



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

BESİN PROTEİNİ İLİŞKİLİ PROKTOKOLİT TANILI OLGULARDA  
PROGNOZ VE PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF  
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Özge Kudu Akça

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2022



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

BESİN PROTEİNİ İLİŞKİLİ PROKTOKOLİT TANILI OLGULARDA  
PROGNOZ VE PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF  
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Özge Kudu Akça

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Nihat Sapan

BURSA-2022

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler.....	2
Gereç ve Yöntem.....	33
Bulgular.....	41
Tartışma ve Sonuç.....	83
Kaynaklar.....	108
Ekler.....	120
Ek-1: Çalışma anketi.....	120
Ek-2: Kısaltmalar.....	124
Teşekkür.....	126
Özgeçmiş.....	127

## ÖZET

### BESİN PROTEİNİ İLİŞKİLİ PROKTOKOLİT TANILI OLGULARDA PROGNOZ VE PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP), IgE aracılı olmayan, genellikle ilk 1 yaşta görülen, sağlıklı bir bebekte dışkıda kan ve mukusla seyreden bir hastalıktır. Sıklığı net bilinmemektedir ve hastalığın izleminde alerjik hastalık gelişimiyle ilgili literatürde bilgi yoktur. Çalışmamızın amacı BPIAP'nin klinik bulgularını ve seyrini incelemek, tolerans gelişiminde etkili risk faktörlerine ve yeni gelişebilecek alerjik hastalıklara dair bilgi vermektir.

Çalışmamızda Haziran 2015-Haziran 2020 tarihlerinde Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Alerji Polikliniği'ne başvurmuş BPIAP tanılı hastalar retrospektif olarak incelendi. Standart ankette hastaların demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar sonuçları kaydedildi. Geç tolerans ve izlemede ek alerjik hastalık gelişmesiyle ilgili risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile saptandı.

Çalışmaya dahil edilen toplam 91 hastanın 46(%50,5)'sı erkekti. Semptomların başlangıç zamanı ortalama  $2,11 \pm 1,55$  ay, tanı alma zamanı 4(0:10) ay, düzelme zamanı 14(8:20) aydı. Hastaların 77(%84,6)'si anne sütü almaktaydı. Rotavirüs aşısı sonrası hastaların 10(%11)'unda kanlı dışkılama şikayeti gelişti. Ailede alerjik hastalık öyküsü %59,3'tü. Başvuru şikayetleri kanlı dışkılama %100, mukuslu gaita %84,6, ishal %41,8, huzursuzluk/kolik %13,2, kusma %13,2'ydi. En sık sorumlu tutulan besin inek sütüydü. Hastaların 11(%12,1)'inde Sp IgE pozitifliği ve 11(%12,1)'inde DPT pozitifliği saptandı. Total IgE 24(%27,6)'ünde yüksekti. Eozinofil sayısı ortalama  $463,70 \pm 340,15/UL$ 'ydi ve hastaların 48(%55)'inde eozinofili saptandı. Hastaların 29(%31,9)'u tanı aldığı anda, 52(%57,1)'si izlemede gelişen ek alerjik

hastalığa sahipti. Doktor tanılı hışılı, atopik dermatit, alerjik rinit, őrtiker, besin alerjisi oranı sırasıyla %19,3, %25,2, %17,3, %5,5, %17,6'ydı.

Sonuç olarak; BPIAP'de sezeryanla doğum, prematürite ve ailenin ilk çocuğu olma kriterleri geç toleransla ilişkilidir. Ayrıca sezeryan ile doğum, total IgE yüksekliği ve tanı anında ek alerjik hastalığa sahip olma gecikmiş tolerans için risk faktörü olarak bulundu. Rotavirüs aşısı sonrası kanlı dışkılama olan hastalarda BPIAP gelişmesi halinde tolerans gecikebilir. BPIAP olgularında eozinofili, izlemde gelişecek alerjik hastalıklara yatkınlık açısından dikkat çekicidir.

**Anahtar Kelimeler:** BPIAP, besin alerjisi, non-IgE, tolerans, risk faktörü.

## SUMMARY

### PROGNOSIS AND PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH FOOD PROTEIN-INDUCED ALLERGIC PROCTOCOLITIS: A RETROSPECTIVE EVALUATION

Food protein-induced allergic proctocolitis (FPIAP) is a non-IgE-mediated disease that manifests as blood and mucus in the stool in a healthy infant during the first year of life. Its frequency is unknown. Furthermore, there is no evidence in the literature on the development of allergy disease throughout disease follow-up. Our study aims to examine the clinical findings and course of FPIAP to provide information about the risk factors affecting the development of tolerance and new allergic diseases that may develop.

In this study, FPIAP patients who were evaluated in Bursa Uludag University Medical Faculty Pediatric Allergy Clinic between June 2015 and June 2020 were retrospectively analyzed. Demographic, clinical characteristics, and laboratory results of the patients were recorded in the standard questionnaire. Multivariate logistic regression analysis was used to determine risk factors for delayed tolerance and for the development of another allergic disease in the follow-up.

A total of 91 children (female/male:46/45) were included. The mean age of symptom onset was  $2.11 \pm 1.55$  months. The median age at diagnosis was 4 (0-10) months, and the median age of tolerance was 14 (8:20) months. Ten (11%) patients had blood in stool after rotavirus vaccination. The most common trigger food was cow's milk. Family history of allergic disease was 59.3%. Complaints were 100% blood in stool, 84.6% mucous in stool, 41.8% diarrhea, colic 13.2%, vomiting 13.2%. At diagnosis 77 (84.6%) of the cases were breastfed. At the time of diagnosis, 77 (84.6%) cases had been breastfed. Laboratory results were Sp IgE positivity 11(12.1%), SPT

11(12.1%), elevated total IgE 24 (27.6%), eosinophilia( $\geq 400$ /UI) 48 (55%). Another allergic disease was present in 29 (31.9%) of the patients at the time of diagnosis, and also it developed in 52 (57.1%) of the patients during follow-up. Doctor-diagnosed wheezing, atopic dermatitis, allergic rhinitis, urticaria, and food allergies, respectively 10 (19.3%), 26 (25.2%), 9 (17.3%), 5 (5.5%), and 16 (17.6%) were observed.

As a result, late tolerance is associated with cesarean delivery, prematurity, and being the first child in the family in BIPAP. Furthermore, cesarean delivery, elevated total IgE, and having another allergic disease at the time of diagnosis were risk factors for delayed tolerance. Tolerance may be delayed in patients with BIPAP who complain of bloody stool after rotavirus vaccination. Eosinophilia is a remarkable parameter in susceptibility to allergic diseases that will develop during follow-up in BPIAP cases.

**Keywords:** FPIAP, food allergy, non-ige, tolerance, risk factor.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Besin alerjisi, şüpheli besin alımı sonrasında immün aracılı olan ya da immün aracılı olmaksızın gelişen anormal reaksiyonlardır.

Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit ilk olarak, Lake ve ark. (1) tarafından 1982 yılında, yaşamın ilk bir ayında anne sütü ile beslenmekte iken rektal kanama ile başvuran altı vakada tanımlanmıştır. Yaşamın ilk aylarında taze rektal kanama şikayetine huzursuzluk, karın ağrısı, mukuslu gaita benzeri gastrointestinal sistem ilişkili şikayetlerin eşlik ettiği, çoğu anne sütü ile beslenen, genel durumu iyi ve sağlıklı görünen bebeklerde görülür. Klinik tanının konulmasında öykü önemli yer tutmaktadır. Şüphelenilen besinin alımının durdurulması ile şikayetlerde gerileme olması ve besine yeniden temas ile şikayetlerde tetiklenme olmaktadır. Henüz hastalığa özgü laboratuvar testi bulunmamaktadır. Uygulanan diyet ile çoğunlukla 1 yaşa kadarki süreçte, hastalık kendini sınırlamaktadır. Diyet programı çerçevesinde besin alımının sınırlandırılması, ailelerde çocuklarının büyüme ve gelişiminde yaşıtlarına göre geride kalacağına dair endişe yaratmaktadır.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de BPIAP (besin protein ilişkili alerjik proktokolit) sıklığı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Bu çalışmanın amacı BPIAP hastalığının sıklığı ve klinik bulguları hakkında bilgi vermek, risk faktörlerini belirleyerek koruyucu hekimlik kapsamında toplum sağlığına katkıda bulunmak ve hastalık seyrinin aydınlatılmasına yardımcı olmaktır.



## GENEL BİLGİLER

### I. Besin Alerjisi Tanımı

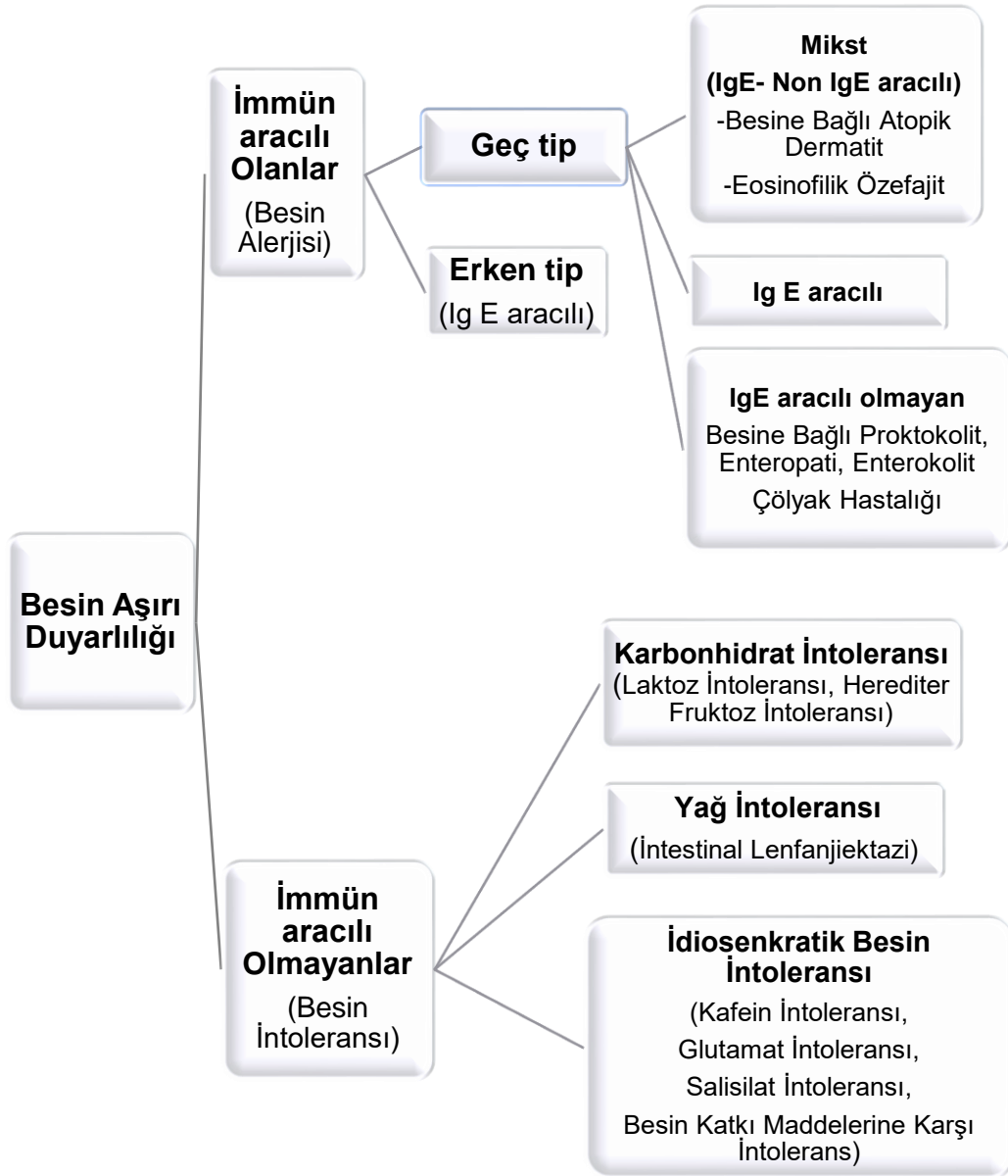
ABD (Amerika Birleşik Devletleri)' de 2010 yılında Expert Panel of the National Institute of Allergy and Infectious Disease tarafından yapılan tanımlamaya göre besin alerjisi “belirli bir besinle her temas edildiğinde gelişen ve bir immun yanıtla ikincil olarak ortaya çıkan sağlık problemidir” (2). Besin alerjilerinin görülme sıklığı son 20 yılda %50 seviyelerine ulaşmıştır (3). Bu artışa rağmen besin alerjilerinin önlenmesinden tedavisine varıncaya kadar birçok noktada çalışmalar yetersizdir ve konunun önemi giderek artmaktadır. Besin alerjilerini tanımlayabilmek için öncelikle bazı terimlerin anlaşılabilirliğini arttırmak gereklidir (Tablo-1).

Tablo- 1:Besin alerjisi ile ilgili tanımlamalar.

Besin yan etkileri	Alınan yiyecek veya katkı maddesinin yol açtığı düşünülen klinik anormal cevap
Besin hipersensitivitesi (alerji)	Yiyecek veya katkı maddesi alımına bağlı immünolojik reaksiyonlar
Besin anafilaksisi	Yiyecek veya katkı maddelerine karşı IgE ve kimyasal mediyatörlerin salınımını içeren alerjik reaksiyon
Besin idiosenkrazisi	Yiyecek veya katkı maddesinin fizyolojik veya farmakolojik etkileri dışında hipersensitivite reaksiyonuna benzeyen ama immün mekanizmaları içermeyen, genetik olarak yatkın kişilerde

	anafilaktoid olarak adlandırılan anafilaksi benzeri reaksiyon
Besin intoleransı	Yiyecek veya katkı maddesine karşı gelişen anormal fizyolojik cevabın genel bir tanımıdır. İmmünolojik kökenli değildir, bu kategoride idiosenkrazik, farmakolojik, metabolik veya toksik etkiler bulunur.
Besin toksisitesi	İmmun mekanizmalardan bağımsız gelişen yan etkilerdir. Kimyasal mediyatörlerinin non immün salınımına bağlanır. Toksinler besinin kendisinden ya da üzerinde bulunan mikroorganizmadan salınabilir. Anafilaktoid reaksiyon türündedir.

Besin alerjilerinde tanıya giden ilk yolda besin intoleransı ayırdı önemlidir. Besin intoleransı immün aracılıklı olmayıp, genellikle sindirim ya da absorpsiyon ile ilişkilidir. Metabolik, farmakolojik, toksik ya da tanımlanamamış sebeplere karşı intolerans söz konusudur (Şekil-1).



Şekil-1: Besin aşırı duyarlılığı reaksiyonlarının sınıflandırılması (5 no'lu literatürden uyarlanmıştır).

Besin intoleransı sık olarak görülmekle birlikte, gastrointestinal sistem hastalıklarına benzer şikayet oluşturması ve hastalığın kesin bir tanı testi olmamasına bağlı olarak görülme sıklığı konusunda netlik kazanılamamıştır. Anne sütünün temel disakkaridi olan laktozun, sindiriminde kullanılan enzimin süt çocukluğu döneminden sonra azalmaya başlaması ile geçimsizlik oluşmaya başlar ve sindirilemeyen disakkaridlere bağlı

semptomlar gelişir. Besin intoleransının diğer örnekleri fruktoz intoleransı, monosodyum glutamat intoleransı, non çölyak glüten duyarlılığıdır.

Besin alerjilerinde ise IgE (immünglobulin E) aracılı, Ig E aracılı olmayan, mikst tip ve hücresele mekanizmalara bağılı alerjik enflamasyon mevcuttur. IgE'ye bağılı reaksiyonlarda; semptomlar dakikalardan bir saate kadar değışen sürede aniden ortaya çıkar ve çok hafif lokal bir kızarıklıktan anafilaksiye varan seviyelerde farklı yanıtlar oluşturur (4).

Non-IgE reaksiyonların etki mekanizması tam aydınlatılmamış olmakla birlikte hücresele immuniteye ya da diğer immünglobulinlere bağılıdır. Tip 4 hücre aracılıklı hipersensitivite reaksiyonları ile klinik tablo saatler sonra ortaya çıkar.

Besin alerjilerinin oluşturdukları klinik tablolar hastalığın immünopatolojisi, hastanın demografik özellikleri, duyarlanılmış olan besin gibi pek çok faktörden etkilenmektedir (TABLO-2,3). Belirtiler alerjen besinin kesilmesiyle gerileyip, tekrar tüketilmesi ile tekrarlamalıdır. Tolerans gelişiminde ise, önceden reaksiyon oluşturan besin alınsa da belirti oluşturmamaktadır.

Tablo- 2: Besin alerjilerinin immünopatogeneze göre klinik özellikleri-1.

MİKST VE IG E ARACILIKLI			
HASTALIK	KLİNİK	SEBEP OLAN BESİNLER	KLİNİK SEYİR
Atopik Dermatit	Tekrarlayan kaşıntılı dermatit	Majör alerjenler (Yumurta-Süt)	Genellikle büyüdükçe kaybolur
Astım	Nasal konjesyon, rinore,	Buğday,	Besine göre

	bronkospazm	Yumurta, Deniz Ürünleri	değişken
Anafilaksi	Ani başlangıçlı ve ilerleyicidir. Çok sayıda organ tutulumu vardır.	<u>En Sık</u> Fıstık Fındık, Süt, Yumurta, Deniz Ürünleri	Besine göre değişken
Ürtiker/ Anjioödem	Ağızdan besin alımı/direkt temas	Majör alerjenler (Yumurta-Süt)	Besine göre değişken
Oral Alerji Sendromu	Ağız boşluğunda kaşıntı, hafif ödem	Çiğ meyve sebzeler	Sürekli, mevsimlere göre şiddeti değişebilir.

Tablo- 3: Besin alerjilerinin immünopatogeneze göre klinik özellikleri-2.

HÜCRE ARACILI			
HASTALIK	KLİNİK	SEBEP OLAN BESİNLER	KLİNİK SEYİR
Eozinofilik gastrointestinal hastalıklar	Eozinofilik infiltrasyona bağlı şiddeti değişir	Çoklu	Sürekli
Besin proteinine	Kanlı dışkılama, mukuslu gaita, huzursuzluk	İnek Sütü	Genellikle büyüdükçe

bağlı proktit/ proktokolit			kaybolur
Besin proteinine bağlı enteropati sendromu	Kronik; kusma, ishal, büyüme geriliği, letarji 2 saat içinde; kusma ishal hipotansiyon	İnek sütü, soya, pirinç	Genellikle büyüdükçe kaybolur

## II. Tarihçe

Son yıllarda besin alerjisi tanısı alan kişilerin artmasıyla toplumsal bir sorun olarak değerlendirilmeye başlansa da aslında besin alerjisi kavramı antik zamanlara dayanmaktadır. Eski doktorlar, bazı besinler kimi insanlarda sorun yaratırken kimilerinde sorun yaratmadığından, besinin evrensel olarak insanlara zararlı olmadığını, bireylerin besine duyarlı olduğunu anladılar. Bu sebeptendir ki; Eski Yunanca'da alerji kelimesi, *állos álloç* "başka, farklı" ve *érgon éργov* "iş, çalışma" sözcüklerinin bileşimidir ve "farklı tepki vermek" anlamına gelir.

Milattan önce 2500'de Çin imparatorları, bazı insanlara cilt semptomlarına sebep olduğu düşünöldüğü için yiyeceklerden kaçınmalarını tavsiye etti.(5-7)

Daha sonra Yunanistan'da Hipokrat, hastalarının bir kısmında peynir yedikten sonra olumsuz reaksiyonlar geliştiğini, oysa nüfusun geri kalanının sorunsuz bir şekilde istedikleri kadar yiyebildiğini fark etti. Hipokrat, bu bireylerin vücutlarında, onları yiyeceklere tepki vermeye yatkın hale getiren "düşmanca bir hal" olduğu sonucuna varmıştır.

Milattan önce 1. Yüzyılda Romalı şair Titus Lucretius Carus'un bir yazısında bahsettiği "Birinin yiyeceği diğeri için zehir etkisi yaratabilir"

sözündeki benzetme besin reaksiyonlarının farkındalığına dikkat çekmektedir (5-7).

Geçen zaman içerisinde tarihçiler, şikayetlerin değişmediğini ancak tanımlamaların netleştiğine dair pek çok besin alerjisi raporu buldular. Örneğin; 12. yüzyılda, Doktor Moses Maimonides, yemeklerden sonra astım krizi geçiren Prenses Al-Afdal'a süt, fındık ve baklagillerden uzak durmasını tavsiye eden bir mektup yazmıştır.

15. yüzyılda, İngiliz Kralı III. Richard'ın çilek alerjisi olduğu, hatta bilinçli bir şekilde çilek yedikten sonra rakibini kendisini zehirlemekle suçladığı ve besin alerjisini siyasi bir oyun olarak kullandığı bilinmektedir (8).

1662'de kimyager Jean Baptiste van Hemont, balık yedikten sonra astım atakları bildirmiştir (8).

