemi önerilmektedir (102). Ancak çalışma grubumuzda eliminasyon diyetine yanıt vermeyen hasta olmaması nedeni ile endoskopik değerlendirme planlanmamıştır.

BPIAP tanılı olguların prognozunun iyi olduğu, hastaların çoğunluğunun sorumlu besini 1-2 yaşına kadar tolere etmeye başladığı bildirilmektedir, ancak hangi yaşta prognozun nasıl seyredeceği konusunda kesin veriler bulunmamaktadır (72,115,138,146,147,157). BPIAP ile ilgili ilk olguları sunan Lake ve ark.'nın çalışmalarında tüm olguların 1 yaşından sonra normal diyeti tolere ettikleri ve on yıllık gözlemlerde hastaların hiçbirinde inflamatuvar bağırsak hastalığı ve/veya diğer gastrointestinal sistem hastalıklarının gelişmediği bildirilmiştir (72), aynı gözlem Hill ve ark. (158) tarafından da yayınlanmıştır.

Literatürde yapılan çalışmalarda hastaların %50-80'inin 1 yaşında tolerans geliştirdiği, 2 yaşından sonra bu oranın %80-90 düzeyine yükseldiği belirtilmiştir (138,149,159). Çalışmamızda da, tolerans geliştiren hastaların yaklaşık %40'ının 1 yaşında tolerans geliştirdiği, buna karşılık 2 yaşında bu oranın %96,7 gibi çok yüksek düzeye ulaştığı gözlenmiştir.

Tolerans gelişme zamanı ortalaması çalışma grubumuzda yaklaşık 14,5 aydır, ortalama izlem süresi 11 ay bulunmuştur ve halen tolerans gelişmeyen %40'ının izlemine devam edilmektedir. En uzun tolerans sürelerine bakıldığında, ülkemizde yapılan bir çalışmada çocukların %80'inde 5 yaşında inek sütü alerjisine tam tolerans geliştiği yani tolerans yaşının 5 yaşına kadar uzayabildiği (56), Ravelli ve arkadaşlarının çalışmasında ise BPIAP tanılı hastalarda tolerans yaşının 6 yaşına kadar sürebildiği belirtilmektedir (160). Çalışmamızda hastaların tolerans gelişme yaşlarına göre gelecekte yeniden değerlendirilme yapılacaktır.

Hastaların %64,5'inde (n:69) gaitada gizli kan bakılmış, bu hastaların %72,4'ünde (n:50) gaitada gizli kan pozitif olarak bulunmuştur. Literatürde proktokolitli hastaların izleminde dışkıda gizli kan kullanımı ile ilgili veriye rastlanılmamıştır, ancak 2014 yılında yapılan bir çalışmada inek sütü alerjisinde hastaların izleminde dışkıda gizli kanın değerlendirilmesi ile ilgili veriler paylaşılmıştır (154).

Hastaların ve ebeveynlerinin demografik özellikleri, hastanın başvuru yakınması, tanı yaşı, erken başlangıç yaşı, beslenme şekli, mevsim gibi hastalığa ait özellikler ile tolerans gelişimi arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Benzer çalışmalar değerlendirildiğinde, son dönemde yapılan bir çalışmada proktokolit bulgularının erken başladığı olgularda tolerans gelişiminin de daha erken olduğunu bildirilmekte (148). Çalışmamızda ise semptomları altı aydan önce ve altı ay sonrasında başlayanlar arasında tolerans gelişimi açısından fark saptanmamıştır.

Tüketilen süt çeşiti (taze süt, pastörize süt) ile başvuru yakınması ve tolerans gelişimi arasında fark saptanmamıştır. Çalışmamız süt ve süt ürünlerinin üretim ve tüketiminin yaygın olduğu, Balıkesir İl'inde süt çocuklarında proktokolitle ilgili gerçekleştirilmiş ilk çalışmadır. Ülkemizde Ege Bölgesi ve İç Anadolu Bölgesinde de benzer çalışmalar yapılmıştır (138,148). Bununla birlikte, çalışmanın en önemli sınırlılığı henüz izlenen tüm hastalarda toleransın gelişmemesidir, bu durum bazı hastaların yeterli sürede izlenmediğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, BPIAP prognozu iyi olan ve kendini sınırlayabilen bir hastalıktır. Ancak ilgili hekimlerin ve ailelerin yeterince bilgi sahibi olmamaları nedeniyle hastalıkla ilgili duyulan endişeler gereksiz tetkikler yapılmasına neden olabilmektedir. Sorumlu alerjenin saptanması ile aileye süreç hakkında bilgi verilmesi, yaşanan bölgeye ve besin tüketim alışkanlıklarına göre olası sorumlu alerjenlerin saptanması gelecekteki hastaların yönetiminde kolaylık sağlayacaktır. Tolerans gelişme yaşı ve etki eden faktörler henüz kesinlik kazanmamıştır, bu nedenle daha geniş kapsamlı ve izlem süresi daha uzun çalışmaların yapılmasına gereksinim olduğu düşünülmüştür.