1800 civarında, besin alerjisi tıbbın bir bilim dalının kurulmasına sebep olmuştur. Doktor Robert Willan badem yedikten sonra gelişen ürtiker ve deniz ürünleri tüketimiyle anafilaksi vakası bildirmiştir. Bu semptomlarla ilgili araştırmaları dermatolojinin babası olarak bilinmekte olan hekime ilham kaynağı olmuştur (9).

Tarih sahnesinde de adından sıkça söz ettiren besin alerjisi halen, yetersiz veriler nedeniyle, sebepleri, gelişim basamakları, etkileri ve kesin çözümü açısından tam olarak çözümlenememiştir. Ayrıca artan vakalarla birlikte ve yaşamı tehdit eden boyutlara ulaşan semptomlarıyla ciddi halk sağlığı sorunu olarak önemli bir yer tutmaktadır.

### **III. Epidemiyoloji**

Besin alerjisi genel olarak bakıldığında hayatın ilk 3 yılında daha sık görülmektedir. Ancak metodolojik, coğrafik, demografik özelliklerden, kültürel farklılıklardan çokça etkilenmektedir ki bu sebepten prevalansının net olarak değerlendirilmesi güçtür.

2014 yılında, EAACI (European academy of allergy and clinical immunology) tarafından yapılan metaanalizde, kişisel bildirim esas alınarak yapılan çalışmalarda yaşam boyu besin alerjisi görülme sıklığı %17.3 olarak bildirilmiştir (10). Aynı grup tarafından yapılan, alerjiye neden olan besinlere dair 50 kişisel bildirim esaslı çalışmada, yaşam boyu inek sütü, yumurta, buğday, soya, fıstık, fındık, balık ve kabuklu deniz hayvanlarına karşı alerji prevalansı sırasıyla %6, %2.5, %3.6, %0.4, %1.3, %2.2 ve %1.3 olarak saptanmıştır. Oral besin yükleme testi ile yapılmış 42 çalışmanın meta-analizinde ise yaşam boyu inek sütü, yumurta, buğday, soya, fıstık, fındık, balık ve kabuklu deniz hayvanlarına karşı alerji prevalansı sırasıyla % 0.6, %0.2, %0.1, %0.3, %0.2, %0.5, %0.1 ve %0.1 olarak saptanmıştır (11).

Ülkemizde besin alerjisi prevalansına dair net veri yoktur. Ancak çocuklarda besin alerjisi sıklığı giderek artmaktadır. Karadeniz bölgesinde, 6-9 yaş arasındaki 3500 okul çocuğunda yapılan bir çalışmada, anket ile besin alerjisi sıklığı %5.7 iken, çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testinde %0.8 olarak saptanmıştır. Alerjen besinler içinde ise en sık kırmızı et (%33,1), inek sütü (%18.1), kakao (%18.1), tavuk yumurtası (%13.1) ve kivi (%13.6) saptanmıştır (12). İstanbul'da yapılan bir çalışmada da, çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi ile besin alerjisi sıklığı % 0.1 olarak bulunmuştur (13). Erişkinlerle yapılan başka bir çalışmada ise besin alerjisi sıklığı %6.2 olarak bildirilmiştir (14).

Non-IgE aracılı besin alerjilerinin sıklığı hakkında pek fazla çalışma olmamakla birlikte 13019 bebeğin doğumdan itibaren takip edildiği bir çalışmada IgE aracılı inek sütü alerjisi görülme oranı %0.5 saptanırken, besin protein ilişkili enterokolit sendromu (BPİES) % 0.34 olarak saptanmıştır (15). Kanlı dışkılama şikayeti mevcut olan süt çocuklarında yapılan bazı çalışmalarda, BPİAP görülme sıklığı % 0.16 ile % 64 gibi çok geniş bir aralıkta saptanmıştır (16-18). BPİAP hakkında prevalans halen netlik kazanamamıştır.



#### IV. Besin Alerjenleri Sınıflandırılması

Besin alerjisi gelişimini önleyebilmek için, patogenezi anlamının yanı sıra alerjenler hakkında ayrıntılı bilgiye sahip olmak gereklidir. Bu alerjenler, hem mukozal bariyerlerden geçebilecek kadar küçük, hem de immün yanıt oluşturabilecek kadar büyük olmalıdır ki, moleküler ağırlığı 5-100 kDa olan ve IgE'ye çapraz bağlama yeteneğine sahip proteinler veya glikoproteinlerdir.

IgE antikorları tarafından %50'den daha fazla tanınan alerjenler majör, %50'den daha az tanınanlar ise minör antijen olarak tanımlanmaktadır. Ve bu tanımlar semptom gelişen hastaların klinik tablolarındaki ağırlık ile bağlantılı değildir.

Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası İmmünoloji Toplulukları Birliği (WHO/IUIS) Alerjen İsimlendirme Alt Komitesi tarafından resmi bir isimlendirme temelinde, tüm alerjenler listelenmiştir. Alerjenin resmi adı, kaynak organizmanın Latince taksonomik adına göre cins (3-4 harf), tür (1-2 harf) ve ayrıca genellikle belirli bir protein ailesini gösteren numaralandırmayı içeren bir sistem ile tanımlanır.

Besin alerjenleri 2 grupta incelenmektedir. Sınıf 1 besin alerjenleri; gastrointestinal ya da deri yoluyla besin proteinine maruziyet sonrasında duyarlanmanın olduğu, suda çözünebilir, moleküler kütleleri 10-70 kDa arasında değişir ve ısı, asit ve proteazlara oldukça dayanıklıdır. Patogenezi iki aşamadan oluşur. İlk aşamada; alerjenle ilk karşılaşmada Th2 (yardımcı T hücresi 2) hakimiyetinde doğal bağışıklık sistemi ile karşılaştığı ve IgE üretimiyle sonuçlandığı duyarlanma aşaması; ikinci aşama ise duyarlanma sonrasında tekrar aynı alerjene maruziyet ile mast hücreleri ve bazofillerden salınan histamin ve lökotrienler ile ürtiker, kaşıntı, hırıltılı solunum, nefes darlığı ve karın ağrısı gibi alerjik semptomları ortaya çıkaran indüksiyon aşamasıdır (Tablo-4) (19).

Tablo- 4: Besin alerjenlerinin sınıflandırılması-1.

SINIF 1 BESİN ALERJENLERİ		
	BESİN	ALERJENLER
HAYVANSAL KAYNAKLI ALERJENLERİ	SÜT	Bos d8 ( $\alpha$ -kazein) Bos d5 ( $\beta$ -laktoglobulin(Lipokalin)) Bos d4 ( $\alpha$ -laktalbumin)
	YUMURTA	Gad d1 (ovomukoid), Gad d2(ovalbumin), Gad d3 (ovotransferrin), Gad d4 (lizozim)
	COD BALIĞI	Gad C1 (Parvalalbumin)
	KARİDES	Tropomiyozin (Pen a1, Pen il, Met el)
	YENGEÇ	Cha f1
BİTKİSEL KAYNAKLI ALERJENLER	FISTIK	Ara h1, Ara h2
	SOYA	Tripsin İnhibitör, Profilin
	ELMA	Mal d3
	MISIR	Zea m14
	ŞEFTALİ	Pru p1, Pru p2, Pru p3

Sınıf 2 besin alerjenleri; ısıya oldukça dayanıksız, daha az alerjenik olarak kabul edilen bitkisel kökenli proteinlerdir. Hafif oral veya hafif sistemik reaksiyonlarla semptom oluştururlar (20). Patogenezinde ise; inhalen alerjenlerle (yabani ot, ağaç veya çimen poleni gibi) duyarlanma sonrasında oluşan IgE antikorlarının aynı protein ailesinden ve homolog alerjen yapısına

(primer aminoasit diziliminde %70'den fazla özdeşlik) sahip besin proteinleriyle çapraz reaktivite yer almaktadır.

Huş ağacı poleni ile gülgillerden olan meyveler arasında çapraz reaktivite oranları yaklaşık %50'dir. Lateks alerjisi olan bireyler arasında kivi, muz veya avokadoya çapraz reaksiyon oranı yaklaşık % 11'dir. Kivi, muz veya avokado alerjisi olan bireylerde lateks alerjisi riski yaklaşık %35'tir (21). Klinikte sık olarak gördüğümüz meyve-lateks ya da polen-besin alerjisi sendromuna örnek olarak verilebilir (Tablo-5).

Tablo- 5: Besin alerjenlerinin sınıflandırılması- 2.

PROTEİN GRUBU	ÇAPRAZ REAKTİF ALERJENLER
PR2	Lateks $\beta$ -1,3 glukonaz, Hev b 2 Avokado, muz, kestane, incir
PR5	Elma, Mal d 2 Kiraz, Pru av 2
PR10	<u>Bet v 1 homologları</u> Elma, Mal d 1 Kiraz, Pru av 1 Kayısı, Pru ar 1 <u>Bet v 2 homologları</u> Lateks, Hev b 8 Fındık, Cor a 2 Kereviz, Api g 4
Tropomiyozin	Kabuklu deniz ürünleri Ev tozu akarı, Der p 10 ve Der f 10

Parvalbumin	Balık türleri
-------------	---------------

## V. Besin Alerjisi İmmünopatogenezi

Günümüz dünyasının göreceli olarak daha steril oluşuna bağlı olarak antijenik maruziyetin ertelenmesi, bebeklikte immünolojik uyarılmanın azalmasına sebep olur. Hijyen hipotezi olarak adlandırılan bu durum özellikle atopik hastalıklarda (astım, egzama, alerjik rinit) artışa neden olmaktadır. Bu hipotez yaşamın erken dönemindeki konak-mikroorganizma etkileşiminin hastalık gelişimindeki uzun dönem etkilerini desteklemektedir.

Alerjenlere immünolojik yanıt oluşturmada birincil olarak görevli olan mukozal bariyerlerdir ki gastrointestinal sistemde, solunum sisteminde, konjonktivada ve genitoüriner sistemde bulunmaktadır. Yanıt öncelikle yüzeysel tabakalar altındaki lenfoid dokularda lokal olarak başlar. Ardından kemik iliği, dalak ve lenf nodlarında sistemik yanıt gelişir ve IgA (immünglobülin A) üretimi ile oral tolerans sağlanır (22). Bu süreçteki bir bozulma, besin alerjenleriyle duyarlanma ile sonuçlanır (23).

Besin proteinleri sindirim enzimleri tarafından parçalandıktan sonra kalan peptitler, EH (bağırsak epitel hücreleri) ve Peyer plaklarının üzerinde lokalize olan M hücreleri tarafından lümenenden mukozaya taşınır. Mukozadaki DH (dentritik hücreler), bu peptitleri MHC (majör doku uygunluk kompleksi) sınıf II molekülleri yolu ile antijen sunabildikleri lenf nodlarına taşır. T hücrelerinde bulunan CD28 ile DH'ler üzerinde ifade edilen CD80 ve CD86 arasındaki etkileşim T hücresi aktivasyonunu artırırken, CD80 ve CD86'nın birbiri ile etkileşimi T hücre aktivasyonunu azaltır. Th2 polarizasyonunun gelişmesinde çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Wambre ve ark. (24) alerjik hastalarda IgE değişimini ve alerjik efektör hücrelerin artmasını sağlayan antijene özgü bir Th2 hücre alt tipi (Th2A hücreleri) tanımlamıştır. Ek olarak, OX40 ligandının (OX40L) aracılık ettiği DH'lerin aktivasyonu, besin alerjenlerine karşı alerjik duyarlılığın indüksiyonunda önemli görünmektedir.

Besinlerin yüksek ısı ileme tabii tutulması veya içeriklerinde yüksek Őeker bulunması DH'leri ve lenfositleri aktive edebilir ve besin alerjisi olarak yanlış değerlendirilmeye sebep olabilir (25).

Duyarlanmayı düŐündüren temel bulgulardan biri IgE varlığıdır. Th2 lenfositleri B hcreti proliferasyonunu destekler, immünoglobulin değişimini IgE'ye doğru yönlendirir. IgE, mast hcreti ve bazofil degranülasyonunu uyarak, alerjen ile ilk ya da sonraki karşılaşmada histamin, prostaglandin ve proteazlar gibi mast hcretinden üretilen mediyatörlerin üretimine sebep olur. Bu durum IL-25 ve IL-33 dahil olmak üzere Th2'yi uyaran mediyatörlerin salgılanmasını arttırarak DH'ler zerindeki OX40 ligand reseptörlerini arttırır ve DH'leri daha da uyarak, alerjene özgü düzenleyici T (Treg) hücrelerini azaltır (26, 27).

#### **V.A. Tolerans Gelişimi**

Oral tolerans, sindirilen antijenlere karşı fizyolojik bir cevaptır. Temel mekanizmalarını; Th2 hücrelerinin baskılanması, Treg hücrelerinin oluŐumu, B hücreleri tarafından IgE üretiminin azalması, IgA ve IgG4 üretiminin artması, dokulara efektör T hcreti gnn baskılanması, IL-10 reten DH'lerin uyarılması ve bazofil, eozinofil ve mast hcreti aktivasyonunun baskılanması oluşturur (28).

Prensipte bazı farklılıklar olmakla birlikte, cilt yolu ile arı zehiri, inhalasyon yoluyla ev tozu akarı ya da imen poleni gibi, farklı yollarla alerjenlere maruziyet sebebiyle geliŐtirilen immün tolerans mekanizmaları, muhtemelen oral tolerans için de geçerlidir (29, 30). Bununla birlikte, alerjik hastalarda besinlere tolerans kaybının nedenleri hala net değildir.

Besin alerjisi olan atopik çocuklar, benzer yaŐtaki sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük CD251CD127lo- FoxP31 Treg hücre yüzdelere sahip bulunmuştur (31). ILC (farklılanmamış lenfoid hücreler)'lerin lokal epitelyal sitokinler tarafından aktivasyonunun sırasıyla AD(atopik dermatit), astım ve eozinofilik özofajit gibi deri, akciğer ve gastrointestinal sistemde Th2 kaynaklı enflamatuvar ve alerjik tepkilerin gelişmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (32).

B hücreleri kontrolsüz immün reaktiviteyi sınırlayabilir. Düzenleyici B (Breg) hücreleri, enfeksiyon, alerjik inflamasyon ve toleransın deneysel modellerinde gösterilmiş olan başlıca IL-10 aracılığıyla olan immün yanıtları düzenler (33, 34). Breg hücreleri tarafından üretilen IgG4, alerjen ve IgE etkileşimini engelleyerek ve bazofil aktivasyonunu inhibe ederek, tolerans gelişiminde rol alır. Aynı zamanda immunoterapi tedavisi sonrasında artarak IgG4 artışı mevcuttur (35).

### **V.B. Mikrobiyotanın Önemi**

Günümüzde birçok çalışma, bakteriyel mikrobiyotanın bileşimi ve metabolik aktivitesi ile alerjik hastalık veya tolerans gelişimi arasında güçlü ilişkiler olduğunu göstermektedir (36, 37). Sekiz yaş civarında düzelen süt alerjisi olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, bebeklik döneminde Clostridium türleri dahil Firmicutes'in bağırsak mikrobiyomunda arttığı gösterilmiştir (38).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada Bifidobacterium veya Clostridium türleri gibi spesifik bakteri suşlarının, mukoza içindeki Treg hücrelerinin indüksiyonu nedeniyle besin alerjisine karşı koruma sağladığı gösterilmiştir (39).

## **VI. Ig E Aracılı Reaksiyonlar**

IgE aracılı reaksiyonların gelişmesinde; antijenle karşılaşma sonucu üretilen spesifik IgE 'nin mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyindeki FcεRI reseptörlerine bağlanması ve makrofaj, monosit, lenfosit ve trombositlerin üzerindeki FcεRII (CD23) reseptörlerine tutunması sorumludur. Alerjen mukozal bariyeri geçip IgE'lere bağlandığında mediyatör salınımı ile farklı organlarda genellikle dakikalar ya da saatler içinde hızlıca semptomlar gelişir. Sadece gastrointestinal bulgular olabileceği gibi, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, deri ya da mukoza bulguları ya da anafilaksi eşlik edebilir. Ayrıca mast hücrelerinden salınan sitokinler IgE aracılı geç faz

yanıtın ortaya çıkmasına neden olur. İlk 4-8 saat içerisinde eozinofiller ve nötrofiller olay bölgesinde yer alırlar. 24-48 saat sonra lenfosit ve monositlerin yer aldığı kronik infiltrasyon görülür (40).

## VII. Non-IgE Aracılı Reaksiyonlar

IgE dışı besin aşırı duyarlılığı Tip II (Antijen-antikor bağımlı sitotoksik reaksiyon), tip III (Antijen-antikor kompleksine bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu) ve tip IV (hücresele aşırı duyarlılık reaksiyonları) şeklinde gelişir.

Spesifik antikorun yüzeyel doku antijenine bağlanıp kompleman aktivasyonu sonucunda ortaya çıkan enflamatuvar mediyatörler aracılığıyla doku hasarı gelişir. Süt alımı sonrası gelişen antikor bağımlı trombositopeni ile ilişkili birkaç olgu mevcut olmasına rağmen besin alerjilerinde Tip II reaksiyonunun rolü tam kanıtlanmamıştır (41).

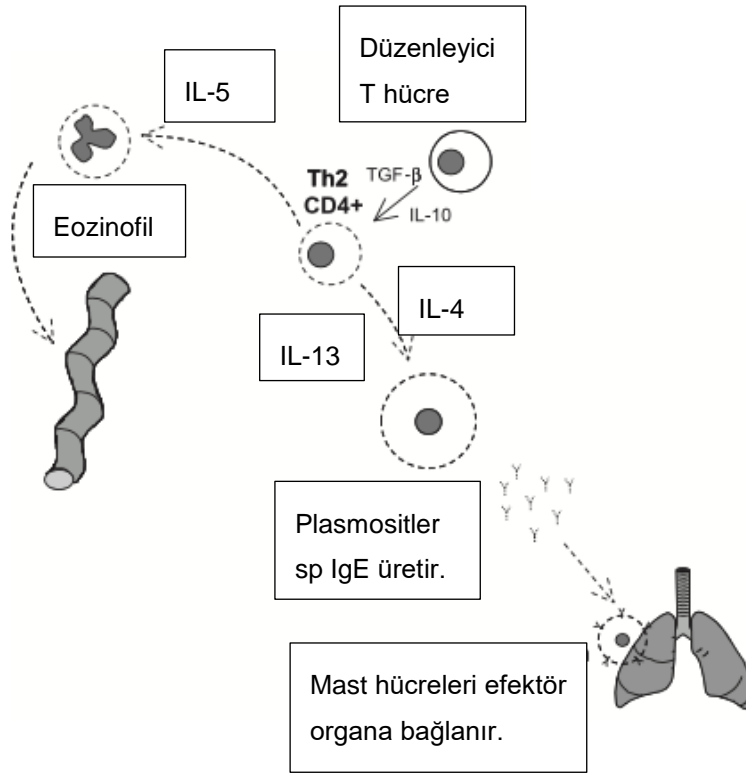
Tip III reaksiyonlarda serumda besin antijen-antikor kompleksinin artışı ile karakterizedir. Besin alerjisi olanlarda IgE-besin antijen kompleksi daha sık görülmekle birlikte, antijen-immün kompleks ilişkili vaskülit olan birkaç yayın mevcuttur (42).

Tip IV reaksiyonda ise hücre aracılı gecikmiş tip hipersensitivite mevcuttur ve besin alımından 24 saat sonra klinik bulgular ortaya çıkar. Sıklıkla gastrointestinal sistem ve deriyi ilgilendiren bulgular oluşturmasıyla birlikte tüm sistemleri etkileyebilir. Hastalıklara örnek olarak alerjik özefajit, alerjik gastroenterit ve atopik dermatit verilebilir. Tanısında IgE negatifliği ve deri prik testi negatifliği nedeniyle anlamlı laboratuvar testi yoktur. İmmün patogeneğinde netlik kazanılamamış olmasına rağmen kompleman aktivasyonuna bağlı immün kompleks birikimi olduğu bilinmektedir (43). Aynı zamanda eozinofil, mast hücreleri, IL-4, IL-5, IL-13 artışına bağlı Th2 yanıtı yer almaktadır (Şekil-2) (44).

Besin proteinleri, endositozla antijen sunan hücrelerin (ASH) içine alınmakta ve T hücrelerine sunulmaktadır. İnterferon gama (IFN- $\gamma$ ) aracılığı

ile makrofaj aktivasyonu gelişmekte ardından kronik inflamatuvar hastalıkların temel sitokinlerinden olan transforming growth faktör-alfa (TGF-alfa) salınımı tetiklenmektedir. TGF-alfa düzeyindeki artışın IgE aracılı olmayan besin alerjilerinin patogenezinde önemli yeri olduğu belirtilmektedir (45).

Oral toleransın oluşumunda düzenleyici T hücrelerin IL-10 ve TGF- $\beta$  aracılığıyla T hücreleri baskılaması rol oynamaktadır (Şekil-2)(44).



Şekil- 2:Besin alerjisi ve oral toleransın gelişim mekanizmaları.

### VIII. Mikst Tip Aracılı Reaksiyonlar

Bağırsak bariyer disfonksiyonunun hem antijen duyarlılaşmasına hem de hastalığın IgE/mast hücresi aracılı anafilaktik efektör fazına katkıda bulunabileceği varsayılmaktadır. Besin alerjilerinin gelişimi, besin antijeninin mukozal immün sisteme maruz kalmasına bağlıdır. Önce antijen duyarlılaşması sonra da besin antijenine özgü CD4+Th2 hücrelerinin ve



IgE'nin üretimine yol açar. Bu hipoteze uygun olarak, idrardaki laktuloz / mannitol oranı ile değerlendirilen besin alerjisi olan bebeklerde bağırsak geçirgenliği, sağlıklı kontrollere göre belirgin artmıştır (46, 47). En az altı ay diyet uygulayan hastalarda da laktuloz/mannitol oranı incelendi ve bağırsak geçirgenliğinin yüksek kaldığı görülmüştür. Bu durum besin antijen uyarımı yokluğunda da bağırsak geçirgenliğinin arttığını göstermektedir (47).

## **IX. Besin Alerjilerinin Klinik Bulguları**

### **IX.A. Deri Bulguları**

#### **IX.A.a. Akut Ürtiker**

Besin alımından dakikalar sonra veya ilk 2 saat içinde mast hücre degranülasyonunu ve ardından vazoaaktif mediyatörlerin salınması ile ortaya çıkan birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişen, yuvarlak düzensiz şekilli basmakla solan kaşıntılı kabarıklar şeklinde görülmektedir.

Besin alerjisinin tanısının konulmasında altın standart besin yüklemeleridir (48). Ülkemizde oral provokasyon testiyle tanı konan 179 besin ilişkili ürtiker reaksiyonu olan çocukta yapılan çok merkezli bir çalışmada, sebep olan besinler sıklık sırasına göre süt (%56.4), yumurta (%35.2) ve çerez (%19) olarak belirlendi. Çerez ile ürtikeri olan çocukların çoğu ise bir yaşından daha büyükken süt ve yumurta kaynaklı ürtikeri olan hastaların çoğu bir yaşından küçüktü (49).

#### **IX.A.b. Atopik Dermatit**

Cilt bariyerinde bozulma ve immün düzensizliğin eşlik ettiği kronik cilt hastalığı olup yüz, kol ve bacakların ekstansör yüzlerinde likenifiye kaşıntılı dermatit tablosudur (50). AD'li çocukların daha sonraki yaşlarında %50-80'ine varan oranlarda astım veya alerjik rinit gibi diğer alerjik hastalık gelişebilmektedir (51).

### **IX.A.c. Anjioödem**

Cilt altı dokularda, abdominal organlarda ya da üst solunum yollarında kaşıntılı olmayan ödem ile karakterize, sıklıkla ürtiker ile eşlik etmekte olan tipik olarak Ig E aracılı acil müdahale gerektiren bir durumdur.

### **IX.B. Anafilaksi**

IgE aracılı akut gelişen, yaşamı tehdit eden sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonudur. En sık görülen klinik bulgular deri / mukoza (%62-90), ardından solunum (%45-70) ve gastrointestinal (%25-45) semptomlarıdır. İnek sütü, yumurta ve yer fıstığı çocuk hastalarda en sık karşılaşılan alerjenler iken, yer fıstığı ve deniz ürünlerinin yetişkin popülasyonda en sık görülen alerjenler olduğu tespit edilmiştir (52).

### **IX.C. Kontakt Dermatit**

Alerjenin ciltten direkt teması ya da temas sonrası proinflamatuvar sitokinlerin salınmasıyla gelişebileceği gibi, gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu da hastalığın sebebi olarak görülebilir. Kliniği kaşıntılı eritem, papül, vezikül benzeri lezyonlar ile seyretmektedir (53).

### **IX.D. Solunumsal Semptomlar**

#### **IX.D.a. Akut Rinokonjonktivit**

Besin proteini teması sonrasında dakikalardan saate kadar değişebilen süre zarfında burun akıntısı, hapşırık, kaşıntı, periorbital şişlik, kızarıklık, ses kısıklığı, nefes darlığı benzeri şikayetleri gelişmesi ile görülmektedir.

#### **IX.D.b. Astım**

Besin alerjileri izole bronkospazmdan ziyade, öksürük, laringeal ödem, rinit bulguların eşlik ettiği şekilde semptom vererek hayati risk taşıyan ağır alerjik reaksiyonlara yol açabilir. Sorumlu olarak en sık görülen besinler yumurta, inek sütü, buğday, yer fıstığı, fındık, balık, soya ve kabuklu deniz ürünleridir (54, 55).

300 astımlı çocuğun incelendiği bir çalışmada %24'ünde besin alerjisi ve %12'sinde çoklu besin alerjisi olduğu ve bu hastalarda hastaneye yatış riskinin, medikal tedavi kullanımının da daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu durumun çoklu besin alerjisi olanlarda daha belirgin olduğu gösterilmiştir (56).

İnfant döneminden beri incelenen 1218 olgu içinde yumurta alerjisi olan ya da atopik dermatit olan hastaların, 4 yaşındayken astım, rinit, alerjik hastalıklara yatkınlık açısından daha yüksek riskli olduğu görülmüştür (57).

#### **IX.D.c. Heiner Sendromu**

IgE aracılı olmayan, akciğerde infiltrasyon benzeri bulgular, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, demir eksikliği anemisi, hemosiderozis, gastrointestinal kan kaybı, ateş yüksekliliği ve gelişme geriliğinin eşlik edebildiği inek sütü proteinlerine karşı gecikmiş tip hipersensitivite ile karakterizedir. Periferik kanda eozinofili mevcuttur.

#### **IX.E. GiS Bulguları**

##### **IX.E.a. Oral Alerji Sendromu**

Besin alerjenleri ve inhalen alerjen arasındaki çapraz reaktivite sonucu gelişen IgE aracılıklı bir reaksiyon olup, ağız çevresinde kaşıntı uyuşukluk ya da şişlik gibi lokal bulgular, alerjik rinit gibi sistemik ama kontrol altına alınabilecek bulgular oluşturabileceği gibi anafilaksiye varan ciddiyette semptomlar oluşturabilir. Deri prik testi ve prik to prik testlerinden tanıda yararlanılabilir.

##### **IX.E.b. İnfantil kolik**

Kolikum infantum, ilk kez 1954 yılında Wessel ve ark. (58) tarafından  haftadan fazla, haftada en az  gün, günde  saati aşan huzursuzluk ve ağlama nöbetleri olarak tanımlanmıştır. Bebeklerin % 5-25'inde görülür (59). İntestinal olarak gelişimin tamamlanmamış olması, artmış motilite, yanlış beslenme alışkanlıkları hastalığın sebepleri arasında yer almaktadır.

Dört aya kadar devam edebilen selim bir hastalık olup, kolikli çocuklarda yineleyen karın ağrıları ve alerjik hastalıklar daha sık görülmektedir. Ancak 2001 yılında yayınlanan prospektif çalışmada astım ve alerjik hastalıklarla bağlantı saptanmamıştır (60). Bu çocukların ilerde titiz, agresif, uyku bozuklukları olan çocuklar olduğu, ayrıca ailede gastrointestinal ve atopik hastalıkların daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (61).

#### **IX.E.c. Kabızlık**

Sert, seyrek ya da çok ağrılı dışkılamamanın 8 haftadan uzun sürmesi kronik kabızlık olarak değerlendirilmelidir. En önemli sebebi beslenmede liften yoksun ya da işlenmiş besin tercih edilmesidir. Besin proteini alerjisi ile bağlantısı netlik kazanmamış olmamakla birlikte, kronik kabızlığı olup inek sütü eliminasyonu yapan ve yanıt gören hastalarda atopik öykü saptanan çalışmalar vardır (62, 63).

#### **IX.E.d. Gastroözefageal Reflü Hastalığı (GÖRH)**

Yiyecek borusuna mide içeriğinin geri kaçması ile oluşan fizyolojik olay olup, şiddetinin artmasıyla olgularda kusma, besin reddi, öksürük gibi ikincil semptomlara sebebiyet verebilir. İlk yaş içerisinde gelişen reflü şikayetleri genellikle kendiliğinden gerilemektedir. Besin alerjilerinde yeri henüz tam bilinmemekle birlikte inek sütü eliminasyonu ile şikayetleri gerileyip, besin yükleme testi ile şikayetlerin arttığı çalışmalar mevcuttur (64).

#### **IX.E.e. Eozinofilik Özefajit**

Eozinofilik gastrointestinal sistem hastalıklarından en çok görüleni olup kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. IL-5 ve IL-13 sitokinleri üzerinden Th2 yolağı enflamasyonun gelişiminde baskın rol oynar. Belirtilerin başında iştahsızlık, kusma, özellikle katı besinlerde disfaji, kilo alımında azalma gelir. Adaptif davranış değişiklikleri olarak, lokmaları küçülterek yeme, uzun süre çiğneme, tekrarlayan yutkunma görülebilir. Endoskopik olarak biyopsi ile tanı konulması altın standart olmasına rağmen, olguların üçte birinde biyopsinin normal olduğu görülen çalışmalar mevcuttur (65). Tedavide, eliminasyon ve

provokasyon testine bağlı olarak belirlenen alerjenlere dayalı diyet, proton pompa inhibitörleri (PPI) ve oral yolla alınan topikal kortikosteroidler kullanılır.

#### **IX.E.f. Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu (BPİES)**

Besin alımı ardından 1-4 saat içinde gelişen bol miktarda kusma, 6-8 saat sonra da ishal şikayeti ile ortaya çıkar (Tablo-6) (66). Dehidratasyonun derecesine göre metabolik asidoz, hipotermi, hipotansiyon görülebilir. Non IgE aracılıklı bir hastalık olup, besin alımından geç semptom oluşması, alışlagelmiş solunum ve deri bulgularının eşlik etmemesi hastalık tanısının atlanmasına sebep olabilir. BPİES' a sebep olan besinler yaş grubuna ve toplumun beslenme alışkanlığına göre değişiklik göstermektedir (Tablo-6). Ülkemizde yapılan tek merkezli bir çalışmada (67) 81 BPİES tanılı hasta incelenip, en sık sorumlu tutulan besinlerin yumurta, balık, inek sütü olduğu saptanmıştır. Genellikle reaksiyonun üstünden 12-18 ay geçtikten sonra tolerans gelişimi için besin yükleme testi yapılmalı ve tolerans gelişimi değerlendirilmelidir (68). Tolerans gelişimi alerjenlere göre değişiklik göstermektedir. İnek sütü, yumurta ve pirince bağlı olgularda genellikle 18-24 ayda iken, balık ile BPİES olgularda ise tolerans gelişimi 5 yaş sonrasına kalabilmektedir (69).

Tablo- 6: BPİES klinik ve laboratuvar bulgularına göre sınıflandırılması.

	AKUT BPİES	KRONİK BPİES
KLİNİK	Besin alımından 1-4 saat içinde tekrarlayıcı bol miktarda kusma 24 saat içinde ishal Letarji Hipotoni Dehidratasyon	Sık sık sulu ishal Aralıklı ancak progresif kusma Batin şişkinliği Letarji Hipotoni Dehidratasyon

	Hipovolemi± şok Hipotermi Büyüme normal	Hipovolemi± şok Hipotermi Büyüme geriliği Parenteral beslenme ihtiyacı olması
LABORATUVAR	Nötrofili, Trombositoz Metabolik asidoz Elektrolit bozukluğu Methemoglobinemi Gaitada lökosit, eozinofil Gaitada gizli ya da aşikar kan	Nötrofili Anemi Trombositoz Metabolik asidoz Elektrolit bozukluğu Methemoglobinemi Hipoalbuminemi Hipoproteinemi Gaitada lökosit, eozinofil, aşikar kan
SEBEP OLAN BESİNLER	Pirinç ve yulaf ardından inek sütü, soya, yumurta, balık, sebze ve meyve	İnek sütü, yumurta, balık
DÜZELME ZAMANI	24 saat içinde	Günler-haftalar içinde

### **IX.E.g. Besin Proteini İlişkili Enteropati (BPIE)**

Sıklıkla bir yaşın altındaki hastalarda kronik ishal ve büyüme geriliği ile karakterize olup, hipoalbuminemi, anemi, kusma şikayeti ile başvururlar (Tablo-7) (66). Şüphelenilen besinin diyetten kaldırılması ile semptomlar görülmeye başlar ve en sık şikayet oluşturan besinler inek sütü ve soya olmakla beraber yumurta ve balık gibi besinlerle de şikayet geliştiği belirtilmiştir (70). Eliminasyondan 4-6 hafta sonra oral besin yükleme testi ile şüphelenilen besin netleştirilirken, ishalle seyreden diğer hastalıklardan ayırımında

endoskopik olarak biyopsi incelemesi de yapılmaktadır. BPİE geçici bir durumdur ve 1-3 yaş arasında düzelmesi beklenir (68, 70).

### **IX.E.h. Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPİAP)**

Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit bir veya birden fazla besin proteininin distal kolon ve rektumda tetiklediği enflamatuvar değişikliklerle karakterize, kendi kendini sınırlayan ve immünopatogenezi tam olarak netlik kazanmasa da Ig E aracılı olmadığı düşünülen bir hastalıktır (45).

### **X. BPİAP Genel Bilgiler**

Non IgE aracılı besin alerjilerinden en sık görülenidir (66). Prevalansının sağlıklı bebeklerde %0.16, rektal kanama ile başvuran olgularda %64 olduğunu tahmin edilmektedir (45).

BPİAP hastalığında temel olarak ilk iki günden 6 aya kadar değişen dönemlerde, çizgisel ya da noktasal tarzda kanlı dışkılama ilk şikayet olarak görülür ve mukuslu dışkılama sıklıkla eşlik edebilir (Tablo-7). ABD’de 903 bebeğin BPİAP tanısı ile 3 yıl boyunca prospektif olarak incelendiği çalışmada (71) hastaların %25’inin başvuru şikayetinin kanlı dışkılama (makroskobik ya da mikroskobik olarak saptanan) olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada BPİAP gelişiminden en sık sorumlu tutulan besin inek sütü olup, diğer besinler sırasıyla yumurta, soya, mısır olarak belirlenmiştir (71). Ülkemizde de hastaların neredeyse tamamında (%99.2) sorumlu besin inek sütü olup yumurta ikinci sırada yer almaktadır (72). Ancak hastaların %24-34.1’inde birden fazla besinin BPİAP nedeni olabileceği de bildirilmiştir (72, 73).

BPİAP tanılı hastaların genel durumları iyi, büyüme gelişmeleri ve batin muayenesi doğaldır. Tanıda hastanın kliniği önemli yer tutmaktadır. Tanı kriteri olarak değerlendirilen klinik özellikler Tablo-7’de belirtilmiştir.

Tablo- 7:BPİAP Tanı Kriterleri.

BPİAP TANI KRİTERLERİ
1.Kanlı dışkılama haricinde sağlıklı bebek olmalıdır.
2.Şüpheli besin eliminasyonu sonrası şikayetler gerilemelidir (eğer hasta anne sütü almaktaysa annenin diyetinden çıkartılır)
3.Şüpheli besinin diyete eklenmesi ile şikayetlerin yeniden başlamalıdır
4.Kanlı dışkılamaya sebep olabilecek tüm diğer tanıların ekarte edilmelidir.

Laboratuvar tetkiklerinde eosinofili, hipalbuminemi, demir eksikliği anemisi görülebilir ancak genellikle normaldir.

Ayırıcı tanıda anal fissür, invajinasyon, meckel divertikülü, enfeksiyöz kolit, nekrotizan enterokolit, enflamatuvar bağırsak hastalığı ve primer immün yetmezlik düşünülmelidir (70). Non-IgE aracılı besin alerjilerinin genel özellikleri Tablo-8'de verilmiştir.

Tablo- 8: Non IgE Aracılı Gastrointestinal Besin Alerjileri.

	BPİAP	BPİES	BPE
Yaş	Yaşamın ilk ayları	İlk yaş	İlk yaş
Tetikleyen Besin	İnek sütü , yumurta, soya	İnek sütü, soya, tahıl, baklagil, balık	İnek sütü, soya, yumurta, buğday
Genel durum etkilenimi	İyi	Düşkün	Düşkün



Gelişme geriliği oluşturma	Genellikle görülmez	%30 vakada gerileme gözlenmiştir.	Gerileme görülebilir
Kusma şikayeti	Yok	Ani başlangıçlı ve besin alımı devam ettikçe persistant olabilir	%50'den fazla vakada gözlenmiştir
İshal şikayeti	Yok	Var	Var
Mukuslu gaita	Var	Yok	Yok
Kanlı dışkılama	Var	%50 vakada görülebilir	Yok
Akut semptomlar	Yok	Var	Yok
Ateş	Yok	Nadir	Yok
Letarji	Yok	Sık	Yok

## **X.A. BPIAP'ta Tanı ve Tanıda Yardımcı Testler**

### **X.A.a. Eliminasyon Testi**

BPIAP 'ta tanının temelini şüphelenilen besinin diyetten çıkartılması (eliminasyon) oluşturmaktadır. Diyet uygulanımında iki farklı yaklaşım mevcuttur. İlkinde; popülasyonda en sık görülen alerjenlerin hepsi aynı anda diyetten çıkartılır ve semptom takibi yapılarak aşamalı olarak diyete eklenir. Diğer yaklaşımda ise anamneze göre en olası alerjenden başlanarak semptomlar gerileyene kadar diyet uygulanan alerjen sayısı artırılır (74).

Anne sütü ile beslenen bebekler için annenin diyetinden çıkartılarak, ek besin ya da formüla ile beslenenlerde ise bebeğin diyetinden çıkartılarak

kanlı dışkılama şikayetinde gözle görülür gerilemenin 72-96 saat içinde gerçekleşmesi beklenir.

Bulgularda gerileme olmasına göre eliminasyona devam edilecek süre belirlenir. Kusma, egzema alevlenmesi, anjioödem gibi erken reaksiyon ile oluşan hastalıklarda yaklaşık 3-4 gün eliminasyona devam etmek şikayetleri geriletirken, kanlı dışkılama şikayeti ile başvuranlarda bu süre 1-2 haftaya kadar uzayabilmektedir. Kronik ishal, büyüme gelişme geriliği oluşan hastalıklarda ise 2-4 haftaya varan eliminasyon devamlılığı gerekebilmektedir. Tam anlamıyla düzelme için eliminasyon 1 aya yakın sürebilir. Diyete besin tekrar sokulduğunda (provokasyon) 72-96 saat içinde kanlı dışkılama şikayetinin yinelenmesi beklenir (Tablo-8) (75). Kesin tanı bu şekilde konulduktan sonra 3 ay süreyle eliminasyonun devamı önerilir (45). Bunun yanı sıra anne sütü ile beslenen bebeklerin beşte birinde annede herhangi bir diyet değişikliği yapılmadan spontan düzeldiği bilinmektedir (68).

Miceli Sopo ve ark. (76) tarafından BPIAP tanısı için önerilen yaklaşıma göre; hastanın kanlı dışkılama süresi  $\leq 1$  ay ise; hastaya herhangi bir besin eliminasyonu önermeden, spontan düzelme olup olmayacağının izlenmesi yönündedir. Ancak kanama 1 aydan daha uzun süredir devam ediyorsa, eliminasyon ile düzeldiğini gördükten sonra provokasyon ile kanlı dışkılamamanın tekrarladığının görülmelidir.

Eliminasyon diyeti esnasında gerek hastanın gelişiminde gerileme olmaması gerekse de annenin sağlıklı beslenmeye devam edebilmesi amacıyla diyetisyen desteği sağlanmalıdır.

Emzirme akademisi (77), tarafından alerjik proktokolit tanılı hastalar için hazırlanan ve 2011 yılında yayınlanmış olan protokoldeki öneriler Tablo-9'da gösterilmiştir.

Tablo- 9: Emzirme Akademisi'nin Alerjik Proktokolitte Beslenme Önerileri.

Hastalık düzeyi	Bulgular	Öneriler
AĞIR	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Büyüme-gelişme geriliği olan,</li> <li>-Kanlı dışkılama nedeniyle hemoglobin düşüklüğü gelişen</li> <li>-Protein kaybettiren enteropatisi olan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Çocuk alerji-çocuk gastroenteroloji hastalıklarının mevcut olduğu kuruma sevk edilmeli</li> <li>-Anneye besin eliminasyonu diyeti ile birlikte 1000 mg/gün kalsiyum desteği başlanmalıdır.</li> <li>-Ciddi anemi veya hipoalbuminemi mevcutsa anne sütü alımı kesilerek aminoasit bazlı formüla mama başlanmalıdır.</li> </ul>
HAFİF - ORTA	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Kilo alımı normal</li> <li>-Büyüme-gelişmesi normal</li> <li>-Abdominal muayenesi normal</li> <li>-Gaitada gizli kan pozitifliği veya az miktarda gözle görünür kanlı dışkılama mevcut</li> <li>-Hemoglobin ve albumin düzeyleri normal</li> <li>-Abdominal distansiyon veya tekrarlayan kusma şikayetleri yok</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-2-4 hafta süreli annede besin eliminasyonuna ve kalsiyum desteğine başlanmalı ve anne sütü ile beslenme desteklenmelidir.</li> <li>-Eliminasyon sonrası şikayetler gerileyince şüpheli besin tekrar diyete alınmalı</li> <li>-Semptomlar tekrarlırsa tanı kesinleştirilerek eliminasyona en az 6 ay veya hastanın yaşı 9-12 aylık olana dek devam edilmelidir.</li> </ul>

Ayrıca hafif-orta dereceli vakalarda, eliminasyon sonrası bulgularda gerileme görülüyorsa, yumurta, buğday, kuruyemişler, deniz ürünleri gibi o toplumda sıklıkla görülen alerjen besinlere göre eliminasyona devam edilmelidir. Eşzamanlı olarak hastanın kilo alımı, hemoglobin ve serum albumin düzeyleri yakın takip edilmelidir. Eliminasyona devam edilmesine rağmen şikayetleri devam eden ancak genel durumu iyi olan hastaların annelerine pankreatik enzim başlanması önerilir. Eğer hastada persantil kaybı, hemoglobin ve albumin seviyelerinde düşme mevcutsa, anne sütü alımının kesilerek hipoalerjenik mama başlanmalıdır (77).