6 SONUÇLAR

1. Çalışmaya 107 hasta dahil edildi, hastaların yaşları 0-2 yaş arasında değişmekte olup yaş ortalaması $4,17 \pm 3,05$ ay olarak saptandı.
2. Hastaların 58'i (%54,2) kız, 49'u (%45,8) erkek olarak saptandı.
3. Hastaların 93'ü (%86,9) altı ayın altında, 14'ü (%13,1) altı ayın üstünde tanı aldı.
4. Tanı alma yaşı 6 ay altı olanların 51'i (%54,8) kız, 42'si (%45,1) erkek, tanı alma yaşı 6 ay üstü olanların 7'si (%50) kız, 7'si (%50) erkek idi. Tanı alma yaşı ile cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0,05$).
5. Hastaların semptomlarının başlangıç yaşı ile başlangıç zamanından tanıya kadar geçen süre ortalamaları sırası ile $2,53 \pm 2,29$ ve $1,54 \pm 1,47$ ay olarak saptandı.
6. Hastaların 43'ünde (%40,2) kanlı ve mukuslu dışkılama, 39'unda (%36,4) kanlı dışkılama, 25'inde (%23,4) mukuslu dışkılama saptandı. Ayrıca bu bulgulara ek olarak egzama, ishal, kolik, kusma, kabızlık da sırasıyla %18,7, %16,8, %5,6, %4,7, %1,9 oranlarında bulundu.
7. Semptomların başlama zamanında hastaların 79'unun (%73,8) sadece anne sütü ile, 24'ünün (%22,5) anne sütü ve standart formül mama ve/veya ek besin, 4'ünün (%3,7) formül mama ve/veya ek besin ile beslendiği saptandı. Olguların toplamda 103'ünün (%96,3) anne sütü almakta olduğu saptandı.
8. Hastaların doğum ağırlığı ortalamaları $3354,5 \pm 431,1$ gram iken, doğum haftası ortalaması $38,23 \pm 1,55$ hafta olarak saptandı. Hastaların 84'ünün (%78,5) sezaryen ile, 23'ünün (%21,5) normal spontan vajinal doğum ile doğduğu saptandı.
9. Olguların ilk ve son başvurularında bakılan vücut ağırlığı ve boy ölçümlerinin ortanca değerleri 50-75 persentil olarak belirlendi.
10. Annelerin ve babaların yaş ortalaması sırası ile $29,79 \pm 4,32$, $33,33 \pm 5,11$ yıl olarak belirlendi.
11. Annelerin eğitim düzeyi 20'si (%18,7) ilköğretim, 26'sı (%24,3) lise, 61'i (%57) üniversite saptanırken; babaların eğitim düzeyi 13'ü (%12,1) ilköğretim, 32'si (%29,9) lise, 62'si (%57,9) üniversite olarak saptandı.
12. Anne eğitim düzeyi ile tanı alma yaşı arasındaki istatistiksel ilişki değerlendirildiğinde ilköğretim düzeyinde eğitim alan annelerin bebeklerinin

daha yüksek eğitim düzeyindeki annelerin bebeklerine göre daha erken tanı aldıkları belirlendi ($p<0,05$).

13. Hastaların annelerinin 19'unun (%17,8) gebelikte hastalık geçirdiği ve 14'ünün (%13,1) gebelikte ilaç kullandığı saptandı. Gebelikte geçirilen hastalıklar 4 olguda (%21) hipotiroidi, 3 olguda (%15,7) düşük tehdidi, 2'şer olguda (%10,5) gestasyonel diyabetes mellitus, tip 1 diyabetes mellitus, idrar yolu enfeksiyonu, solunum yolu enfeksiyonu ve ayrıca birer olguda (%5,3) atopik dermatit, düşük tehdidi ve hipotiroidi, gestasyonel diyabetes mellitus ve hipotiroidi, nefrolitiazis bulundu. Gebelikte hastalık geçirme ile tolerans gelişme zamanı arasında istatistiksel ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
14. Semptomların hastaların 32'sinde (%29,9) kış, 28'inde (%26,2) ilkbahar, 24'ünde (%22,4) yaz, 23'ünde (%21,5) sonbahar mevsiminde başladığı saptandı.
15. Hastaların başvuru yakınması ve tolerans gelişimi ile semptomların başlangıç mevsimi açısından istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ($p>0,05$).
16. Hastaların 26'sında (%24,3) total IgE bakıldığı, total IgE düzeyi ortanca değerinin 17,0 (min:3,4 ve mak:261) IU/ml olduğu, sadece 2 hastada total IgE düzeyinin yüksek saptandığı, ancak istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi ($P>0,05$).
17. Hastaların 69'unda (%64,5) gaitada gizli kan bakıldı, bu hastaların 50'sinde (%72,4) gaitada gizli kan pozitif olarak bulundu.
18. Olguların 75'ine (%70,1) deri prik testi (DPT) yapıldı, 24'ünde (%32) pozitif saptandı. Bunların 13'ü (%54,1) yumurta, 3'ü (%12,5) inek sütü, 2'si (%8,3) keçi sütü, 2'si (%8,3) ev tozu, 1'er tanesi (%4,2) fıstık+buğday, fıstık+domates, susam, küf+kedi tüyü olarak saptandı.
19. Başvuru yakınması ve tolerans gelişimi ile deri prik testi sonuçları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
20. Olguların 37'sinde (%34,6) atopik dermatit öyküsü olduğu, 70'inde (%65,4) atopik dermatitin proktokolite eşlik etmediği gözlemlendi.
21. Altı aydan önce ve 6 aydan sonra tanı alma yaşı ile atopik dermatit varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
22. Atopik dermatit varlığında mukuslu gaita görülme oranı, atopik dermatit olmayan gruba göre daha yüksek idi, her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$).