Hastalarda mama desteğinin önemli bir yeri mevcuttur. DRACMA (78) önerilerine göre, formül mama tercihinde öncelik yoğun hidrolize kazein içerikli mamadayken, eğer yanıtızlık söz konusu ise aminoasit bazlı mama seçilmelidir. Besin alerjilerinde inek sütü proteinine semptom geliştiren hastaların bir kısmında soya proteinine de hassasiyet olması nedeniyle soya kökenli mamaların kullanımı önerilmemektedir (79).

#### **X.A.b. Oral Besin Provokasyon Testi (BPT)**

BPIAP tanısının konulmasında altın standart yöntem oral provokasyon testidir. Gereksiz tıbbi harcamaların ve yanlış tanı ile aile endişelerinin önüne geçebilmek için de oral provokasyon testi uygulanması önemlidir.

BPIAP olgularında semptomlarda düzelme sağlandıktan, 4-8 hafta sonra belirti takibi yapılarak hastane dışında da provokasyon yapılabilir.

Oral BPT endikasyonları şunlardır (80)

1. Akut reaksiyonlar gelişen hastada alerjenin tanımlanması
2. Subjektif şikayetler nedeniyle birden fazla diyet kısıtlaması olan hastalarda diyet genişletilmesi
3. Atopik dermatit veya alerjik eozinofilik özofajit gibi kronik hastalıklarla ilişkili besin alerjenlerinin ani reaksiyonlara neden olup olmayacağını belirlemek

4. Çapraz reaksiyon veren besinlerin değerlendirilmesi (sığır eti, süt, keçi sütü gibi)

5. İşlenmiş besinin tolerans üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi

Oral BPT önerilmediği durumlar (81)

1. Yakın zamanda şiddetli sistemik reaksiyon veya anafilaksi öyküsü olması.

2. Beta bloker kullanan veya epinefrin kullanımı kontraendike olan hastalar

3. Mevsimsel alerjisi olan hastalarda mevsim sırasında

Oral besin yükleme testi yapılmadan önce hastanın hazırlığı yapılmalıdır bu aşamada antihistaminik gibi provokasyonu etkileyebilecek olan ilaçlar kesilmeli ve acil müdahaleye hazır olunan koşullar yaratılmalıdır. Anafilaksi öyküsü olan hastaların tanıları öykü ve laboratuvar testleriyle konulamıyorsa, besin yükleme testleri yoğun bakım şartlarında yapılmalıdır. Non- IgE reaksiyonlarda yeni besinlerle denemeler arasında en az 3-5 gün olmalıdır. Provokasyon testi düşük dozdan başlanıp, artan dozlara geçilerek uygulanır. Semptomları beliren hastaların şikayetleri gerilemeden sonraki basamağa geçilmesi önerilmez. Yapılan klinik değerlendirme ve testlerden sonra toleransının kazanılıp kazanılmadığını belirlemek amacı ile oral yükleme testleri uygulanabilir (80).

Oral BPT uygulama şekilleri;

1. Açık besin yükleme testi: Getirilen besinden hem doktor hem hastanın haberdar olduğu durumdur. Birden çok besin test edilmesi gerektiği durumlarda tercih edilen, ancak hata payı bulunan yöntemdir.

2. Tek kör besin yükleme testi: Getirilen besinden sadece doktor haberdardır.

3. Çift kör besin yükleme testi: Getirilen besinden doktor da hasta da haberdar değildir. Hata payı en düşük olan ve en güvenilir yöntemdir.

Doğumdan bir yaşına kadar, besin yükleme testi, inek süt proteini içeren standart formula mama ile yapılmalıdır. On iki aylıktan sonra pastörize inek sütü ile test yapılabilir. Oral süt yükleme testi başlangıç dozu, bir reaksiyonu uyaraabilecek dozdan daha düşük olmalıdır. On beş dakika ara ile 0,1 cc (3 mg) ile başlanıp 0,3 cc (10 mg), 0,9 cc (30 mg), 3 cc (100 mg), 9,1 cc (300 mg), 30 cc (1000 mg) ve 90 cc (3000 mg) süt verilir ve sonlandırılır (82). Reaksiyon ortaya çıkmazsa, süte evde en az 2 hafta süreyle her gün en azından 200 ml ile devam edilmelidir. Geç reaksiyon gelişme ihtimaline karşın ebeveynlerle telefon ile iletişime geçilmelidir.

Sütle yapılan oral yükleme testi jeneralize ürtiker, eritematöz döküntü, kaşıntı, kusma, karın ağrısı, burun tıkanıklığı, tekrarlayan hapsirik atakları, rinokonjonktivit, stridor, laringospazm, öksürük, hışıltı, davranış değişiklikleri, kan basıncında %20'den fazla azalma, anafilaksi belirtilerinden biri görüldüğünde sonlandırılır. Test ani gelişen tipik reaksiyonların görülmesiyle kolayca pozitif kabul edilebilirken, negatif kabul edilmesi için uzun bir takip süresince şikayetlerin olmaması gerekir (83).

#### **X.A.c. Deri Prik Testi (DPT)- Spesifik IgE (Sp IgE)**

Klinik uygulamalarda yardımcı testlerden biri de deri prik testi ve spesifik IgE ölçümüdür. Testlerin pozitiflikleri IgE aracılı immünolojik bir süreç varlığını ifade eder. Ancak tek başına iki testten birinin pozitifliği anlamlı değildir bu sebeple hikaye ile birlikte değerlendirilmelidir. Besin proteinlerine karşı alerji gelişme riski ile, antikor titresi ve DPT reaksiyon çapının büyüklüğü arasında doğru orantı mevcuttur (84). Ancak sp IgE negatifliği besin alerjisinin varlığını dışlamaz. Duyarlılığı, özgüllüğü ve negatif tahmin değeri düşük olan, radyonukleid ile işaretlenmiş anti IgE antikorları kullanılarak sp IgE düzeyini kantitatif olarak değerlendiren, tanıda kullanılan yeni yöntemlerden biri de RAST (Radialergosorbant test) testidir. Belirleyici değeri daha yüksek olan diğer tanı yöntemi de 'fluoroenzimeimmunoassay' (FEIA) yöntemidir (2).

Deri prick testi uygulamasında 1:20 veya 1:10 dilüsyonundaki gliserinli besin ekstraktları, pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak serum

fizyolojik kullanılmaktadır (85). Ön kol ya da sırt bölgesinde epidermis bir iğne/lancet yardımıyla delinir. O bölgede oluşan reaksiyon 15-20 dakika sonra ölçülür. Negatif kontrole göre 3 mm'den büyük lezyonlar anlamlı kabul edilmektedir (85). DPT'nin duyarlılığı %80'den fazla, özgüllüğü %50 değerindedir. Besin alerjisi olan hastaların ancak yarısında DPT pozitifdir.

'Prik to prik' testi ise şüpheli alerjenin kendisine temas ettirilen lansetin ardından epidermise de batırılması ve ardından oluşan reaksiyonun ölçülmesi ile uygulanır. Yalancı negatif sonuçlanma ihtimaline karşı alerjen tespitinde en etkili yöntem 'Prik to prik' testidir (86, 87). Ayrıca klinik olarak semptomları gerileyen ancak deri testinde pozitif sonuç çıkan hastalarda oral yükleme testi yapılması uygundur (88).

Son yapılan çalışmalar deri prik testi, deri yama testi ve serum IgE düzeylerinin BPIAP tanısında yeterli etkinlikte olmadığı fikrini savunmaktadır (2, 89).

#### **X.A.d. Endoskopi/Biyopsi**

Tanıda spesifik bir laboratuvar bulgusu olmadığından öykü ve klinik değerlendirme çok önemli bir yer tutmaktadır. Endoskopik görüntüleme ayırıcı tanı haricinde gerekli değildir. Ayrıca sebat eden gastrointestinal sistem bulguları, demir eksikliği anemisi veya gelişme geriliği olan hastalarda endoskopinin yeri vardır. BPIAP özellikle rektosigmoid kolonda eozinofil infiltrasyonu ile gelişen bir hastalık olduğundan biyopsi sonucunda eozinofili, lenfoid nodüler hiperplazi görülmüştür (90-92).

#### **X.B. BPIAP'ta Klinik Seyir-Tolerans**

BPIAP tanılı hastaların çoğunluğunda 1 yaş civarında tolerans gelişmesi beklenir (93). Besin provokasyon testinin yaklaşık 12- 18 aylıkken yapılması ardından, kademeli olarak sorumlu besin hastanın diyetine eklenir. Bu aşamada BPIES'da olduğu gibi tolerans gelişiminin hastane koşullarında değerlendirilmesi zaruri değildir.

BPIAP kendi kendini sınırlayan bir hastalık olup, uzun dönem seyrine bakıldığında kronikleşme göstermez. On yıldan uzun süre izlenen hastalarda enflamatuvar bağırsak hastalığı geliştiğine dair kanıt bulunmamaktadır (93).



## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Haziran 2015-Haziran 2020 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği bünyesinde Çocuk Alerji Polikliniğine başvurmuş olan hastalarda yapılmıştır. Bu süreçte polikliniğe başvurmuş 15513 kişi içinden besin alerjisi tanısı almış olan 531 hastadır. Kanlı dışkılama şikayeti olup BPIAP tanısı almış olan 91 hasta çalışmaya alınmıştır.

Çalışmamız, kesitsel ve geriye dönük bir çalışmadır.

### **Çalışmaya dahil edilme kriterleri;**

1.Haziran 2015 – Haziran 2020 tarihleri arasında kanlı dışkılama şikayeti ile başvurulmuş olunması.

2.Kanlı dışkılamaya sebep olan diğer hastalıkların ekarte edilmesi ve BPIAP tanısı konulmuş olunması.

3. Şikayet başlama zamanı 0-1 yaş arasında olmalıdır.

4. Hastalar semptomlarında tamamen düzelme sağlanana kadar takip edilmiş olunmalıdır.

### **Çalışmadan çıkarılma kriterleri**

1. Kanlı dışkılamaya sebep olan diğer hastalıkların saptanması (enfeksiyonlar, anal fissür, kanama bozuklukları, invaginasyon, volvulus, hirschprung hastalığı, nekrotizan enterekolit, enflamatuvar bağırsak hastalığı)

2. Tanı anında 1 yaşın üzerinde olunması

Hastalara ait demografik, klinik özellikler ve laboratuvar testleri hazırlanan anket formuna göre incelenmiştir. Anket formu EK-1 de sunulmuştur.

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

1. Ad-soyad
2. Cinsiyet
3. Tanı yaşı (ay)
4. Semptomların başlangıç yaşı (ay)
5. Semptom başlangıç zamanında vücut ağırlığı, boyu ve yaşa göre persentilleri
6. Başvuru yakınmaları
7. Başvuru anında beslenme şekli
8. Beslenme öyküsü: anne sütü alım süresi(ay) ve ek besin-mama kullanımı
9. Özgeçmiş: Antenatal ve postnatal 6 ay boyunca antibiyotik maruziyeti, doğum şekli, doğum haftası, doğum mevsimi, anne sütüne başlanma zamanı, eşlik eden alerjik ya da diğer hastalık öyküsü, rotavirüs aşılama öyküsü ve yan etki varlığı, bebeklik aşılarının yapılma öyküsü ve semptomlara etkileri, demir ve D vitamini preparatlı kullanım öyküsü ve semptomlara etkisi
10. Soygeçmiş: ebeveynlerin yaşı ve eğitim durumu, ailede doktor tarafından tanı konulmuş alerjik hastalık, bağırsak hastalığı öyküsü varlığı, annede gebelikte antibiyotik ve diğer ilaçların kullanımı, kardeş sayısı ve ailenin kaçınıcı çocuğu olduğu
11. Diyet sonunda vücut ağırlığı, boyu ve yaşa göre persentilleri
12. Laboratuvar: Hemogram-anemi-eozinofili varlığı, total IgE düzeyi
13. Alerji çalışmaları: deri prik testi, besin sp IgE düzeyleri, prik to prik testi, besin yükleme testi
14. Uygulanan besin eliminasyonu: proktokolite ve diğer atopik durumlara neden olduğu saptanan besinler
15. Diyet esnasında medikal tedavi gerekliliği, beslenme şekli, mama kullanımı
16. Anne diyetinde kaçak olup olmadığı
17. Diyet sonrası düzelen ilk bulgu ve süresi
18. Diyetin toplam süresi
19. Proktokolit bulgularının düzeldiği yaş

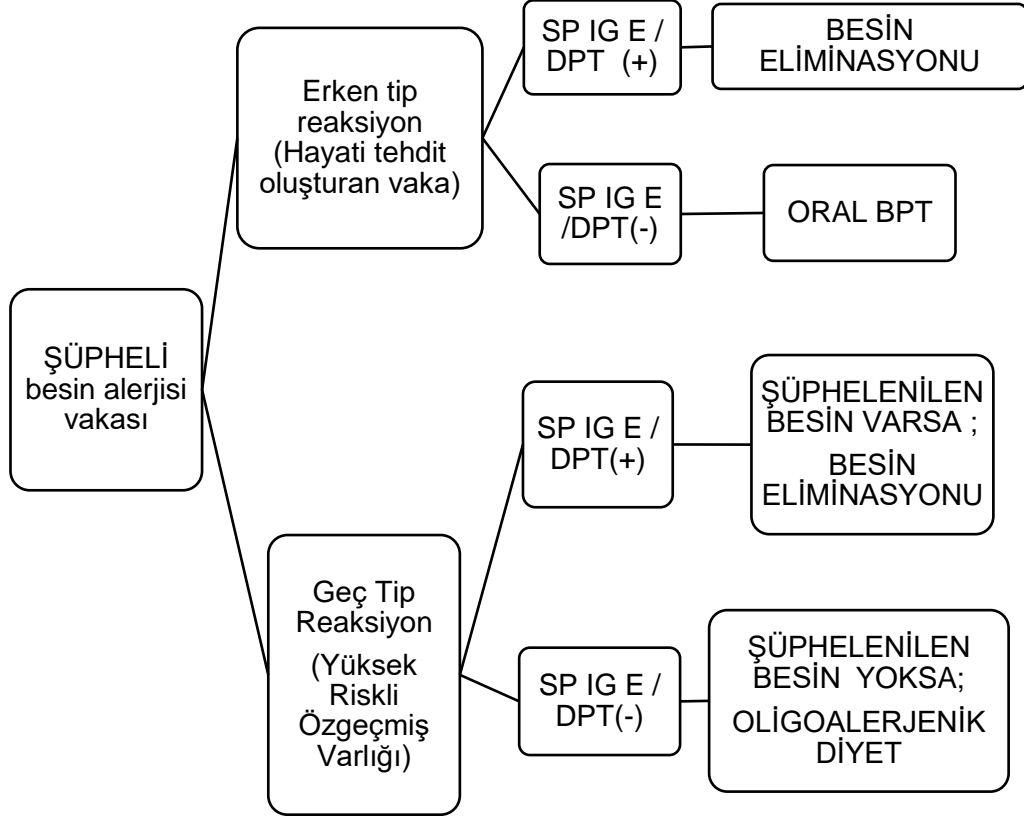
20. Semptomların geriledikten sonra yineleme olup olmadığı
21. Hastalık izlemi süresince yeni gelişen alerjik semptom varlığı
22. Tam düzelme sağlandıktan sonra alerjik hastalık düşündürecek şikayetleri olan hastalarda alerji çalışmalarının sonuçları

Hastaların dosya kayıtları ayrıntılı olarak incelenmiş ve not edilmiştir. Poliklinik kayıtlarına ek olarak tolerans değerlendirilmesi zamanında hastalarla telefon görüşmeleri yapılmıştır. Tam düzelme sağlandıktan sonra alerjik hastalık düşündürecek şikayetleri olan hastalar yeniden çağırılarak alerji çalışmaları yapılmıştır.

### **I. Olguların Tanısı**

Kanlı dışkılama ve/veya mukuslu dışkılama şikayetleri ile polikliniğimize başvuran tüm hastalarda öncelikli olarak bu kliniğe neden olabilecek diğer tanılar (enfeksiyonlar, anal fissür, kanama bozuklukları, invajinasyon, volvulus, hirschprung hastalığı, nekrozitan enterokolit, enflamatuvar bağırsak hastalığı) dışlandı. EAACI (The European Academy of Allergy and Clinical Immunology) food allergy and anaphylaxis guideline (89) önerilerine göre sistematik olarak değerlendirilerek BPIAP tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edildi (Şekil-3). Fizik bakıda tüm sistemler değerlendirildi, başvuru anında vücut ağırlığı ve boy persentilleri kaydedildi ve ayrıntılı anamnez alındı.

Hastaların özgeçmiş ve/veya soygeçmişinde atopi öyküsü (atopik dermatit, alerjik rinit, hışıltı) varlığı, bahsi geçen hastalığın kılavuzları kullanılarak konuldu (94, 95).



Şekil- 3: Besin alerjisi tanı akışı.

### I.A. Spesifik IgE Ölçümü ve Deri Prik Testi

BPIAP tanılı olgularda atopik dermatit, tekrarlayan hışıltı gibi diğer alerjik hastalıkların eşliği sık olabildiğinden duyarlanmayı değerlendirmek amacıyla total IgE, besin spesifik IgE ve deri prik testi (DPT) yapıldı. Deri reaksiyonları 20 dakika sonra değerlendirilip, 3 mm'nin üzerinde olan reaksiyonlar 'pozitif deri prik testi' olarak kabul edildi. Spesifik IgE>0,35 kU/L üzerinde olması durumunda pozitif olarak değerlendirildi.

### I.B. Tanısal Amaçlı Besin Eliminasyonu

Hastaların beslenme şekillerine göre diyetleri düzenlendi. Anne sütü ile beslenenlerin annelerinin diyetlerinden, ek besin alanların da kendi diyetlerinden tanısal olarak besin eliminasyonu yapıldı. Besin eliminasyonuna

başlanırken aileler tarafından şüphelenilen besin ve/veya o popülasyonda en sık görülen alerjenler dikkate alındı. Ülkemiz için bu alerjen süt ve ürünleridir. Eliminasyon diyeti hakkında ebeveynlere veya çocuğa bakım veren kişilere ayrıntılı olarak bilgi verildi. Çoğunlukla 2-4 hafta süren besin eliminasyonu sonrası hastaların şikayetlerinde gerileme görüldü. Ayrıca ilk kaybolan şikayet ve süresi kaydedildi. Belirtileri devam eden hastalarda sıklık sırasına, ailenin şüphesine ve hastanın klinik bulgularına göre diğer besinler (yumurta, buğday gibi) de diyetten çıkarıldı. Süt, yumurta ve buğdayın beslenmeden çıkarılmasına rağmen, belirtileri devam eden hastalara elementer beslenme ve aminoasit bazlı formula mama başlandı veya öyküde şüphelenilen diğer nadir besinler de beslenmeden çıkarıldı. Eliminasyon diyetine başlatılan annelere 1000 mg/gün kalsiyum desteği başlandı.

### **I.C. Oral Besin Provokasyon (yükleme) Testi**

Besin eliminasyonu sonrası şikayetlerin tamamen kaybolduğunun saptanması ardından, besinle maruziyetinde oluşan klinik belirtilerin ağırlığına göre provokasyon testinin hastanede ya da evde yapılmasına karar verildi. Provokasyon testleri ve protokolleri Dünya Alerji Organizasyonu (WAO) Besin alerji çalışma grubu ve EAACI (2, 80, 81) önerilerine uyularak yapıldı. Tüm hastalara açık besin yüklemesi testi yapıldı. Tüm hastaların provokasyonun bitiminden 24, 48, 72 saat, 1 hafta ve sonrasında da belirti olup olmadığı telefon ile görüşülerek sorgulandı. Testin herhangi bir aşamasında bir belirtilerin ortaya çıkması ile test sonucu pozitif kabul edildi. Hastanede izlenen hastalar provokasyondan sonra dört saat gözlem altında tutuldu. Evde provokasyon testi yapılacak olan hastalar için ailelere besinin hazırlanışı, miktarı ve arttırma günleri ayrıntılı olarak anlatıldı.

## **II. Olguların Takibi**

### **II.A. Besinlerin Tekrar Diyete Eklenmesi**

BPIAP tanısı konulmuş olan hastalara ve anne sütü alan bebeklerin annelerine tedavi amaçlı besin eliminasyon diyeti başlandı. Tüm hastalara en az 9 aylık olana dek, eliminasyon diyeti uygulandı. Hastalar 3-6 ay aralıklarla kontrol amacıyla değerlendirildi. Pandemi dolayısıyla hastane başvurusuna gelememiş olan hastalar telefon ile görüşülerek bilgileri alındı ve gereklilik halinde hastanede değerlendirilmek üzere çağrıldı. Dokuzuncu aydan itibaren kontrol değerlendirmesinde semptomu olmayan hastalara BPT (besin provokasyon testi) tekrarlandı. BPT sonrası belirtileri tekrarlamayan hastalarda tolerans geliştiği kabul edildi. Kontrol amacıyla poliklinikte yeniden değerlendirildi ve fizik muayenesi yapıldı. BPT sonrası belirtileri tekrarlayan hastalar, tekrar eliminasyon diyetine alınarak 3-6 ay aralıklarla takip edilmeye devam edildi ve uygun koşullarda BPT tekrarlandı. Besin alerjisi olan hastaların diğer alerjik hastalıklara da risk taşımasından dolayı farklı belirti ve bulgular açısından izleme alındı. Şikayetleri gelişen hastalar poliklinikte tekrar değerlendirilerek yeni alerjik hastalık tanıları doktor tarafından konuldu.

### **II.B. Diğer Laboratuvar Tetkikleri ve Ölçümleri**

#### **II.B.a. Hemogram**

Hastaların tanı anında bakılan hemogram incelemesinde eozinofili olup olmadığı, sonrasında anemi gelişip gelişmediğinin değerlendirilmesi amacıyla hemoglobin (HGB), ortalama eritrosit hacmi (MCV) değerleri de araştırmaya dahil edildi. Ayrıca lökosit (WBC), nötrofil (NEU), nötrofil yüzdesi (NEU%) düzeyleri de kaydedildi. Eozinofili, eozinofil yüzdesi  $\geq 4\%$  veya eozinofil sayısı  $\geq 400/UL$  olarak, diğer parametrelerin referans aralıkları sırasıyla WBC  $5,44-13,47 \cdot 10^9/L$ , NEU  $1,47-6,28 \cdot 10^9/L$ , NEU%  $18.3- 68.6$  olarak belirlendi. Yaşa göre normal değerlerine bakılarak HGB  $<10.7 \text{ g/dL}$ , MCV  $<70 \text{ fl}$  olarak alındı. Diğer anemi parametrelerinden ferritin  $8-12$  mikrogram/L, demir  $<30$  mikrogram/dl olarak eşik değer belirlendi.

### **II.B.b. Serum Total IgE**

Yaşa göre normal değerler baz alındığında hastalarımızın tamamı tanı anında 1 yaşın altında olduğundan total IgE düzeyi  $\geq 15$  kIU/L yüksek kabul edildi (96).

### **II.B.c. Persentil Değerlendirilmesi**

Tüm hastaların tanı anında, her muayenede ve tolerans geliştikten sonraki kontrol muayenesinde vücut ağırlığı ve boyu ölçüldü. Olcay Neyzi'nin "Türk çocuklarında vücut ağırlığı ve boy uzunluğu referans değerleri " (97) dikkate alınarak persentil değeri olarak kaydedildi.

### **Etik konular**

Çalışmanın klinik aşaması 24/06/2020 tarihli toplantı sonucunda 2020-11/7 numaralı karar ile Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilerek uygunluğu onaylandı.

### **İstatistiksel analiz**

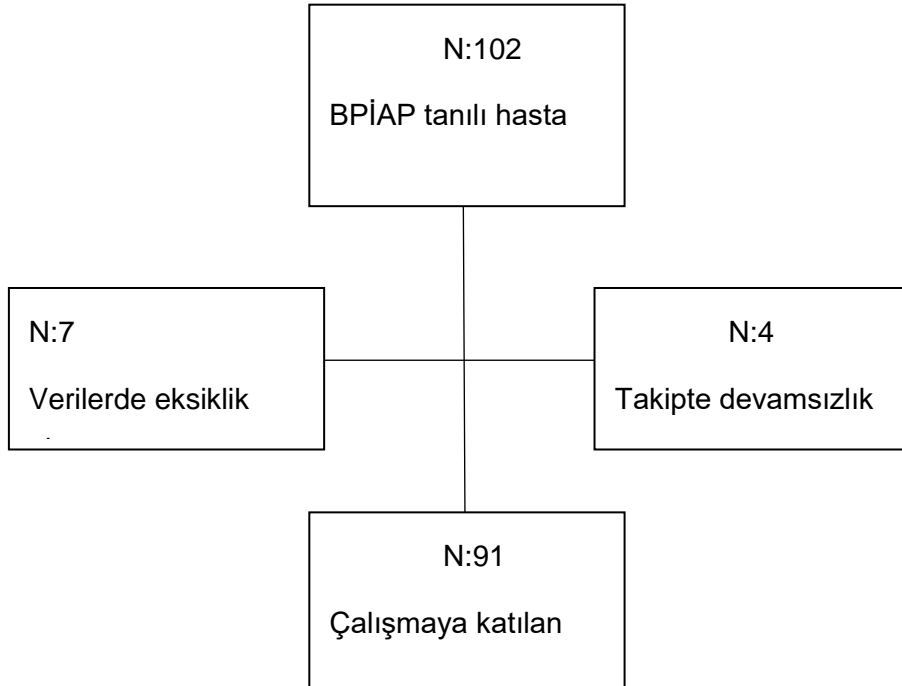
Çalışmada sürekli değişkenleri normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normallik testi sonucunda göre çalışmada sürekli değişkenler normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda ortalama  $\pm$  standart sapama, normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda ise medyan(minimum: maksimum) değerleriyle ifade edildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve ilgili yüzde değerleriyle ifade raporlandı. Çalışma grupları arasında sürekli değişkenlerin iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarında normal dağılıma uygunluk gözlenmesi durumunda bağımsız çift örneklem t-testi, değişkenlerin normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç grup arasında yapılan karşılaştırmalarda ise normal dağılıma uygunluk sağlanmaması durumunda Kruskal Wallis testi kullanılmış olup, test sonrasında genel anlamlılık elde edilmesi durumunda alt grup analizler Dunn-Bonferroni testi kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırmalarında ise ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare

testleri kullanıldı. Sürekli ve kesikli değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ile incelenmiş olup, Spearman korelasyon katsayısı hesaplandı. Proktokolit düzelme yaşının 12 ayın üzerinde gözlenme ve izlemde ek alerjik hastalık gelişimi üzerinde etkili olduğu düşünölen risk faktörlerinin araştırılması amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata oranı %5 olarak kabul edildi.



## BULGULAR

Çalışma Haziran 2015 – Haziran 2020 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği bünyesinde Çocuk Alerji Polikliniğine başvurmuş olan tüm hastalar taranarak toplam hasta sayısı 15513 kişi olarak görülmüştür. Besin alerjisi tanısı almış olan 531 hasta içinden kanlı dışkılama şikayeti olup BPIAP tanısı almış olan 102 hasta belirlenmiştir. Çalışmaya alınması karar verilen hastalardan yedi tanesi verilerinde eksiklik nedeniyle, dört tanesi takibe devam etmemesi nedeniyle çalışma dışında bırakıldı. BPIAP tanısı olan olguların hastanemize başvuran tüm besin alerjisi tanısı almış olan olgulara oranı %19.2 olarak saptanmıştır.



Şekil-4: Çalışmaya katılan hastaların belirlenmesi.

## I. Demografik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 91 hastanın 46'sı (%50,5) erkek, 45'i (%49,5) kız iken, hastaların doğum şekline göre 59'u (%64,8) normal spontan vajinal yol (NSVY), 32'si (%35,1) sezeryan (C/S) olduğu tespit edilmiştir. Çalışma grubunda prematüre doğum oranı 10 (%11) olup, çocukların %46,2'si ailenin ilk çocuğu idi (Tablo-10).

Şikayetlerin başlama yaşı gruplandırıldığında, ilk 1 ay içerisinde 24 (%26,3), 1-4 ay arasında 49 (%53,8), 4 aydan sonra şikayetleri başlayan hasta sayısı 18 (%19,9) idi. Çalışmaya alınan hastaların demografik bilgileri aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo-10.A).

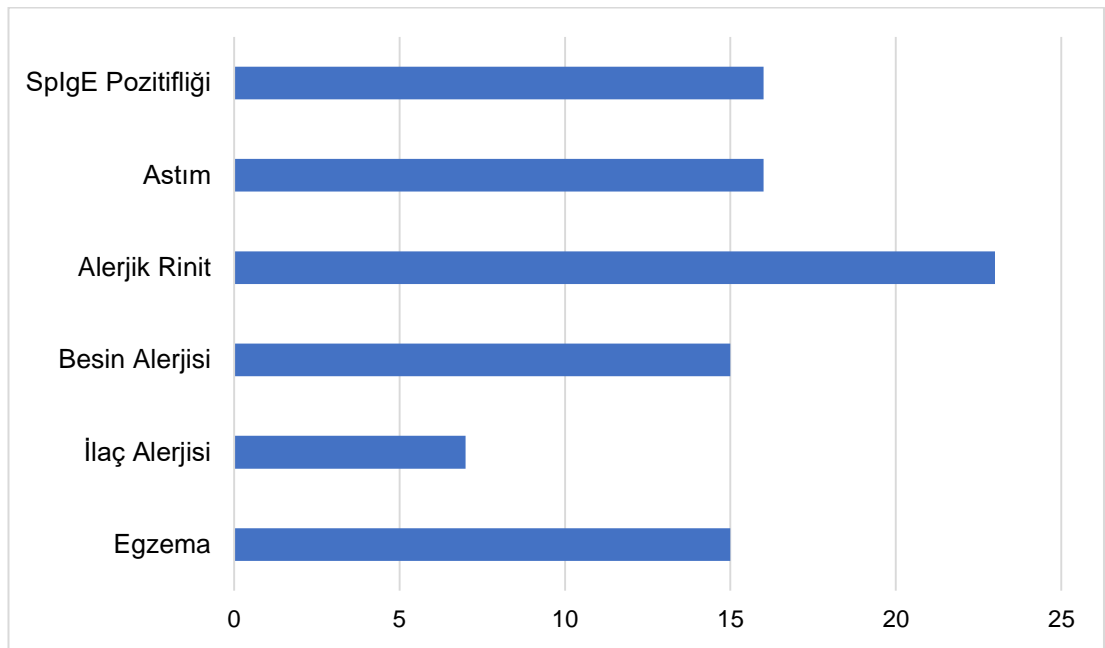
Tablo- 10.A: Demografik veriler-1.

Cinsiyet (K/E), (n=91)	45/46
Doğum Şekli, (n=91)	
• NVY	59(%64,8)
• C/S	32(%35,1)
Prematüre Doğum, (n=91)	10(%11)
Ailenin İlk Çocuğu Olma, (n=91)	42(%46,2)
Şikâyet Geliştiği Anda Beslenme Şekli, (n=91)	
• Anne Sütü	77(%84,6)
• Mix	14(%15,4)
Anne Sütü Alma Süresi (Ay), (n=88)	20(1:36)
Demir Desteği Alımı ve Sonrasında Oluşan Yan Etkiler, (n=91)	
• Kullananlar	71(%78)
• Kullanmayanlar	7(%7,7)
• Kullanıp yan etki gözlenenler	13(%14,3)
İlk 6 ayda antibiyotik Kullanımı, (n=91)	25(%27,5)
İzlemde Reflü Hastalığı Geliştiren Hastalar, (n=91)	4(%4,4)
Rotavirüs aşısı olma öyküsü ve aşı sonrası kanlı ishal	

gelişmesi, (n=91)	
• Aşı olan ve yan etkisi olmayanlar	30(%33)
• Aşı olmayanlar	51(%56)
• Aşı sonrası kanlı ishal	10(%11)
Anne Eğitim Durumu, (n=91)	
• Lise üstü	50(%54,9)
• Lise	31(%34,1)
• Lise altı	10(%11)
Baba Eğitim Durumu, (n=91)	
• Lise üstü	50(%54,9)
• Lise	34(%37,4)
• Lise altı	7(%7,7)
Antenatal Dönemde Annede Hastalık Öyküsü, (n=91)	28(%30,8)
Gebelikte Anne Yaşı (yıl), (n=91)	32,64±5,05
Gebelikte Annenin İlaç Kullanımı, (n=91)	
• Antibiyotik	4(%4,4)
• Levatiron	5(%5,5)
• Progesteron	6(%6,6)
• Yok	76(%83,5)
Ailede Barsak Hastalığı Öyküsü, (n=91)	3(%3,3)
Ailede İrritabl Barsak Hastalığı, (n=91)	2(%2,2)
Ailede Atopi Öyküsü, (n=91)	54(%59,3)
• Egzema	15(%16,5)
• İlaç Alerjisi	7(%7,7)
• Besin Alerjisi	15(%16,5)
• Alerjik Rinit	23(%25,3)
• Astım	16(%17,6)
• Sp Ig E Pozitifliği	16(%17,6)

Veriler ortalama ± standart sapma, medyan (minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

Çalışmaya alınan çocukların 3'ünde (%3,3) ailesinde barsak hastalığı öyküsü belirlenmiş olup, 2'sinin (%2,2) ise ailesinde irritabl bağırsak hastalığı vardı. Ailesinde atopi öyküsü olan hasta sayısı 54 (%59,3) idi. Çocukların %16,5'sinin ailesinde egzama, %7,7'sinin ailesinde ilaç alerjisi, %16,5'inin ailesinde besin alerjisi, %25,3'ünün ailesinde alerjik rinit, %17,6'sının ailesinde astım ve %17,6'sının ailesinde ise Sp Ig E pozitifliği saptandı (Şekil-5).



Şekil- 5: Aile öyküsünde alerjik hastalık dağılımı.

Hastalar şikâyetin geliştiği andaki beslenme şekline göre değerlendirildiğinde 77'sinin (%84,6) sadece anne sütü ile ve 14'ünün (%15,4) ise miks (anne sütü ve mama) olarak beslendiği saptandı. Hastalardan üçü anne sütü alamamış olup, hastaların anne sütü alma sürelerinin ortalaması  $18,78 \pm 7,0$  ay idi. Dağılım aralığı geniş olduğundan medyan değeri daha anlamlı olup 20 ay idi. Diğer demografik veriler aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo-10.B).

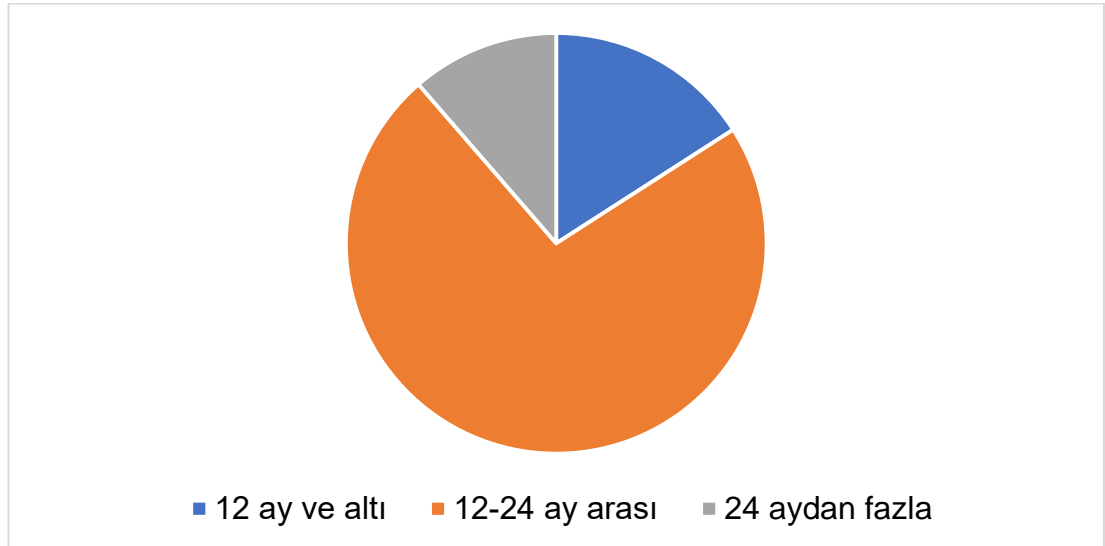
Tablo- 10.B: Demografik veriler-2.

Başvuru Şikayetleri, (n=91)	
• Kanlı Dışkılama	91(%100)
• Mukuslu Gaita	77(%84,6)
• İshal	38(%41,8)
• Besin Reddi	4(%4,4)
• Huzursuzluk/Kolik	12(%13,2)
• Kusma	12(%13,2)
• Tartı Alamama	3(%3,3)
Semptomların Başlama Zamanı (Gün), (n=91)	75(1:154)
Tanı Yaşı (Ay), (n=91)	4(0:10)
Semptom Gerileme Yaşı (gün), (n=91)	127(17:328)
Toplam diyet süresi (ay), (n=91)	10,34±3,45
Formül mama kullanım süresi (ay), (n=91)	10(1:48)
Proktokolit düzelme yaşı (ay), (n=91)	14(8:20)
Besin gruplarına göre diyet, (n=91)	
• Sadece süt	31(%34,1)
• Süt ve yumurta	25(%27,5)
• Dörtlü	30(%33)
• Altılı	5(%5,5)
Diyet Yapılırken Beslenme Şekli, (n=91)	
• Sadece Anne Sütü	64(%70,3)
• Mama	8(%8,8)
• Miks	19(%20,9)
Laboratuvar parametreleri	
• Eosinofili olan ( $10^9/L$ ), (n=86)	48(%55,8)
• Total Ig E yüksekliği (kIU/L), (n=87)	24(%27,6)
• DPT Pozitifliği, (n=91)	11(%12,1)
• Sp IgE pozitifliği, (n=91)	11(%12,1)
Tanı anında ek alerjik hastalık eşlik etmesi, (n=91)	29(%31,9)

İzlemde ek alerjik hastalık geliştiren hastalar, (n=91)	52(%57,1)
---	-----------

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, medyan (minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

Hastalar, anne sütü alım süresi 12 ay ve daha kısa süre, 12- 24 ay arası, 24 aydan fazla olmak üzere gruplandırıldığında, sırasıyla hastaların 14'ünün (%15,9) 12 aydan kısa süre anne sütü aldığı, 64'ünün (%72,7) 12-24 ay arasında, 10'unun (%11,4) ise 24 aydan uzun süre anne sütü aldığı saptanmıştır (Şekil-6).

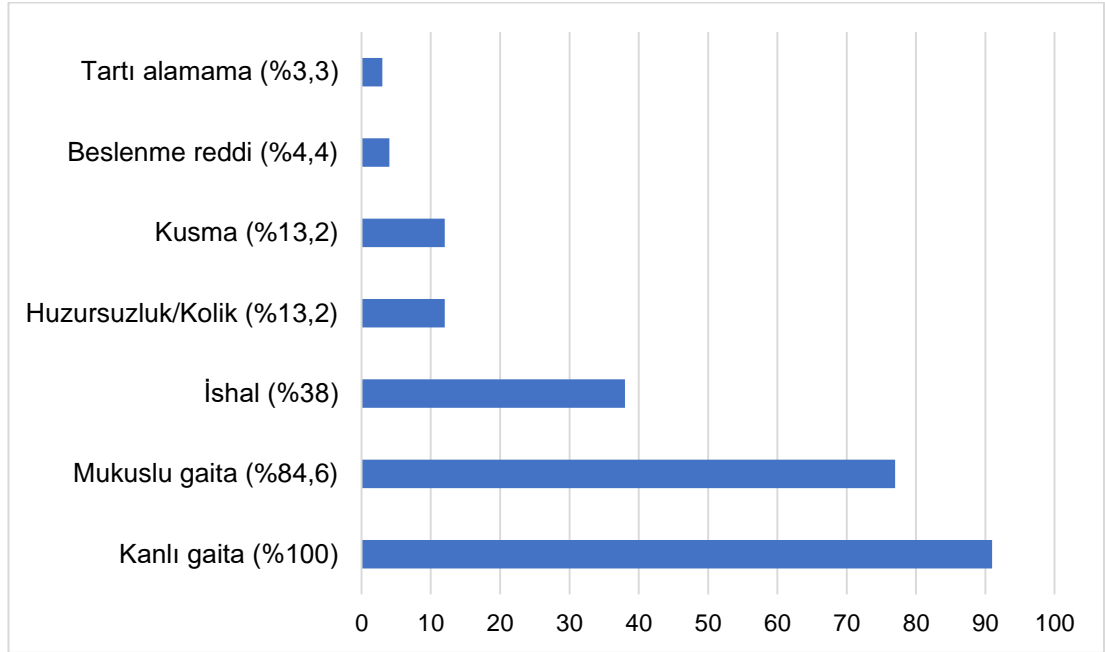


Şekil- 6: Anne sütünün toplam alım süresi.