23. Atopik dermatitli olguların %29,5'inde tolerans geliştiği, %41,3'ünde ise tolerans gelişmediği; atopik dermatit varlığı ile tolerans gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).
24. Hastaların 34'ünün (%31,8) ailesinde atopi öyküsü saptandı.
25. Ailede atopi varlığı ile başvuru semptomları (kanlı dışkılama, mukuslu dışkılama, kanlı ve mukuslu dışkılama) arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).
26. Ailede atopi olanların %32,8'inde tolerans geliştiği, %30,4'ünde ise tolerans gelişmediği; ailede atopi öyküsü olup olmaması ile tolerans gelişimi arasında istatistiksel fark olmadığı belirlendi ($p>0,05$).
27. Hastaların 103'ünün (%96,3) başvuru sırasında anne sütü aldığı, sadece anne sütü alım süresinin ortalamasının $4,58\pm 2,27$ ay, toplam anne sütü alım süresinin ortalamasının ise $11,52\pm 4,88$ ay olduğu belirlendi.
28. Hastaların 20'sinin (%18,7) başvuru sırasında formül mama ile beslendiği, formül mamaya başlama zamanı ortalamasının $3,95\pm 3,02$ ay olduğu belirlendi.
29. Hastaların %14'ünün (n:15) başvuru sırasında ek besine başladığı, ek besine başlama zamanı ortalaması ise $6,26\pm 1,70$ ay olarak bulundu.
30. Hastaların 94'ünde (%91,3) inek sütü, 39'unda (%37,9) dana eti sorumlu besinler olarak saptandı, ayrıca yumurta, fındık-fıstık, tahin-susam içeren besinler, deniz ürünleri, baklagil, buğday ve bezelye de sorumlu alerjenler arasında idi. Hastaların %18,7'sinde çoklu besin alerjisi bulundu.
31. Hastaların 103'ünün anne sütü almakta olduğu, anne sütü alan hastaların 102'sinde (%99,03) annenin beslenmesinde sorumlu besinin elimine edilmesiyle tüm bulguların düzeldiği, sadece 1 olguda (%0,97) bulguların düzelmediği gözlemlendi.
32. Anne sütünden sorumlu besinin eliminasyonu sonrası bulguların düzelmesi için geçen sürenin ortalaması $6,14\pm 2,55$ (1-14) gün olarak saptandı.
33. Ek besin alan ve diyetinden eliminasyon yapılan hastalarda bulguların ortalama düzelme süresinin $5,93\pm 2,25$ (2-10) gün olduğu belirlendi.
34. Hastaların tümüne eliminasyondan sonra provokasyon uygulandı, hastaların 87'sinde (%81,3) tanıdan 2-4 hafta sonra, 20'sinde (%18,7) tanıdan 1 ay sonra yapıldığı ve tüm hastalarda provokasyonla bulguların tekrarladığı saptandı.
35. Çalışma grubumuzda hastaların 15'ine (%14) yarı hidrolize mama, 56'sına (%52,3) hidrolize mama başlandı, bunların 41'i (%60,3) mamayı tolere ettiği belirlendi. Mamayı tolere edemeyen hastaların %40,7'si (n:11) pekmez ile

tatlandırma, %14,9'u (n:4) irmik gibi katı besin ile karıştırma, %11,1'i (n:3) vanilya şurubu ekleme, %7,4'ü (n:2) daha sulu hazırlama gibi yöntemleri kullanmış, ancak uygulanan yöntemlere karşın, hastaların %25,9'unun (n:7) mamayı almadıkları gözlenmiştir.

36. Toplam izlem süresi ortalama $11,09 \pm 3,10$ ay olarak saptandı.
37. 6 ay öncesi tanı alanların % 59'unda tolerans gelişirken, 6 ay sonrası tanı alanların %41'inde tolerans geliştiği; tanı alma yaşı ile tolerans gelişimi arasında istatistiksel fark olmadığı saptandı ($p > 0,05$).
38. Hastaların cinsiyet, doğum şekli (NSVY veya C/S), atopik dermatit varlığı, gebelikte hastalık geçirme, gebelikte ilaç kullanımı, anne ve babanın eğitim düzeyi, anne ve baba arasında akrabalık varlığı, ailede atopi varlığı, başvuru yakınması, semptomların başlangıç yaşı, tanı alma yaşı, semptomlar başladığı sırada çocuğun beslenme şekli, semptomların başlangıç mevsimi, deri prik testi, gaitada gizli kan ölçümü, total IgE değerleri ile tolerans gelişimi arasında fark saptanmadı ($p > 0,05$).
39. Çalışmanın kapsadığı süre içerisinde hastaların %57'sinde (n:61) tolerans geliştiği saptanmıştır. Tolerans gelişme zamanı ortalama $14,46 \pm 4,26$ ay olarak saptanmıştır. Tolerans gelişenlerin tanı alma yaşı $3,98 \pm 2,68$ ay iken tolerans gelişmeyenlerin $4,28 \pm 3,18$ ay saptanmış olup, tolerans gelişimi ile tanı alma yaşı arasında fark saptanmadı ($p > 0,05$).
40. Hastaların başvuru yakınmaları ile cinsiyet, doğum şekli, annenin gebelikte hastalık geçirmesi, gebelikte ilaç kullanımı, anne eğitim düzeyi, baba eğitim düzeyi, anne ve baba arasında akrabalık varlığı, semptomların başlangıç mevsimi, ailede atopi varlığı, semptomlar başladığı sırada çocuğun beslenme şekli, deri prik testi, gaitada gizli kan ölçümü, tolerans gelişimi, tanı alma yaşı (6 ayın altı, altı ay ve üstü) gibi parametreler açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).
41. Hastaların kullandıkları sütün %69,1'i geleneksel yöntemlerle hazırlanan taze süt, %30,9'u endüstriyel özellik taşıyan pastörize süt oluşturmaktaydı. Tüketilen süt çeşiti (taze süt, pastörize süt) ile hastaların başvuru yakınmaları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Ayrıca, tüketilen süt ürününün elde edilmiş şekli ile tolerans gelişimi arasında da istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

KAYNAKLAR

1. Sampson HA, Burks AW. Adverse reactions to food. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER (eds). Middleton's Allergy Principles & Practice. 7th ed. USA, China: Elsevier, 2009:1139-67.
2. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:116-25.
3. Altıntaş UD. Besin Allerjilerinde Klinik Tablolar ve Tanı. *J Curr Pediatr*. 2007;5:57-60.
4. Burks AW. Childhood Food Allergy. *Immunol Allergy Clin N America* 1999 19;2 397-406.
5. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:594-602.
6. Host A, Halken S, Jacobsen HP, et al. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:23-28.
7. Altıntaş D. İnek Sütü Allerjisi. *Turkiye Klinikleri J Allergy-Asthma* 2003;5:164-167.
8. Altıntaş D, Güneşer S, Evliyaoglu N, Yüksel B, Atici A, Serbest M. A prospective study of cow's milk allergy in Turkish infants. *Acta Paediatr*. 1995;84:1320-1321.
9. Jarvinen KM, Suomalainen H. Development of cow's milk allergy in breastfed infants. *Clin Exp Allergy* 2001;978-987.
10. Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5(5 Suppl):1-36.
11. Longo G, Berti I, Burks WA, Krauss B, Barbi E. IgE mediated food allergy in children. *Lancet* 2013;382(9905):1656-64.
12. Cengizlier R. Cocuklarda Besin Allerjisi. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007;3(9):83-8.
13. Adalıoğlu G. Besin Allerjileri. *Astım Allerji Immunoloji* 2004;2(2,1):127-32.
14. Morita H, Nomura I, Orihara K, Yoshida K, Akasawa A, Tachimoto H, et al. Gastrointestinal food allergy in infants. *Allergol Int*.2013;62:297-307.
15. Nowak-Węrzyn A. Food protein induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36:172-184.
16. Bone J, Claver A, Guallar I, et al. Allergic proctocolitis, food induced enterocolitis: immune mechanisms, diagnosis and treatment. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009;37:36-42.
17. Hwang JB, Park MH, Kang YN, Kim SP, Suh SI, Kam S. Advanced criteria for clinicopathological diagnosis of food protein induced proctocolitis. *J Korean Med Sci* 2007;22:213-7.
18. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:S1-58.
19. Maloney J, Nowak-Węrzyn A. Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: allergic proctocolitis, food protein induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein losing gastroenteropathy as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:360-7.

20. Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed.Chapter 334. Food Allergy (Food Hypersensitivity). Jeffrey S. Hyams. USA, Elsevier, 2008:986-93.
21. Yakacaklı S, Öneş Ü, Akçakaya N, Ezer G. Çocuklarda besin allerjileri. 1. Allerjik Hastalıklar Sempozyumu, Ankara, 2-4 Haziran 1983:30-8.
22. Sampson H. Adverse reactions to food. In: Middleton E. Jr, Reed CE. Ellis EF (eds). Allergy: Principles and practice. Washington, CV Mosby, 1994:1661-86.
23. Businco L, Benincori N, Cantani A. Epidemiology, incidence and clinical aspects of food allergy. *Ann Allergy* 1984;53:615-21.
24. Loveless MH. Milk Allergy: A survey of its incidence: experiments with a masked ingestion test. *J Allergy* 1950;21:489-99.
25. May CD. Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to food in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1976;58:500-15.
26. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:594-602.
27. Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp MJ, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA*. 2010;303:1848-56.
28. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, et al. The Prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 2011;128:e9-17.
29. Jackson KD, Howie LD, Akinbami LJ. Trends in allergic conditions among children: United States 1997-2011. *NCHS Data Brief* 2013;(121):1-8.
30. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics*. 1987 May;79(5):683-8.
31. 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;39:1027-35.
32. Gelincik A, Büyüköztürk S, Gül H, Işık E, Işsever H, Özşeker F, et al. Confirmed prevalence of food allergy and non-allergic food hypersensitivity in a Mediterranean population. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1333-41.
33. UpToDate. Pathogenesis of food allergy. Eigenmann P. 2017.
34. Parker W. The "hygiene hypothesis" for allergic disease is a misnomer. *BMJ* 2014;348:g5267.
35. Parker W, Ollerton J. Evolutionary biology and anthropology suggest biome reconstitution as a necessary approach toward dealing with immune disorders. *Evol Med Public Health* 2013;2013:89.
36. Tan J, McKenzie C, Vuillermin PJ, et al. Dietary Fiber and Bacterial SCFA Enhance Oral Tolerance and Protect against Food Allergy through Diverse Cellular Pathways. *Cell Rep* 2016;15:2809.
37. Sicherer SH, Sampson HA. Peanut allergy: emerging concepts and approaches for an apparent epidemic. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:491.
38. Garside P, Millington O, Smith KM. The anatomy of mucosal immune responses. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1029:9.
39. Nagler-Anderson C. Man the barrier! Strategic defences in the intestinal mucosa. *Nat Rev Immunol* 2001;1:59.
40. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature* 2012;489:231.
41. Holmgren J, Czerkinsky C. Mucosal immunity and vaccines. *Nat Med* 2005;11:S45.
42. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J*