## II. Hastaların Klinik Belirtileri ve Başvuru Şikayetleri

Hastaların başvuru anında belirti ve şikayetleri sorgulandığında tamamında kanlı dışkılama görülmüş olup, en sık eşlik eden şikayet mukuslu dışkılama 77(%84,6) olarak saptandı. Diğer belirtiler sırası ile ishal 38(%41,8), huzursuzluk/kolik 12(%13,2), kusma 12(%13,2), beslenme/emme reddi 4 (%4,4), tartı alamama 3(%3,3) hastada kaydedildi (Şekil-7).

Semptomların başlangıç zamanı medyan süresi 75 gün olup çocukların medyan tanı yaşı ise 4 ay idi.

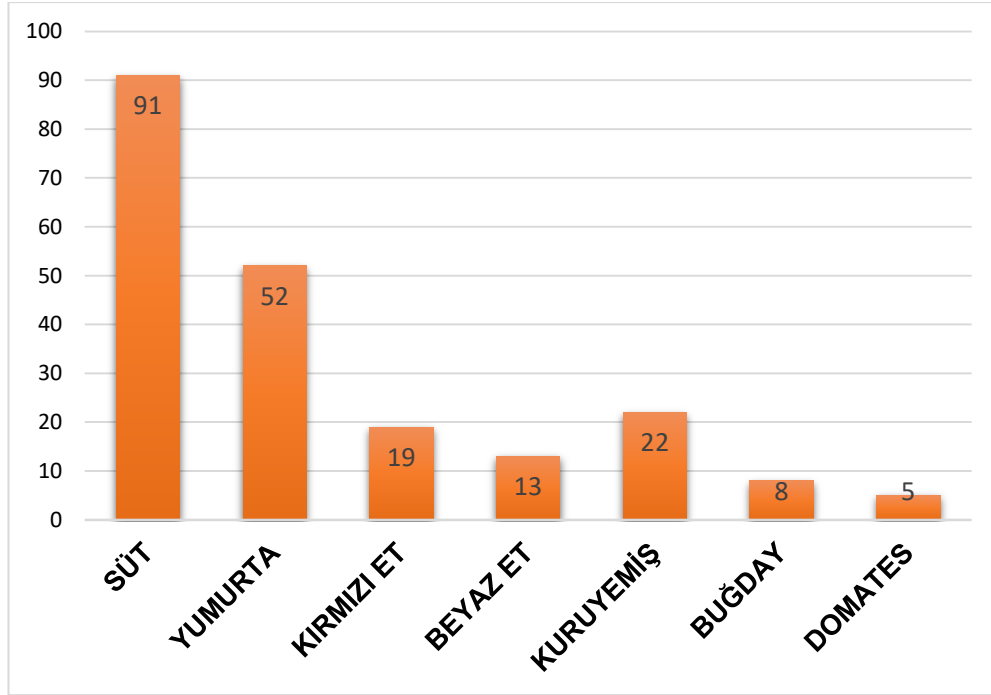


Şekil- 7:Başvuru şikayetlerinin dağılımı.

### III. Oral Provokasyon Testi, Eliminasyon Diyetleri, Yanıtları ve Besinlere Göre Prognoz

Hastanın ilk şikayet ve belirtilerin ağırlığına göre oral provokasyon testinin hastanede ya da evde yapılması planlandı. Bu bağlamda 6 hastaya hastanede oral provokasyon testi uygulandı. Besin alerjisinde en sık sorumlu tutulan alerjen inek sütü proteini olduğundan hastaların tamamında süt provokasyonu yapıldı. Açık yükleme olarak yapılan oral besin yükleme testi sonucu tüm hastalarda pozitif. Bu hastaların tamamında gastrointestinal sistem bulguları saptandı ve süt tüm hastalarda proktokolite neden olan besin olarak kabul edildi. Diyete başlandıktan sonra semptomları devam eden hastalarda eliminasyon sırasıyla süt, yumurta, dana eti, buğday, kuruyemiş olarak basamak basamak genişletildi. Proktokolite neden olduğu

düşünülerek, süt ve ürünleri 91 (%100), yumurta 52 (%57,1), kırmızı et 19 (%20,8), tavuk/ balık ve deniz ürünleri 13 (%14,2), kuruyemiş 22 (%24,1), buğday 7 (%8,7), domates 5 (%5,4) kişide elimine edilmiştir (Şekil-8). Hastaların 4'üne prik to prik testi uygulandı ve tamamında test negatif olarak sonuçlandı.

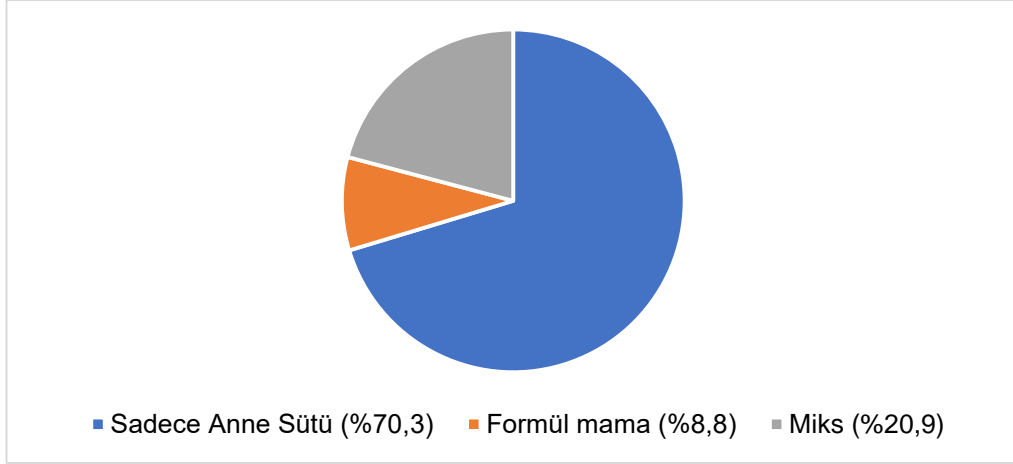


Şekil- 8: Diyetten çıkarılan besinler.

Diyet yapılan besin gruplarına göre incelendiğinde hastalardan 31'inin (%34,1) süt ve süt ürünlerine, 25'inin (%27,5) süt ve yumurtaya diyet yaptığı ve 30'unun (%33) dörtlü eliminasyon diyeti (süt, yumurta, soya, buğday), 5'inin (%5,5) altılı eliminasyon diyeti (süt, yumurta, buğday, kuruyemiş, soya, deniz ürünleri) yaptığı belirlendi. Ortalama diyet süresi ise 10,3 ay olarak hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen çocuklar diyet yapılan dönemde beslenme şekillerine göre gruplandırıldığında ise %70,3'ünün sadece anne sütü ile, %8,8'inin mama ile ve %20,9'unun mikst olarak beslendiği saptandı (Şekil-9).





Şekil- 9: Diyet yapılırken beslenme şekli.

#### IV. Besin Eliminasyonu Sonrası İlk Düzelen Bulgular

Hastalara besin eliminasyonu yapılması ile belirti ve bulguların düzelmesine kadar geçen süre kaydedilmiştir. İlk düzelen bulgular, yüzdeleri, diyet ile düzelmeye arasında geçen süre gün cinsinden kaydedilmiş olup geniş dağılım aralığına sahip olduğundan medyan değerleri üzerinden aşağıdaki tabloda incelenmiştir (Tablo-11).

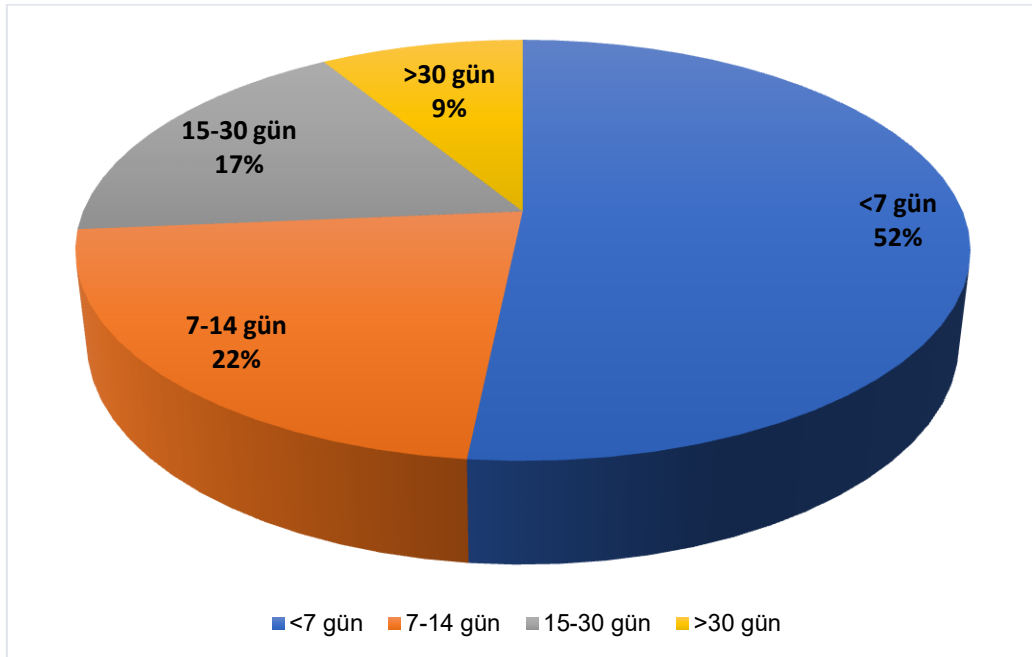
Tablo- 11: Hastaların ilk düzelen şikayetine göre düzelme zamanları.

İlk Düzelen Şikayet	Hasta sayısı (N:91)	Düzelme zamanı (gün) (medyan)
Kanlı dışkılama	75 (%82,5)	7 gün
Mukuslu gaita	3 (%3,3)	22 gün
Huzursuzluk/kolik	9 (%10,9)	7 gün

İshal	3 (%3,3)	12 gün
-------	----------	--------

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, medyan (minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

Hastaların gastrointestinal semptomlarının gerilemesi açısından 1-7 gün arası, 8-14 gün arası ve 15-30 gün ve 30 günden uzun olmak üzere gruplandırıldığında, çoğunlukta olan 47'sinin (%52) ilk 7 günde, 20'sinin (%22) 8-14 gün arası, 16'sının (%17) 15-30 gün içinde ve 8 hastanın (%9) 30 günden uzun sürede semptomlarının gerilediği ve eliminasyon diyetine yanıt verdikleri tespit edildi (Şekil-10). Önerilen diyetle 30 günden uzun süre yanıt alınamayan 8 (%8,8) hastanın özellikleri incelendi. Hastaların 2'si anne sütü ile beslenmekte olup, annenin diyetle uyum sağlamadığı görülmüştür. Geri kalan hastaların gözle görülür kanlı dışkılama gerilemesine rağmen huzursuzluk/kolik şikayetlerinin devam etmesi nedeniyle diyet yapılan ürünler genişletilmiş bu sebeple semptomların gerilemesi gecikmiştir ancak genişletilmiş diyet ile yanıt alınmıştır.



Şekil- 10: Hastaların semptom gerileme zamanına göre dağılımı.

Semptomlarda düzelme diyetle başladıktan ortalama  $15,9 \pm 17,3$  gün sonra görüldü. Hastaların semptom gerilediğinde yaşlarının medyan değeri ise 127 gün olarak saptandı.

## V. BPIAP Doğal Seyri ve Yıllara Göre Düzeltme Oranları

Çalışmaya dahil edilen hastaların proktolit bulguları düzeldikten sonra sorumlu besinlerin diyetle yeniden eklenmesi ile bulguların yinelenmemesi, hastalarda tam iyileşme sağlanması olarak kabul edildi. Hastaların sırası ile 35'inin (%38,4) ilk 1 yaş içinde, 56'sının (%61,6) 1 yaşından sonra hastalığa tamamen tolerans geliştirdiği görüldü (Tablo-12).

Tüm hastaların, ortalama düzeltme yaşı  $14 \pm 2,87$  ay olarak, medyan süresi ise 14 ay olarak saptandı.

Tablo- 12: BPIAP düzeltme seyri.

Düzelme yaşı	Hasta sayısı
İlk 1 yaş içinde düzeltme	35 (%38,4)
1-2 yaş arasında düzeltme	56 (%61,6)
	<b>Değer</b>
Tolerans gelişme zamanı (ay)	14 (8:20)

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, medyan (minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

## VI. Anne Sütü Almayan Hastalarda Aminoasit Bazlı Formül Mama Kullanımı ve Hastaların Uyumu

Anne sütü alamayan 6 aydan küçük bebekler veya ek besine geçiş sürecinde olan olgulara öncelikle yoğun hidrolize mama başlanması tercih edilmektedir. Eğer hastanın şikayetinde gerileme görülmediyse aminoasit bazlı mamaya geçilmiştir. Hastalardan 41(%85,4)'ine yoğun hidrolize mama, 7(%14,6)'sine aminoasit bazlı mama başlanmıştır. Gerek hastanede kontrol değerlendirmelerinde gerekse de anket çalışmasında hasta bakımından sorumlu kişilere/annelere, hastanın mama kullanımına uyumu sorgulandığında 29 (%60,4) hastanın mamayı istekli içtiği ancak 19 (%39,5) hastanın mamayı içmediği/reddettiği öğrenildi. Veriler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo-13). Ek olarak formül mama kullanımı ortalama  $12,5 \pm 9,8$  ay olduğu, medyan sürenin ise 10 ay olduğu görüldü.

Tablo- 13: Mama kullanımı ve hastaların uyumu.

<b>Mama kullanımı</b>	<b>Hasta sayısı (n:48)</b>
Yoğun hidrolize mama	41 (%85,5)
Aminoasit mama	7 (%14,5)
<b>Mama reddi</b>	
Var	19 (%39,6)
Yok	29 (%60,4)

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, medyan (minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

## **VII. Laboratuvar Tetkikleri ve Nutrisyonel Destek Kullanımı**

### **VII.A. Deri Prik Testi-Serum Spesifik IgE düzeyi ve Total IgE Düzeyleri**

Laboratuvar ölçümlerine göre incelendiğinde hastaların 87'sinde total IgE tetkiki yapıldığı ve 24(%27,6)'ünde total Ig E yüksekliği (>15kIU/L) belirlendi. Tüm hastalarda bakılan tetkiklerden DPT pozitifliği saptanan hasta oranı 11(%12,1) iken, çocukların yine 11(%12,1)'unda ise Sp Ig E pozitifliği saptandı.

Tolerans geliştiği kabul edilerek kısıtlama olmaksızın beslenmeye başlayan hastalar yeni gelişen şikayetleri kapsamında değerlendirilmek üzere telefon ile irtibata geçilerek poliklinik kontrolüne çağrıldı. Yeni semptomları olan hastaların, ailelerinin şüphelendiği besinler için alerji tetkikleri yineleni. BPIAP tanısı almadan önce spesifik IgE negatif olup sonradan pozitifleşen 3 kişi, DPT öncesinde negatifken sonradan pozitifleşen 3 kişi saptandı. Spesifik IgE ve/veya DPT pozitifleşen hastalara BPT uygulandı. Tam tersi şekilde BPIAP tanısı almadan önce spesifik Ig E pozitifken negatifleşen 10 kişi, DPT pozitifken negatifleşen 8 kişi saptandı.

### **VII.B. Hemogram**

Hemogram tetkiki 86(%94) hastada bakıldı. Dağılım aralığının genişliği nedeniyle verilerin medyan değerleri alındı (Tablo-14). Hastalarda başvuru anında veya takiplerinde yaşa göre hemoglobin değerlerine göre anemi varlığı kaydedildi. Buna göre tüm hastaların sadece 5'inde (%5,4) anemi saptandı.

Tablo- 14: Hastaların hemogram bulgularına göre dağılımı.

Hb, g/dL, (n=86)	11,7 (7,4:18,5)
Lökosit sayısı, $10^3/\mu\text{L}$ , (n=86)	9665 (600:18420)
Nötrofil sayısı, $10^3/\mu\text{L}$ , (n=86)	2225 (640:7446)
Nötrofil yüzdesi, (n=86)	22,2 (9,1:53)
Eosinofil, (n=86)	395 (32:2200)
Eosinofil yüzdesi, (n=86)	3,8 (0,7:207)

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, medyan (minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

### VII.C. Demir ve D Vitamini Destek Preparat Kullanımına Göre Özellikler

Hastaların %7,7'sinin demir desteği kullanmadığı, %78'inin ise kullandığı belirlendi. Demir desteği kullanan hastaların %15,4'ünün ailelerinden alınan bilgiye göre kanlı dışkılama, kabızlık, huzurusuzluk ve kusma şikayetleri gelişmişti.

Demir ve vitamin D preparatı kullanan ve semptom geliştiren hastaların özellikleri ve prognoza etkisi (Tablo-15) özetlenmiştir. Hastalardan 23(%27,3)'ünün BPIAP semptomları demir preparatı başlandıktan sonra gelişmiştir.

Tablo- 15: Demir ve vitamin D kullanımı olan hastaların özellikleri.

Demir Kullanımı, (n:91)	84 (%92,3)
Demir Kullanımına Bağlı Yan Etki, (n:84)	13 (%15,4)
• Kanlı dışkılama, (n:13)	4 (%30,8)

• Kabızlık, (n:13)	4 (%30,8)
• Huzursuzluk, (n:13)	4 (%30,8)
• Kusma, (n:13)	1 (%7,6)
Vitamin D Kullanımı, (n:89)	%97,8
• Vitamin D Kullanımına Bağlı Yan Etki (n:89)	2 (%2,2)
• Mukuslu gaita, (n:2)	2 (%100)

### VIII. Verilerin Proktokolit Düzeltme Zamanı ile İlişkisi

#### VIII.A. Demografik Özelliklerin Proktokolit Düzeltme Yaşı ile Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özelliklerinin proktokolit düzeltme yaşı ile karşılaştırılmasına ait veriler Tablo-16.A, Tablo-16.B'de gösterilmektedir.

Tablo-16.A: Proktokolit düzeltme yaşı ile demografik özelliklerin karşılaştırılması-1.

	Proktokolit Düzeltme Yaşı (Ay)	p-değeri
Cinsiyet		
• Kız (n=45)	14(9:20)	0,707 <sup>a</sup>
• Erkek (n=46)	14(8:20)	
Doğum Şekli		
• NVY (n=59)	13(8:20)	0,035 <sup>a</sup>
• C/S (n=32)	15(10:20)	
Prematüre Doğum		

• Var (n=10)	15(14:20)	<b>0,015<sup>a</sup></b>
• Yok (n=81)	13(8:20)	
Ailenin İlk Çocuğu Olma		
• Evet (n=42)	15(11:20)	<b>0,004<sup>a</sup></b>
• Hayır (n=49)	12(8:20)	
Demir Desteği Alımı ve Sonrasında		
• Kullananlar (n=71)	13(8:20)	0,499 <sup>b</sup>
• Kullanmayanlar (n=7)	14(12:15)	
• Kullanıp yan etki gözlenenler	15(10:18)	
İlk 6 ayda antibiyotik Kullanımı		
• Var (n=25)	14(10:20)	0,670 <sup>a</sup>
• Yok (n=66)	14(8:20)	
İzlemde Reflü Hastalığı Geliştiren		
• Evet (n=4)	12(11:15)	0,260 <sup>a</sup>
• Hayır (n=95)	14(8:20)	

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Mann -Whitney U Testi, b: Kruskal Wallis Testi.

Hastaların cinsiyetine göre proktokolit düzelme yaşının anlamlı farklılık göstermediği belirlendi ( $p=0,707$ ). Buna karşın doğum şekline göre bakıldığında normal vajinal doğum (NVY) ile dünyaya gelen hastalarda proktokolit düzelme yaşı medyan süresi 13 ay iken, sezeryan ile doğanlardaysa 15 ay olup, sezeryan ile doğmuş olanların proktokolit düzelme yaşının anlamlı olarak daha geç olduğu görüldü ( $p=0,035$ ). Prematüre doğum öyküsü olan hastalarda proktokolit düzelme yaşının daha ileri olduğu saptandı ( $p=0,015$ ).

Hastanın ailenin ilk çocuğu olması halinde proktokolit düzelmesinin daha geç olduğu görüldü ( $p=0,004$ ).

Demir desteği kullanan, demir desteği kullanıp yan etki gözlenen hastalar ve demir desteği kullanmayanlar arasında proktokolit düzelme yaşı anlamlı farklılık göstermemekteydi ( $p=0,499$ ).



İlk 6 ayda antibiyotik kullandığı belirlenen ve antibiyotik kullanmayan hastalar arasında da proktokolit düzelme yaşı anlamlı farklılık göstermemekteydi (p=0,670). İzlemede reflü hastalığı gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında da proktokolit düzelme yaşına göre anlamlı fark yoktu (p=0,260).

Tablo- 16.B: Proktokolit düzelme yaşı ile demografik özelliklerin karşılaştırılması-2.