- Allergy Clin Immunol. 2005 Jan;115(1):3-12.
43. Bischoff S, Crowe SE. Gastrointestinal food allergy new insights into pathophysiology and clinical perspectives. *Gastroenterol* 2005;128:1089-113.
 44. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (eds), Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice, Philadelphia: Elsevier Saunders 2012:128.
 45. Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1344.
 46. Laukoetter MG, Bruewer M, Nusrat A. Regulation of the intestinal epithelial barrier by the apical junctional complex. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:85.
 47. Allan CH, Mendrick DL, Trier JS. Rat intestinal M cells contain acidic endosomal-lysosomal compartments and express class II major histocompatibility complex determinants. *Gastroenterology* 1993;104:698.
 48. Coombes JL, Powrie F. Dendritic cells in intestinal immune regulation. *Nat Rev Immunol* 2008;8:435.
 49. Alpan O, Rudomen G, Matzinger P. The role of dendritic cells, B cells, and M cells in gut-oriented immune responses. *J Immunol* 2001;166:4843.
 50. Bell SJ, Rigby R, English N, et al. Migration and maturation of human colonic dendritic cells. *J Immunol* 2001;166:4958.
 51. Scott H, Solheim BG, Brandtzaeg P, Thorsby E. HLA-DR-like antigens in the epithelium of the human small intestine. *Scand J Immunol* 1980;12:77.
 52. Bland PW, Warren LG. Antigen presentation by epithelial cells of the rat small intestine. II. Selective induction of suppressor T cells. *Immunology* 1986;58:9.
 53. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol* 2003; 3:331-41.
 54. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kuba C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997;1739-1745.
 55. 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;126:1119-1128.
 56. Bacharier LB, Geha RS. Molecular mechanisms of IgE regulation. *Allergy Clin Immunol* 2000;105:547-58.
 57. Redegeld FA, Heijden MW, Kool Met al. Immunoglobulin-free light chains elicit immediate hypersensitivity-like responses. *Nat Med* 2002;8:694-701.
 58. Adkinson NF, Yungirgen JW, Buse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER. Adverse Reactions to Food Middleton's Allergy Principles and Practice Mosby 2008;S(1139-1166).
 59. Sicherer SH. Food allergy. *Lancet* 2002;701-710.
 60. Sampson HA, Jolie PL. Increased plasma histamine concentrations after food challenges in children with atopic dermatitis. *N England J Med* 1984;372-376.
 61. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805-19.
 62. Chehade M. IgE and non-IgE mediated food allergy: treatment in 2007. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;73:264-8.
 63. Eigenmann PA. Mechanisms of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20:5-11.
 64. Cingi C, Demirbas D, Songu M. Allergic rhinitis caused by food allergies. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:1327-35.
 65. Lack G. Clinical practice. Food allergy. *N Engl J Med* 2008;359:1252-60.

66. Bischoff S, Crowe SE. Gastrointestinal food allergy new insights into pathophysiology and clinical perspectives. *Gastroenterol* 2005;128:1089-113.
67. Spergel JM, Pawlowski NA. Food allergy mechanisms, diagnosis and management in children. *Pediatr Clin N America* 2002;49:73-96.
68. Oehling A, Cagnani CEB: Food allergy and child asthma, *Allergon Immunopathol* 8:7-14,1980.
69. Novembre E, de Martino M, Vierucci A: Foods and respiratory allergy, *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1059-1065.
70. Heine RG. Pathophysiology, diagnosis and treatment of food protein induced gastrointestinal disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:221-9.
71. Murch SH. Clinical manifestations of food allergy the old and the new. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1287-91.
72. Lake AM, Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;s58-60.
73. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):291-307.
74. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. WAO White Book on Allergy 2011-2012: Executive Summary. Milwaukee: World Allergy Organization;2011.
75. Matricardi PM, Bockelbrink A, Beyer K, Keil T, Niggemann B, Grüber C, et al. Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort. *Clin Exp Allergy* 2008;38:493-500.
76. Dean T, Venter C, Pereira B, Arshad SH, Grundy J, Clayton CB, et al. Patterns of sensitization to food and aeroallergens in the first 3 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1166-71.
77. Miyazawa T, Itahashi K, Imai T. Management of neonatal cow's milk allergy in high-risk neonates. *Pediatr Int.* 2009;51:544–547.
78. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990;587-596.
79. Doğruel D, Bingol G, Yilmaz M, Altıntaş DU. The ADAPAR birth cohort study: food allergy results at five years and new insights. *Int Arch Allergy immunol* 2016;169(1):57-61.
80. Pereira B, Venter C, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reactions to foods, food avoidance and food hypersensitivity among teenagers. *J Allergy Clin Immunol* 2005;11:884–92.
81. Wal JM. Cow's milk allergens. *Allergy* 1998;53:1013-22.
82. Norgaard A, Bernard H, Wal JM, Peltre G, Skov PS, Poulsen LK, Bindslev-Jensen C. Allergenicity of individual cow milk proteins in DBPCFC-positive milk allergic adults. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(Pt 3):237.
83. Roth-Walter F, Berin MC, Arnaboldi P, Escalante CR, Dahan S, et al. Pasteurization of milk proteins promotes allergic sensitization by enhancing uptake through Peyer patches. *Allergy* 63;882-90.
84. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; Aug;122(2):342-7.
85. Spitzauer S. Allergy to mammalian proteins: at the borderline between foreign and self? *Int Arch Allergy Immunol* 1999;120:259-69.

86. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Businco L. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1191-4.
87. Shek LP, Bardina L, Castro R, et al. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE and non-IgE-mediated disorders. *Allergy* 2005;60:912-919.
88. Tamay Z. İnek Sütü Alerjisi. *Klinik Tıp Pediatri* 2010;2:14-18.
89. Horan R, Sheffer A. Food dependent exercise induced anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N America*. 1991;757-766.
90. Fox AT, Thomson M. Adverse reactions to cow's milk. Symposium: Metabolic Medicine. *Pediatrics and Child Health*. 2007;(288-294).
91. Sicherer Sh, Food protein-induced enterocolitis syndrome; case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;S(149-156).
92. Turunen S, Karttunen TJ, Kokkonen J. Lymphoid nodular hyperplasia and cow's milk hypersensitivity in children with chronic constipation. *J Pediatr*. 2004; S(606-611).
93. Steinke M, Fiocchi A, Kirchlechner V, Ballmer-weber B, Brockow K, et al. Food allergy children and potential allergy medicine users in Europe. A randomised telephone Survey of children in 10 European nations. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007; S(290-295).
94. Hill DJ, Firer MA, Ball G, Hosking CS. Natural history of cow's milk allergy in children: immunological outcome over 2 years. *Clin Exp Allergy*. 1993;23:124–131.
95. Garcí'a-Ara MC, Boyano-Martí'nez MT, Dı'az-Pena JM, Martí'n-Muñoz MF, Martí'n-Esteban M. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:866–870.
96. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, Veglia F, Sarratud T, Martelli A, Restani P. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101:166–173.
97. Levy Y, Segal N, Garty B, Danon YL. Lessons from the clinical course of Ig E-mediated cow milk allergy in Israel. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007: S(589-593)94.
98. Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific Ig E status. *J Allergy Clin Immunol* 2005;S(869-875).
99. Skripark JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of Ig E mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*.2007;S(1172-1177).
100. Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific Ig E levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;S(387-391).
101. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. En EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
102. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. 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.

103. Kneepkens CM, Meijer Y. Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. *Eur J Pediatr* 2009;168:891–896.
104. Rance F, Juchet A, Bremont F. Et al. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy* 1997;52:1031-5.
105. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
106. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35:268-73.
107. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, et al. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr* 2002;140:219-24.
108. Niggemann B, Reibel S, Roehr CC, et al. Predictors of positive food challenge outcome in non IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1053-8.
109. Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:399-404.
110. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods-position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-7.
111. American academy of Pediatrics. Committee on nutrition. Hypoallergenic formulas. *Pediatrics* 2000;106:34-9.
112. Nowak-Wegrzyn, A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:558-573.
113. Alan M Lake, MD. Uptodate. Food protein-induced proctocolitis of infancy. Oct 2017.
114. Lake AM, Whittington PF, and Hamilton SR. Dietary protein induced colitis in breast-fed infants. *J Pediatr*. 1982;101:906–910.
115. Arvola T, Ruuska T, Keränen J, et al. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination. *Pediatrics* 2006;117:e760.
116. Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin-Aldana H, et al. Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41:16-22.
117. Elizur A, Cohen M, Goldberg MR, et al. Cow's milk associated rectal bleeding: a population based prospective study. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:766.
118. Troncone R, Discepolo V. Colon in food allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:89-91.
119. Coscia A, Orrù S, Di Nicola P, Giuliani F, Rovelli I, Peila C, Martano C, Chiale F and Bertino E. (2012) Cow's milk proteins in human milk. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 26(3 Suppl), 39-42
120. Based on Lake J *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000, updated by the author with additional unpublished data in 2015.
121. Winter HS, Antonioli DA, Fukagawa N, et al. Allergy-related proctocolitis in infants: diagnostic usefulness of rectal biopsy. *Mod Pathol* 1990;3:5-10.
122. Odze RD, Bines J, Leichtner AM, et al. Allergic proctocolitis in infants: a prospective clinicopathologic biopsy study. *Hum Pathol* 1993;24:668.

123. Wilson NW, Self TW, Hamburger RN. Severe cow's milk induced colitis in an exclusively breast-fed neonate. Case report and clinical review of cow's milk allergy. *Clin Pediatr (Phila)* 1990;29:77.
124. Lucarelli S, Di Nardo G, Lastrucci G, et al. Allergic proctocolitis refractory to maternal hypoallergenic diet in exclusively breast-fed infants: a clinical observation. *BMC Gastroenterol* 2011;11:82.
125. Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman SS, et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr* 1997;131:741.
126. Neyzi O ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 1-14.
127. British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI)- June 2010. Paediatric skin prick test guideline. Accessed 28/01/2015.<http://www.bsaci.org/LiteratureRetrieve.aspx?ID:121183&A>.
128. Muraro A, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008–25.
129. Walsh J, O'Flynn N. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings: NICE clinical guideline. *Br J Gen Pract* 2011; 61:473-5.
130. Meyer R, Fleming C, Dominguez-Ortega G, et al. Manifestations of food protein induced gastrointestinal allergies presenting to a single tertiary pediatric gastroenterology unit. *World Allergy Organ J* 2013;6 :13.
131. Hwang JB, Hong J. Food protein-induced proctocolitis: Is this allergic disorder a reality or a phantom in neonates? *Korean J Pediatr* 2013;56:514-518.
132. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Suppl) (Stockh)* 1980;92:44Y47.
133. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993;186:23-31.
134. Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Clinical Protocol 24:allergic proctocolitis in the exclusively breastfed infant. *Breast-feed Med.* 2011;6:435-40.
135. Lake AM. Dietary protein enterocolitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 1999;19:553–561.
136. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007;92:902–908.
137. Jakobsson I. Food antigens in human milk. *Eur J Clin Nutr* 1991;45(Suppl 1):29–33.
138. Kaya A, Toyran M, et al. Characteristics and Prognosis of Allergic Proctocolitis in Infants. *JPGN* 2015;61: 69–73.
139. Lake AM. Food Protein-Induced Proctitis, Enteropathy, and Enterocolitis of Infancy. UptoDate 3.1. 2010. www.uptodate.com(accessed October 25,2011).
140. Leonard SA, Nowak AH. Baked Milk and Egg Diets for Milk and Egg Allergy Management. *Immunol Allergy Clin N America* 2016; 147–159.
141. Leonard SA, Caubet JC. Baked Milk And Egg Containing Diet In The Management Of Milk And Egg Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(1):13-23.
142. Bloom KA, Huang FR. Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(8):740-6.