	<b>Proktokolit Düzelme Yaşı (Ay)</b>	<b>p-değeri</b>
Rotavirüs aşısı olma öyküsü ve aşı sonrası kanlı ishal gelişmesi		
• Aşı olan ve yan etkisi olmayanlar (n=30)	13(9:18)	0,454 <sup>b</sup>
• Aşı olmayanlar (n=51)	14(8:20)	
• Aşı sonrası kanlı ishal (n=10)	14(11:19)	
Anne Eğitim Durumu		
• Lise üstü (n=50)	14(9:20)	0,101 <sup>b</sup>
• Lise (n=31)	13(9:20)	
• Lise altı (n=10)	12(8:15)	
Baba Eğitim Durumu		
• Lise üstü (n=50)	14(9:20)	0,872 <sup>b</sup>
• Lise (n=34)	13(8:20)	
• Lise altı (n=7)	13(11:18)	
Antenatal Dönemde Annede Hastalık Öyküsü		
• Var (n=28)	15(9:20)	0,147 <sup>a</sup>
• Yok (n=63)	13(8:20)	
Gebelikte Anne Yaşı (yıl) (n=91)	$r_s = -0,07$	0,558
Gebelikte Annenin İlaç Kullanımı		
• Antibiyotik (n=4)	18,50(12:19)	0,051 <sup>b</sup>
• Levatiron (n=5)	13(11:16)	
• Progesteron (n=6)	16,50(12:20)	

• Yok (n=76)	13,50(8:20)	
Gebelikte Annenin İlaç Kullanımı		
• Var (n=15)	15(11:20)	0,051 <sup>a</sup>
• Yok (n=76)	13,50(8:20)	
Ailede Atopi Öyküsü		
• Var (n=54)	14(9:19)	0,763 <sup>a</sup>
• Yok (n=37)	13(8:20)	
Ailede Egzama Öyküsü		
• Var (n=15)	12(9:18)	<b>0,004<sup>a</sup></b>
• Yok (n=76)	14(8:20)	
Ailede İlaç Alerjisi Öyküsü		
• Var (n=7)	15(10:18)	0,875 <sup>a</sup>
• Yok (n=84)	14(8:20)	
Ailede Besin Alerjisi Öyküsü		
• Var (n=15)	12(9:18)	<b>0,019<sup>a</sup></b>
• Yok (n=76)	14(8:20)	
Ailede Alerjik Rinit Öyküsü		
• Var (n=23)	16(9:19)	0,200 <sup>a</sup>
• Yok (n=68)	13(8:20)	
Ailede Astım Öyküsü		
• Var (n=16)	13,50(10:18)	0,484 <sup>a</sup>
• Yok (n=75)	14(8:20)	
Ailede Sp Ig E Pozitifliği		
• Var (n=16)	14(11:18)	0,678 <sup>a</sup>
• Yok (n=75)	14(8:20)	
Başvuruda Mukuslu Gaita Şikâyeti		
• Var (n=77)	14(8:20)	0,872 <sup>a</sup>
• Yok (n=14)	14(9:19)	
Başvuruda İshal Şikâyeti		
• Var (n=38)	14(10:20)	0,197 <sup>a</sup>
• Yok (n=53)	13(8:20)	
Başvuruda Besin Reddi Şikâyeti		

• Var (n=4)	15,50(15:20)	0,063 <sup>a</sup>
• Yok (n=87)	14(8:20)	
Başvuruda Huzursuzluk Şikâyeti		
• Var (n=12)	12(9:18)	0,878 <sup>a</sup>
• Yok (n=79)	14(8:20)	
Başvuruda Kusma Şikâyeti		
• Var (n=12)	14,50(9:18)	0,953 <sup>a</sup>
• Yok (n=79)	14(8:20)	

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Mann -Whitney U Testi, b: Kruskal Wallis Testi,  $r_s$ = Spearman Korelasyon Katsayısı.

Rotavirüs aşısı olan ve yan etki gözlenmeyen hastalar, rotavirüs aşısı olmayan ve aşı sonrası kanlı ishal şikayeti gelişen hastalar arasında da proktokolit düzelme yaşına göre anlamlı fark yoktu ( $p=0,454$ ).

Proktokolit düzelme yaşının anne ve babanın eğitim düzeyine göre, annenin yaşına göre ya da antenatal dönemde annede hastalık, ilaç kullanımı olmasına göre anlamlı farklılık göstermediği belirlendi (sırasıyla  $p=0,101$ ,  $p=0,872$ ,  $p=0,558$ ,  $p=0,147$ ,  $p=0,051$ ).

Ailesinde barsak hastalığı gözlenen (n=3) ve ailesinde irritabl barsak hastalığı gözlenen hastaların sayısı (n=2) istatistiksel analiz için yeterli olmamasından ötürü ailede barsak hastalığı gözlenme durumuna göre proktokolit düzelme yaşının karşılaştırılmasına ilişkin p-değeri raporlanamamıştır.

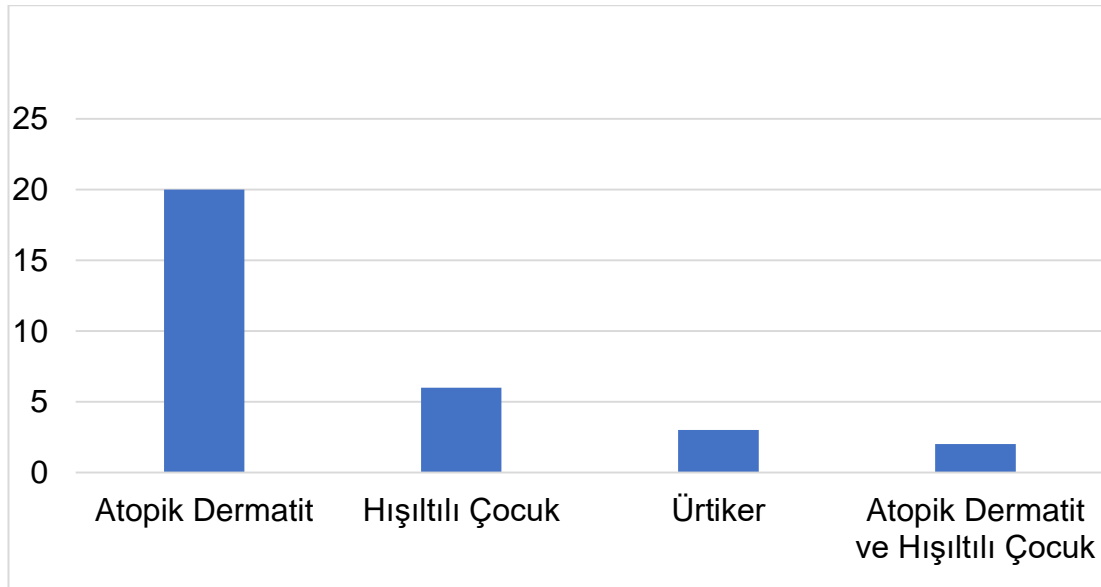
Ailesinde atopi öyküsü gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında proktokolit düzelme yaşına göre anlamlı fark yoktu ( $p=0,763$ ). Ailede atopi öyküsü varlığı alerjik hastalıklar alt gruplara ayrılarak incelendiğinde de sonuç benzerdi. Ancak ailede egzama öyküsü olan hastalarda proktokolit düzelme yaşının daha erken olduğu belirlenmiştir ( $p=0,004$ ).

Çalışmaya dahil edilen hastalar başvuru şikayetlerine göre ayrı ayrı proktokolit düzelme yaşıyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmediği saptandı.

Tanı anında ek alerjik hastalığı olan hastalar ile olmayanlar arasında ve izlemde ek alerjik hastalık olarak tekrarlayan şekilde hışıltılı ya da ürtiker geliştiren hastalar ile ek alerjik semptom görülmeyenler arasında da proktokolit düzelme yaşı anlamlı farklılık göstermemekteydi (sırasıyla  $p=0,250$ ,  $p=0,375$ ).

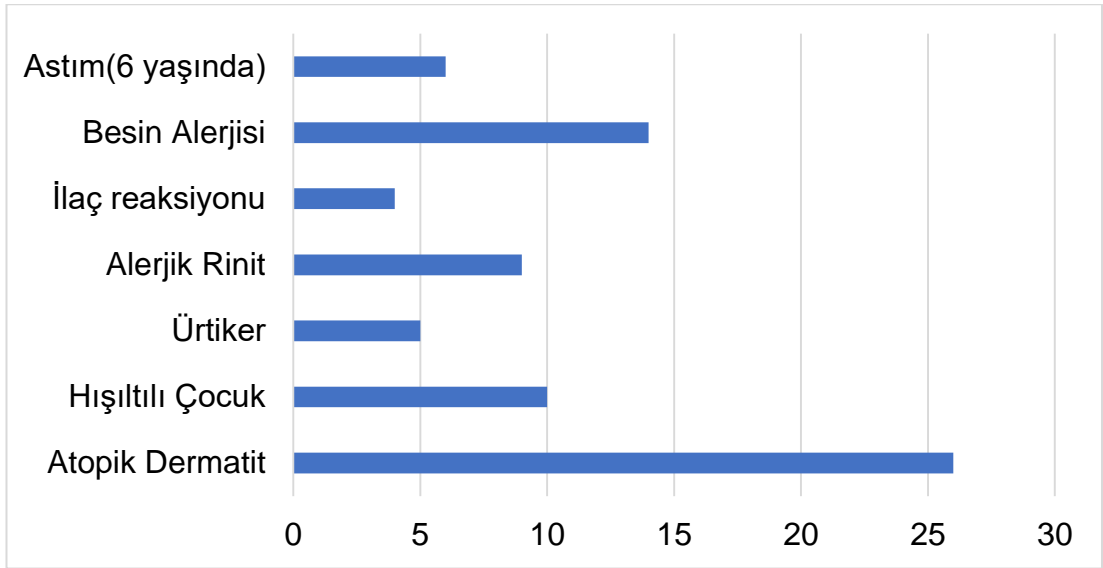
### VIII.B. Tanı Anında veya İzlemde Alerjik Hastalık Varlığı ve Proktokolit Düzelme Yaşı ile Karşılaştırılması

Hastaların 29(%31,9)'unda tanı anında ek alerjik hastalık varlığı saptandı. İzlemde doktor tanılı ek alerjik hastalık gelişen hasta oranı ise 52(%57,10) idi (Tablo-17). Tanı anında eşlik eden alerjik hastalıklar Şekil-11'de gösterilmiştir.



Şekil- 11: Tanı anında alerjik hastalığı olan hastaların dağılımı.

Hastalarda izlemde gelişen ek alerjik hastalıklar ayrıntılı olarak Şekil-12’de gösterilmektedir.



Şekil- 12: İzlemde alerjik hastalığı olan hastaların dağılımı.

Hastaların izlemde ek hastalık geliştirip geliştirmemesine göre proktokolit düzelme yaşı değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı saptandı ( $p=0,512$ ).

İzlemde ek alerjik hastalık geliştirenlerin proktokolit düzelme yaşı ile karşılaştırılmasına dair tüm veriler Tablo-17’de gösterilmiştir.

Tablo-17: İzlemde ek alerjik hastalık geliştirenlerin proktokolit düzelme yaşı ile karşılaştırılması.

	Proktokolit Düzelme Yaşı (Ay)	p-değeri
İzlemde ek alerjik hastalık geliştiren hastalar		
• Var (n=52)	13,50(9:19)	0,512 <sup>a</sup>
• Yok (n=39)	14(8:20)	
İzlemde Hışıltı Geliştiren Hastalar		
• Var (n=10)	12,50(11:16)	0,171 <sup>a</sup>

• Yok (n=81)	14(8:20)	
İzlemde Atopik Dermatit Geliştiren Hastalar		
• Var (n=26)	13(9:19)	0,242 <sup>a</sup>
• Yok (n=65)	14(8:20)	
İzlemde Alerjik Rinit Geliştiren Hastalar		
• Var (n=9)	13(10:19)	0,758 <sup>a</sup>
• Yok (n=82)	14(8:20)	
İzlemde İlaç Reaksiyonu Geliştiren Hastalar		
• Var (n=4)	10,50(9:12)	<b>0,004<sup>a</sup></b>
• Yok (n=87)	14(8:20)	
İzlemde Ürtiker Geliştiren Hastalar		
• Var (n=5)	13(11:18)	0,944 <sup>a</sup>
• Yok (n=86)	14(8:20)	
6 Yaşına Geldiğinde Astım Geliştiren Hastalar		
• Var (n=6)	13(11:18)	0,750 <sup>a</sup>
• Yok (n=12)	14,50(8:20)	
İzlemde Besin Alerjisi Geliştiren Hastalar		
• Var (n=16)	14(10:19)	0,875
• Yok (n=75)	14(8:20)	

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir. a: Mann -Whitney U Testi.

İzlemde anafilaksi gelişen hasta sayısının (n=2) istatistiksel analiz için yeterli olmamasından ötürü anafilaksi gelişen ve gelişmeyen çocuklar arasında proktokolit düzelme yaşının karşılaştırılmasına ait analiz bulguları raporlanamamıştır.

İzlemde gelişen hastalıklardan hışıltı, atopik dermatit, alerjik rinit, ürtiker, astım, besin alerjisi olanların, olmayan hastalara kıyasla proktokolit düzelme zamanı açısından anlamlı farklılık bulunmadı.

İzlemde dört hastada amoksisilin, klaritromisin, penisilin antibiyotiklerine karşı reaksiyon gözlemlendi. İlaç reaksiyonu gözlenen hastaların proktokolit düzelme yaşının daha düşük olduğu saptandı (p=0,004). İzlemde ilaç reaksiyonu gözlenen hastaların medyan proktokolit düzelme yaşı 10,5 ay iken ilaç reaksiyonu gözlenmeyen gruba ait proktokolit düzelme yaşı ise 14 aydır.

### VIII.C. Beslenme Şekli ve Diyet Özelliklerine Göre Tolerans Zamanı Karşılaştırılması

Hastaların eğer anne sütü ile besleniyorsa annesinin, ek besin alımında ise kendisinin diyet yapması durumunda benimsenen beslenme şekline göre sadece anne sütü ile beslenenler, mama ile beslenenler ve mikst (anne sütü + mama+ ek besin) beslenme olarak gruplandırıldı.

Hastaların tamamı süt diyeti yaptığından beslenme şekillerine göre sınıflandırıldığında sadece süte diyet yapanlar ve çoklu besin diyeti yapanlar olarak da incelendi.

Beslenme şekli ve diyet özelliklerine göre proktokolit düzelme yaşının karşılaştırılmasına dair tüm veriler Tablo-18'de özetlenmiştir.

Tablo-18: Beslenme şekli ve diyet özelliklerine göre proktokolit düzelme yaşının karşılaştırılması.

	<b>Proktokolit Düzelme Yaşı (Ay)</b>	<b>p-değeri</b>
Diyet Yapılırken Beslenme Şekli		
• Anne Sütü (n=64)	14(10:20)	0,348 <sup>b</sup>
• Mama (n=8)	14(9:19)	
• Mix (n=19)	13(8:18)	
Beslenme Şekline Göre; Sadece Süte Diyet Yapanlar (n=30)	14(9:20)	0,756 <sup>a</sup>
Çoklu Besine Diyet Yapanlar (n=61)	14(8:20)	
Besin Gruplarına Göre Diyet		

• Sadece Süt (n=31)		14(9:20)	0,656 <sup>b</sup>
• Süt ve Yumurta (n=25)		14(9:20)	
• Dörtlü (n=30)		13,50(8:18)	
• Altılı (n=5)		15(12:18)	
Toplam Diyet Süresi (n=91)	r <sub>s</sub>	0,73	<b>&lt;0,001</b>
Anne Sütü Alma Süresi (n=88)	r <sub>s</sub>	0,10	0,348
Formül Mama Kullanım Süresi (n=29)	r <sub>s</sub>	-0,15	0,449

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Mann -Whitney U Testi, b: Kruskal Wallis Testi,

r<sub>s</sub>: Spearman Korelasyon Katsayısı.

Diyet yapılırken benimsenen beslenme şekline göre gruplar arasında proktokolit düzelme yaşında anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,348). Aynı şekilde sadece süte diyet yapanlar ve çoklu besine diyet uygulayanlar arasında da proktokolit düzelme yaşında anlamlı farklılık görülmedi (p=0,756).

Besin gruplarına göre ise sadece süt, süt ve yumurta, dörtlü ve altılı besin diyeti olarak incelendi ve benzer olarak gruplar proktokolit düzelme yaşı ile anlamlı farklılık göstermemekteydi (p=0,656).

Anne sütü (r<sub>s</sub>=0,10; p=0,348) ve formül mama alım süresi (r<sub>s</sub>=-0,15; p=0,449) ile proktokolit düzelme yaşı arasında ise ilişki olmadığı belirlenirken toplam diyet süresi ile proktokolit düzelme yaşı arasında aynı yönde anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi (r<sub>s</sub>=0,73; p<0,001).

#### **VIII.D. Laboratuvar Parametrelerinin Tolerans Zamanı ile İlişkisi**

Laboratuvar parametreleri olarak eosinofil sayısı, Total IgE, DPT, Sp IgE bakıldı. Parametrelerin proktokolit düzelme yaşı ile karşılaştırılmasına dair veriler Tablo-19'da gösterilmiştir.



Tablo-19: Laboratuvar parametrelerinin proktokolit düzelme yaşı ile karşılaştırılması.

	<b>Proktokolit Düzelme Yaşı (Ay)</b>	<b>p-değeri</b>
Eosinofili olan ( $10^9/L$ )		
• Var (n=48)	14(9:20)	0,512 <sup>a</sup>
• Yok (n=38)	14(8:20)	
Total Ig E yüksekliği (kIU/L)		
• Var (n=24)	14,50(9:20)	0,097 <sup>a</sup>
• Yok (n=63)	13(8:20)	
DPT Pozitifliği		
• Var (n=11)	12(9:18)	0,606 <sup>a</sup>
• Yok (n=80)	14(9:20)	
Süt		
• Var (n=6)	15,50(9:18)	0,503 <sup>a</sup>
• Yok (n=85)	14(8:20)	
Yumurta		
• Var (n=6)	14(9:18)	0,910 <sup>a</sup>
• Yok (n=85)	14(8:20)	
Akar		
• Var (n=3)	12(11:18)	-
• Yok (n=88)	14(8:20)	
Süt ve Yumurta		
• Var (n=9)	15(9:18)	0,872 <sup>a</sup>
• Yok (n=82)	14(8:20)	
Sp IgE pozitifliği		
• Var (n=11)	14(9:20)	0,672 <sup>a</sup>
• Yok (n=80)	14(8:20)	
Sp IgE & Süt		
• Var (n=9)	14(9:20)	0,856 <sup>a</sup>
• Yok (n=82)	14(8:20)	
Sp IgE & Yumurta		
• Var (n=5)	12(9:19)	0,881 <sup>a</sup>

• Yok (n=86)	14(8:20)	
--------------	----------	--

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Mann -Whitney U Testi.

Eozinofili ( $\geq 400/\text{UI}$ ) ve total Ig E yüksekliği ( $>15 \text{ kIU/L}$ ) olan hastalar ile tetkikleri normal sonuçlanan hastalar arasında proktokolit düzelme yaşının anlamlı farklılık göstermediği saptandı ( $p=0,512$ ,  $p=0,097$ ).

DPT pozitifliği veya Sp IgE gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında da proktokolit düzelme yaşına göre anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0,606$ ,  $p=0,672$ ). BPIAP'tan en sık sorumlu tutulan besin olarak süt ve yumurta ayrı olarak ya da birlikte pozitiflik gösteren hastalarda da proktokolit düzelme yaşının anlamlı farklılık göstermediği görüldü.

#### **VIII.E. Hastaların Gelişimsel İzlemi ve Proktokolit Düzelme Yaşı ile Karşılaştırılması**

Vücut ağırlıkları, hastaların tanı anında ve sonraki kontrollerinde düzenli olarak ölçülmüştür. Çalışmamızda hastalığa tolerans geliştikten sonraki ölçümler ile tanı anındaki değerler kıyaslamalı olarak incelenmiştir. Vücut ağırlığı ölçümlerine göre, tanı anında hastaların 44' ünün (%48,3) 50 persentilin altında olduğu görülmüştür ve bu hastaların 2'sinin (%4,5) hastalığa tolerans geliştikten sonra persentil kaybı yaşadığı saptanmıştır. Aynı şekilde tanı anında hastaların 47'si (%51,6) 50 persentilin üzerindedir ve bu hastaların 19'unun (%40,4) hastalığa tolerans geliştikten sonra persentil kaybı yaşadığı görülmüştür. Persentil sınıflaması yapmadan vücut ağırlığı açısından bakıldığında; tolerans geliştikten sonra tanı anına göre persentil kaybı yaşayan 21(%9,8) dir.

Vücut ağırlığı ve boy ölçümleri, tanı anı ve tolerans geliştiği zamanki ölçümleri ve gelişimsel ölçümlerinin proktokolit düzelme yaşı ile karşılaştırılması aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo-20).

Tablo- 20: Hastaların gelişimsel izlemlerine göre proktokolit düzelme yaşının karşılaştırılması.