143. Dupont C. How to reintroduce cow's milk? *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(7):627-32.
144. Nicolaou N. Reintroduction of cow's milk in milk-allergic children. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2014;14(1):54-62.
145. Mori M, Ohtsuka Y, et al. Outcome of infants presenting rectal bleeding: A retrospective study in a single institution. *Pediatrics International* 2014;56:884-890.
146. Camargo L, Silveira J, et al. Allergic Proctocolitis In Infants: analysis of the evolution of the nutritional status. *Arq Gastroenterol*; 2016.
147. Yilmaz E., Soyer O. Characteristics of children with food protein induced enterocolitis and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc* 2017;38:54 –62.
148. Erdem SB, Nacaroglu HT. Tolerance development in food protein-induced allergic proctocolitis: Single centre experience. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45(3):212-219.
149. Lozinsky AC, Morais MB. Eosinophilic colitis in infants. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90:16–21.
150. Kumar D, Repucci A, Wyatt-Ashmead J, et al. Allergic colitis presenting in the first day of life: report of three cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:195–7.
151. Faber MR, Rieu P, Semmekrot BA, et al. Allergic colitis presenting within the first hours of premature life. *Acta Paediatr* 2005;94:1514.
152. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: The role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121:183–191.
153. Aguiar ALO, Maranhão CM, Spinelli LC, Figueiredo RM, Maia JMC, Gomes RC, et al. Avaliação clínica e evolutiva de crianças em programa de atendimento ao uso de fórmulas para alergia a proteína do leite de vaca. *Rev. Paul. Pediatr.* 2013;31:152-8.
154. Lazare FB, Brand DA. Rapid resolution of milk protein intolerance in infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(2):215-7.
155. Pumberger, W.; Pumberger, G. and Geissler, W. (2001) Proctocolitis in breast fed infants: a contribution to differential diagnosis of haematochezia in early childhood. *Postgrad. Med. J.*, 77, 252-254.
156. Aycin G, Altıntaş D. Contribution of the method of diagnosis and the range of IgE, non-IgE at cow's milk allergy in daily practice. *Journal of Turgut Ozal Medical Center* 2016;23(3):288-92.
157. Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 3):1609–16.
158. Hill, D.J; Ford, R.P; Shelton, M.J. and Hosking, C.S. (1984) A study of 100 infants with cow's milk allergy. *Clin. Rev. Allergy*, 2, 125-142.
159. Nomura I, Morita H, Hosokawa S, et al. Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:685–8e1-8.
160. Ravelli A, Villanacci V, Chiappa S, Bolognini S, Manenti S, Fuoti M. Dietary protein-induced proctocolitis in childhood. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(10):2605–12.

Ek-1: Veri Toplama Formu

1.Çocuğun adı soyadı

2.TC No:

3. Tel:

4.Doğum Tarihi:

5.Çocuğun yaşı

6.Çocuğun cinsiyeti 1. Erkek 2. Kız

7.Doğum ağırlığı:

8.Doğum zamanı: 1.Miad 2.Preterm (..... hafta)

9.Doğum şekli: 1.NSVY 2. C/S

10.Gebelikte geçirilen hastalık: 1.Var 2.Yok

11.Hastalık varsa belirtiniz

12.Gebelikte ilaç kullanımı: 1.Var 2.Yok

13.İlaç varsa, belirtiniz

14.Anne yaşı:

15.Anne eğitim düzeyi: 1.Eğitimsiz 2.İlköğretim 3. Lise 4.Üniversite

16.Baba yaşı:

17.Baba eğitim düzeyi: 1.Eğitimsiz 2.İlköğretim 3. Lise 4.Üniversite

18.Akrabalık: 1.Var 2.Yok

19.Başvuru yakınması

1.Kanlı dışkılama

2.Mukuslu dışkılama

3.Kanlı ve mukuslu dışkılama

20.Başvuru yakınmalarına eşlik eden bulgular

1 Egzema

2.İshal

3.Kolik

4.Kusma

5.Kabızlık

20.Semptomların başlangıç yaşı (ay)

21.Tanı alma yaşı (ay)

22.Semptomların başladığı zamandan tanıya kadar geçen süre (ay)		
23.Semptomların başladığı mevsim	1.İlkbahar	3.Sonbahar
	2.Yaz	4.Kış
24.Ailede atopi öyküsü	1.Var	2.Yok
25.Atopi varsa; hangi aile bireyinde?	1.Anne 2.Baba 3.Kardeş 4.Diğer	
26.Atopik dermatit var mı?	1.Var	2.Yok
27.Anne sütü alımı (başvuru sırasında)	1.Var	2.Yok
28.Sadece anne sütü alma süresi (ay)		
29.Toplam anne sütü alım süresi		
30.Formül mama alımı	1.Var	2.Yok
31.Formül mama başlama zamanı (ay)		
32.Toplam formül mama alım süresi (ay)		
33.Ek besine başlandı mı?	1.Evet	2.Hayır
34.Ek besin başlangıç zamanı (ay)		
35.Sütün başlama zamanı		
36.Yumurta başlama zamanı		
37.Buğday başlama zamanı		
38.Kırmızı Et başlama zamanı		
39.Balık başlama zamanı		
40.Kuruyemiş başlama zamanı		
41.Soya başlama zamanı		
42.Tavuk eti başlama zamanı		
43.Semptomların başladığı sırada çocuğun beslenme şekli?		
1.Sadece anne sütü		
2. Anne sütü + standart formüle		
3. AS+ ek besin		
4. Formüle + ek besin		
5. Anne sütü + standart formül mama + ek besin		
6. Sadece standart formül mama		
44.Annenin inek sütü tüketmesi ile semptom var mı?	1.Var	2.Yok
45.Annenin keçi sütü tüketmesi ile semptom var mı?	1.Var	2.Yok

46. Annenin deve, eşek sütü vb. tüketmesi ile semptom var mı?	1. Var	2. Yok
47. Annenin yumurta tüketmesi ile semptom var mı?	1. Var	2. Yok
48. Annenin dana eti tüketmesi ile semptom var mı?	1. Var	2. Yok
49. Annenin fındık, fıstık vb. tüketmesi ile semptom var mı?	1. Var	2. Yok
50. Annenin deniz ürünleri tüketmesi ile semptom var mı?	1. Var	2. Yok
51. Annenin buğday tüketmesi ile semptom var mı?	1. Var	2. Yok
52. Annenin baklagiller tüketmesi halinde semptom var mı?	1. Var	2. Yok
53. Annenin tahin, susam tüketmesi halinde semptom var mı?	1. Var	2. Yok
54. Annenin bezelye vb. tüketmesi halinde semptom var mı?	1. Var	2. Yok
55. Kliniğimize başvuru öncesinde eliminasyon başlanmış mı?	1. Evet	2. Hayır
56. Deri prick testi yapıldı mı?	1. Evet	2. Hayır
57. Prick testi yapıldı ise, pozitif sonuç alındı mı?	1. Evet	2. Hayır
58. Total IgE düzeyi?		
59. Spesifik IgE düzeyi?		
60. GGK bakılmış mı?	1. Evet	2. Hayır
61. GGK pozitifliği?	1. Var	2. Yok
62. Anal fissür?	1. Var	2. Yok
63. İlk başvuruda bakılan vücut ağırlığı (tarih)		
1. 3 persentil altı		
2. 3-10 p		
3. 10-25 p		
4. 25-50 p		
5. 50-75 p		
6. 75-90 p		
7. 90-97 p		
8. 97 persentil üstü		
VA: (...persentil)		
64. İlk başvuruda bakılan boy (tarih)		
1. 3 persentil altı		
2. 3-10 p		

3. 10-25 p

4. 25-50 p

5. 50-75 p

6. 75-90 p

7. 90-97 p

8. 97 persentil üstü

Boy: (...persentil)

65.Son başvuruda bakılan vücut ağırlığı (tarih)

1. 3 persentil altı

2. 3-10 p

3. 10-25 p

4. 25-50 p

5. 50-75 p

6. 75-90 p

7. 90-97 p

8. 97 persentil üstü

VA: (...persentil)

66.Son başvuruda bakılan boy (tarih)

1. 3 persentil altı

2. 3-10 p

3. 10-25 p

4. 25-50 p

5. 50-75 p

6. 75-90 p

7. 90-97 p

8. 97 persentil üstü

Boy: (...persentil)

67.Anne sütünden sorumlu besin eliminasyonu ile tüm bulgular düzeldi mi?1.Evet 2.Hayır

68.Düzeldiyse semptomlar ne zaman düzeldi? Kaçınıcı günde?

69.Düzelmeydiyse, hangi bulguları var?

70. Ek besin başlanan hastanın diyetinden sorumlu besin eliminasyonu ile tüm bulgular düzeldi mi? 1. Evet 2. Hayır

71. Düzeldiyse semptomlar ne zaman düzeldi? Kaçınıcı günde?

72. Düzelmeyse, hangi bulguları var?

73. Yarı hidrolize mama (similac, alimentum, pepti junior..) başlandı mı? 1. Evet 2. Hayır

74. Hidrolize/Amino asit bazlı mama (neocate, pregomin AS) başlandı mı?
1. Evet 2. Hayır

75. Mamayı tolere etti mi? 1. Evet 2. Hayır

76. Tolere etmediyse nasıl verildi?
1. Pekmez vb. ile tatlandırılarak
2. İrmik vb. katı besinle karıştırılarak
3. Daha sulu hazırlanarak
4. Diğer ()

77. Tanıyı kesinleştirmek amacıyla sorumlu besin diyetten elimine edildikten sonra re-provakasyon yapıldı mı? (sorumlu besinin tekrar diyete eklenmesi) 1. Evet
2. Hayır

78. Tanıdan ne kadar süre sonra yapıldı? 1. 1 hafta 2. 2 hafta 3. 2-4 hafta 4. >1 ay

79. Re-provakasyon sonucu: 1. Pozitif 2. Negatif

80. Toplam izlem süresi (ay)

81. Besin alerjisi devam ediyor mu? 1. Evet 2. Hayır

82. Alerjisi devam eden besinler ?

83. Tolerans gelişti mi? 1. Evet 2. Hayır

84. Tolerans gelişme yaşı (ay)

85. Tüketilen süt çeşiti. 1. Taze süt 2. Pastörize süt