	<b>Proktokolit Düzelme Yaşı (Ay)</b>	<b>p-değeri</b>
Semptom Başlangıcında Kilo		
• <50P (n=44)	14(8:19)	0,199 <sup>a</sup>
• >50P (n=47)	13(9:20)	
Semptom Başlangıcında Boy		
• Var (n=49)	14(8:20)	0,124 <sup>a</sup>
• Yok (n=42)	12(9:20)	
Proktokolit Düzeldikten Sonra Kilo		
• <50P (n=38)	14(9:20)	0,664 <sup>a</sup>
• >50P (n=53)	14(8:20)	
Proktokolit Düzeldikten Sonra Boyu		
• <50P (n=40)	13(8:19)	0,597 <sup>a</sup>
• >50P (n=51)	14(9:20)	
Başlangıca Göre Persantil Kaybedenler		
• Persantil Kaybedenler (n=21)	14(9:20)	0,467 <sup>a</sup>
• Persantil Kaybetmeyenler (n=70)	13(8:20)	

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Mann -Whitney U Testi.

Semptom başlangıcında hastaların vücut ağırlığının ve boyunun ayrı ayrı incelenmesi üzerine 50 persantil üzerinde ve altında olmasının proktokolit düzelme yaşı ile anlamlı farklılık göstermediği belirlendi (sırasıyla  $p=0,199$  ve  $p=0,124$ ) Benzer şekilde proktokolit düzeldikten sonra hastaların vücut ağırlığı ve boyu kendi içinde 50 persantile göre kıyaslandığında proktokolit düzelme yaşının anlamlı farklılık göstermediği belirlendi (sırasıyla  $p=0,664$  ve  $p=0,957$ ). Sınıflaması yapılmaksızın başlangıca göre persantil kaybeden ve kaybetmeyen hastalar arasında da proktokolit düzelme yaşına göre anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0,467$ ).

### IX. Proktokolit Düzelme Yaşına Göre Hastaların Birbiri ile Karşılaştırılması

Hastalar proktokolit düzelme yaşı 12 ay ve altında olanlar ile 12 aydan daha fazla olanlar şeklinde iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı. Proktokolit düzelme yaşına göre hastaların birbiri ile karşılaştırılmasına dair tüm veriler Tablo-21.A ve Tablo-21.B'de özetlenmiştir.

Tablo-21.A: Proktokolit düzelme yaşına göre hastaların birbiri ile karşılaştırılması.

	Proktokolit Düzelme Yaşı (Ay)				p-değeri
	n	≤12 Ay	n	>12 Ay	
Semptomların Başlama Zamanı (Gün)	35	75(1:154)	36	69,50(2:152)	0,883 <sup>a</sup>
Tanı Yaşı (Ay)	35	3(0:9)	36	4(0:10)	0,106 <sup>a</sup>
Toplam Diyet Süresi (Ay)	35	8(3:11)	36	11,5(4:19)	0,150 <sup>a</sup>
Anne Sütü Alma Süresi (Ay)	35	18(1:36)	53	22(2:30)	<0,001 <sup>a</sup>
Formül Mama Kullanım Süresi (Ay)	11	11(4:48)	18	8(1:24)	0,173 <sup>a</sup>
Cinsiyet					

• Kız	35	18(%40)	56	27(%60)	0,765 <sup>c</sup>
• Erkek		17(%37)		29(%63)	
Doğum Şekli					
• NVY	35	27(%45,8)	56	32(%54,2)	0,052 <sup>c</sup>
• C/S		8(%25)		24(%75)	
Prematüre Doğum					
• Var	35	0	56	10(%100)	<b>0,006<sup>d</sup></b>
• Yok		35(%43,2)		46(%56,8)	
Şikâyet Geliştiği Anda Beslenme Şekli					
• Anne Sütü	35	30(%39)	56	47(%61)	0,818 <sup>c</sup>
• Mix		5(%35,7)		9(%64,3)	
Sadece Süte Diyet Yapanlar					
• Var	35	13(%43,3)	56	17(%56,7)	0,503 <sup>c</sup>
• Yok		22(%36,1)		39(%63,9)	
Çoklu Besine Diyet Yapanlar					
• Var	35	22(%36,1)	56	39(%63,9)	0,503 <sup>c</sup>
• Yok		13(%43,3)		17(%56,7)	
Postnatal 6 ay içinde antibiyotik kullanımı					
• Var	35	10(%40)	56	15(%60)	0,853 <sup>c</sup>
• Yok		25(%37,9)		41(%62,1)	
İzlemde reflü hastalığı geliştiren hastalar					
• Var	35	2(%50)	56	2(%50)	0,637 <sup>d</sup>
• Yok		33(%37,9)		54(%62,1)	
Rotavirüs aşısı olma öyküsü ve aşı sonrası kanlı ishal gelişmesi					
• Aşı olan ve yan etkisi olmayan	35	13(%43,3)	56	17(%56,7)	0,416 <sup>c</sup>
• Aşı Olmayan		20(%39,2)		31(%60,8)	
• Aşı sonrası kanlı ishal		2(%20)		8(%8)	
Ailede Atopi Öyküsü					
• Var	35	22(%40,7)	56	32(%59,3)	0,589 <sup>c</sup>

• Yok		13(%35,1)		24(%64,9)	
-------	--	-----------	--	-----------	--

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

a: Mann -Whitney U Testi, c: Ki-kare Testi, d: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi.

Anne sütü kullanma süresine göre ise gruplar arasında anlamlı farklılık belirlendi ( $p < 0,001$ ). Proktokolit düzelme yaşı 12 ay ve altında olan çocukların medyan anne sütü alma süresi 18 ay ve proktokolit düzelme yaşı 12 ay üzeri olan çocukların ise 22 ay olarak hesaplandı.

Hastaların 48 (%52,7)'ine diyet yapılırken mama kullanımı önerilmesine rağmen, içlerinden 27 (%56,2)'si mama kullanımına devam edebildi. Diyet sırasında formül mama kullanım süresinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği saptandı ( $p = 0,173$ ).

Prematüre doğan ve term doğum öyküsü olan hastalar arasında proktokolit düzelme yaşının anlamlı fark olduğu görüldü ( $p = 0,006$ ). Prematüre doğan 10 çocuğun tamamında proktokolit düzelme yaşının 12 ayın üzerinde olduğu belirlenirken, term doğum öyküsü olan hastaların %56,8'inin proktokolit düzelme yaşının 12 ayın üzerinde olduğu saptandı.

Ailesinde atopi öyküsü bulunan ve atopi öyküsü bulunmayan çocuklar arasında da proktokolit düzelme yaşının anlamlı farklılık göstermediği saptandı ( $p = 0,589$ ).

Semptomların başlama zamanı, tanı yaşı, toplam diyet süresi, cinsiyet, şikayet geliştiğindeki beslenme şekli, diyet yapılan besinler, antibiyotik maruziyeti, reflü hastalığı varlığı, rotavirüs aşısı varlığı parametreleri açısından da incelendi. Hiçbirinde proktokolit düzelme yaşı ile anlamlı fark bulunmadı.

Tablo- 21.B: Proktokolit düzelme yaşına göre hastaların birbiri ile karşılaştırılması-2.

	Proktokolit Düzelme Yaşı (Ay)				p-değeri
	n	≤12 Ay	n	>12 Ay	
İlk Şikâyette Mukuslu Gaita					
• Var	35	30(%39)	56	47(%61)	0,818 <sup>c</sup>
• Yok		5(%35,7)		9(%64,3)	
İlk Şikâyette İshal					
• Var	35	14(%36,8)	56	24(%63,2)	0,788 <sup>c</sup>
• Yok		21(%39,6)		32(%60,4)	
İlk Şikâyette Huzursuzluk					
• Var	35	5(%41,7)	56	7(%58,3)	>0,999 <sup>d</sup>
• Yok		30(%38)		49(%62)	
Eozinofili					
• Var	33	18(%37,5)	53	30(%62,5)	0,852 <sup>c</sup>
• Yok		15(%39,5)		23(%60,5)	
Total Ig E Yüksekliği					
• Var	33	5(%20,8)	54	19(%79,2)	<b>0,042<sup>c</sup></b>
• Yok		28(%44,4)		35(%55,6)	
DPT Pozitifliği					
• Var	35	6(%54,5)	56	5(%45,5)	0,324 <sup>d</sup>
• Yok		29(%36,3)		51(%63,7)	
SP Ig E Pozitifliği					
• Var	35	5(%45,5)	56	6(%54,5)	0,743 <sup>d</sup>
• Yok		30(%37,5)		50(%62,5)	
Tanı anında ek alerjik hastalık eşlik etmesi					
• Var	35	7(%24,1)	56	22(%75,9)	0,055 <sup>c</sup>
• Yok		28(%45,2)		34(%54,8)	
İzlemde atopik dermatit geliştiren hastalar					
• Var	35	12(%46,2)	56	14(%53,8)	0,340 <sup>c</sup>
• Yok		23(%35,4)		42(%64,6)	
6 yaşına geldiğinde astım geliştiren hastalar					
• Var	8	3(%50)	10	3(%50)	>0,999 <sup>d</sup>
• Yok		5(%41,7)		7(%58,3)	

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

c: Ki-kare Testi, d: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi.

Hastalar başvuru şikâyetleri açısından ayrı ayrı proktokolit düzelme yaşına göre değerlendirildiğinde hiçbir şikâyet tipinde anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0,05$ ).

Laboratuvar parametrelerine göre bakıldığında ise eozinofili varlığı, DPT pozitifliği ve SP Ig E pozitifliği gözlenenlerle ile gözlenmeyen çocuklar arasında proktokolit düzelme yaşına göre anlamlı farklılık saptanmadı. Total Ig E düzeyi yüksek olan hastaların, düzeyi normal olanlara göre proktokolite toleransının daha geç (12 aydan sonra) geliştiği görüldü.

Tanı anında ek alerjik hastalık varlığı ya da izlemde ek alerjik hastalık geliştirmenin proktokolite tolerans geliştirilme zamanı ile bağlantılı olmadığı görüldü (sırasıyla  $p=0,055$  ve  $p=0,340$ ).

#### **X. Tekli ve Çoklu Besin İlişkili BPIAP Olgularının Birbiriyle Karşılaştırılması**

Tek bir besine (süt ve ürünleri) alerjisi olan hastalar ile birden fazla besine (çoklu) alerjisi olan hastalar demografik ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılmıştır. Tekli ve çoklu besin diyeti yapan hastaların karşılaştırılmasına dair tüm veriler Tablo-22'de gösterilmiştir.

Tablo-22: Tekli ve çoklu besin diyeti yapan hastaların karşılaştırılması.

	<b>Besin Diyeti</b>				
	<b>n</b>	<b>Tekli</b>	<b>n</b>	<b>Çoklu</b>	<b>p-değeri</b>
Semptomların Başlama Zamanı (Gün)	30	58,50(1:150)	61	78(2:154)	0,142 <sup>a</sup>
Tanı Yaşı (Ay)	30	3(0:10)	61	4(0:10)	0,312 <sup>a</sup>
Toplam Diyet Süresi (Ay)	30	10,60±3,58	61	10,21±3,41	0,618 <sup>e</sup>
Anne Sütü Alma Süresi (Ay)	29	22(2:28)	59	20(1:36)	0,356 <sup>a</sup>
Formül Mama Kullanım Süresi (Ay)	12	10,50(1:24)	17	8(3:48)	0,744 <sup>a</sup>



Cinsiyet					
• Kız	30	18(%60)	61	27(%44,3)	0,158 <sup>c</sup>
• Erkek		12(%40)		34(%55,7)	
Doğum Şekli					
• NVY	30	15(%50)	61	44(%72,1)	<b>0,038<sup>c</sup></b>
• C/S		15(%50)		17(%27,9)	
Prematüre Doğum					
• Var	30	6(%20)	61	4(%6,6)	0,075 <sup>d</sup>
• Yok		24(%80)		57(%93,4)	
Postnatal 6 ay içinde antibiyotik kullanımı					
• Var	30	11(%36,7)	61	14(%23)	0,168 <sup>c</sup>
• Yok		19(%63,3)		47(%77)	
İzlemde reflü hastalığı geliştiren hastalar					
• Var	30	1(%3,3)	61	3(%4,9)	>0,999 <sup>d</sup>
• Yok		29(%96,7)		58(%95,1)	
Rotavirüs aşısı olma öyküsü ve aşı sonrası kanlı ishal gelişmesi					
• Aşı olan ve yan etkisi olmayan	30	11(%36,7)	61	19(%31,1)	0,260 <sup>c</sup>
• Aşı Olmayan		18(%60)		33(%54,1)	
• Aşı sonrası kanlı ishal		1(%3,3)		9(%14,8)	
Ailede Atopi Öyküsü					
• Var	30	13(%43,3)	61	41(%67,2)	<b>0,029<sup>c</sup></b>
• Yok		17(%56,7)		20(%32,8)	
İlk Şikâyette Mukuslu Gaita					
• Var	30	24(%80)	61	53(%86,9)	0,537 <sup>c</sup>
• Yok		6(%20)		8(%13,1)	
İlk Şikâyette İshal					
• Var	30	12(%40)	61	26(%42,6)	0,811 <sup>c</sup>
• Yok		18(%60)		35(%57,4)	
İlk Şikâyette Huzursuzluk					

• Var	30	3(%10)	61	9(%14,8)	0,744 <sup>d</sup>
• Yok		27(%90)		52(%85,2)	
Eozinofili					
• Var	29	14(%48,3)	57	34(%59,6)	0,315 <sup>c</sup>
• Yok		15(%51,7)		23(%40,4)	
Total Ig E Yüksekliği					
• Var	29	10(%34,5)	58	14(%24,1)	0,309 <sup>c</sup>
• Yok		19(%65,5)		44(%75,9)	
DPT Pozitifliği					
• Var	30	1(%3,3)	61	10(%16,4)	0,093 <sup>d</sup>
• Yok		29(%96,7)		51(%83,6)	
SP Ig E Pozitifliği					
• Var	30	3(%10)	61	8(%13,1)	>0,999 <sup>d</sup>
• Yok		27(%90)		53(%86,9)	
Tanı anında ek alerjik hastalık eşlik etmesi					
• Var	30	10(%33,3)	61	19(%31,1)	0,833 <sup>c</sup>
• Yok		20(%66,7)		42(%68,9)	
İzlemde atopik dermatit geliştiren hastalar					
• Var	30	11(%36,7)	61	15(%24,6)	0,231 <sup>c</sup>
• Yok		19(%63,3)		46(%75,4)	
6 yaşına geldiğinde astım geliştiren hastalar					
• Var	7	3(%42,9)	11	3(%27,3)	0,627 <sup>d</sup>
• Yok		4(%57,1)		8(%72,7)	

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

c: Ki-kare Testi, d: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi.

Semptom başlama zamanına göre tekli ve çoklu diyet yapan çocuklar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,142$ ). Toplam diyet süresi ya da anne sütü kullanma süresi ve formül mama kullanım süresi de de tekli ve çoklu diyet yapan hastalarda anlamlı farklılık göstermemekteydi (sırasıyla  $p=0,618$ ,  $p=0,256$  ve  $p=0,744$ ). Ancak tekli besin diyeti yapanların sezeryan

ile doğum oranı %50 iken, çoklu besin diyeti yapanlarda bu oran %27,9 düzeyinde idi ve anlamlı farklılık gözlenmekteydi ( $p=0,038$ ).

Tekli besin diyeti yapan çocuklarda ailesinde atopi öyküsü gözlenenlerin oranı %43,3 iken, çoklu besin diyeti yapan çocukların oluşturduğu grupta ise bu oran %67,2 düzeyinde olup, çoklu besine diyet yapanların ailesinde daha yüksek oranda atopi öyküsü saptandı.

Postnatal 6 ay içerisinde antibiyotik kullanımı, rotavirüs aşısı olma durumu ve reflü hastalığı varlığında tekli ve çoklu besine diyet yapmış olmanın anlamlı farklılık göstermediği saptandı ( $p>0,05$ ). Ayrıca gruplar ilk geliş şikayetlerine ve laboratuvar tetkiklerine göre anlamlı farklılık göstermemekteydi ( $p>0,05$ ).

Tanı anında ek alerjik hastalığı olan ya da izlemde atopik dermatit veya 6 yaşındayken astım geliştiren hastalarda tekli ve çoklu besin diyeti yapanlar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p=0,833$ ,  $p=0,231$  ve  $p=0,627$ ). Tolerans gelişimi açısından tekli besine ya da çoklu besine diyet yapılıyor olmasının arasında anlamlı bir farklılık görülmediği Tablo-18'de gösterilmiştir.

## **XI. Tanı Alma Zamanına Göre Hastaların Birbiriyle Karşılaştırılması**

Tanı alma yaşına göre hastalar 4 ay altında ve üstünde olanlar olarak iki grupta incelendi. Tanı alma zamanına göre hastaların karşılaştırılmasına dair tüm veriler Tablo-23.A ve Tablo-23.B'da gösterilmiştir.

Tablo-23.A: Tanı Alma Zamanına Göre Hastaların Karşılaştırılması.

	Tanı Yaşı				
	n	≤4 Ay	n	> 4 Ay	p-değeri
Semptomların Başlama	60	52,5(1:131)	31	120(10:154)	<0,001 <sup>a</sup>

Zamanı (Gün)					
Toplam Diyet Süresi (Ay)	60	11(5:19)	31	8(3:15)	<b>0,002<sup>a</sup></b>
Anne Sütü Alma Süresi (Ay)	59	20(1:36)	29	20(2:30)	0,996 <sup>a</sup>
Cinsiyet					
• Kız	60	32(%53,3)	31	13(%41,9)	0,303 <sup>c</sup>
• Erkek		28(%46,7)		18(%58,1)	
Doğum Şekli					
• NVY	60	40(%67,8)	31	19(%32,2)	0,611 <sup>c</sup>
• C/S		20(%62,5)		12(%37,5)	
Prematüre Doğum					
• Var	60	5(%50)	31	5(%50)	0,300 <sup>d</sup>
• Yok		55(%67,9)		26(%32,1)	
Sadece Süte Diyet Yapanlar					
• Var	60	20(%33,3)	31	10(%32,3)	0,918 <sup>c</sup>
• Yok		40(%66,7)		21(%67,7)	
Çoklu Besine Diyet Yapanlar					
• Var	60	40(%66,7)	31	21(%67,7)	0,918 <sup>c</sup>
• Yok		20(%33,3)		10(%32,3)	
Postnatal 6 ay içinde antibiyotik kullanımı					
• Var	60	18(%30)	31	7(%22,6)	0,452 <sup>c</sup>
• Yok		42(%70)		24(%77,4)	
İzlemde reflü hastalığı geliştiren hastalar					
• Var	60	4(%6,7)	31	0	0,295 <sup>d</sup>
• Yok		56(%93,3)		31(%100)	
Rotavirüs aşısı olma öyküsü ve aşı sonrası kanlı ishal gelişmesi					
• Aşı olan ve yan etkisi olmayan	30	19(%31,7)	61	11(%35,5)	0,605 <sup>c</sup>
• Aşı Olmayan		33(%55)		18(%58,1)	
• Aşı sonrası kanlı ishal		8(%13,3)		2(%6,5)	

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

c: Ki-kare Testi, d: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi.

Semptomları daha erken başlayan hastaların daha erken tanı aldığı belirlendi ( $p < 0,001$ ). Dört ay ve altında tanı alan hastalarda semptom başlama süresinin medyan değeri 52,5 gün iken, 4 ay üzerinde tanı alan hastalarda ise 120 gündü. Ayrıca daha erken tanı almış olan (<4ay) hastaların toplam diyet süresinin daha uzun olduğu (11 ay) belirlenmiştir ( $p = 0,002$ ).

Gruplar arasında toplam anne sütü alma süresi, cinsiyet dağılımı, doğum şekline ya da doğum zamanı göre anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p = 0,996$ ,  $p = 0,303$ ,  $p = 0,611$  ve  $p = 0,300$ ). Sadece süte diyet yapanlar ile çoklu besine diyet yapan hastalara bakıldığında tanı yaşı 4 ay ve altında olunması ile tanı yaşı 4 ay üzerinde olanlar arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p = 0,918$ ).

Tablo-23.B: Tanı alma zamanına göre hastaların karşılaştırılması-2.

Anne Eğitim Durumu	Tanı Yaşı				
	n	≤4 Ay	n	> 4 Ay	p-değeri
• Lise üstü	60	36(%60)	31	14(%45,2)	<b>0,037<sup>c</sup></b>
• Lise		21(%35)		10(%32,3)	
• Lise altı		3(%5)		7(%22,6)	
Baba Eğitim Durumu					
• Lise üstü	60	39(%65)	31	11(%35,5)	<b>0,018<sup>d</sup></b>
• Lise		18(%30)		16(%51,6)	
• Lise altı		3(%5)		4(%12,9)	
Ailede Atopi Öyküsü					
• Var	60	36(%60)	31	18(%58,1)	0,859 <sup>c</sup>
• Yok		24(%40)		13(%41,9)	
İlk Şikâyetle Mukuslu Gaita					
• Var	60	52(%86,7)	31	25(%80,6)	0,543 <sup>d</sup>
• Yok		8(%13,3)		6(%19,4)	
İlk Şikâyetle İshal					

• Var	60	22(%36,7)	31	16(%51,6)	0,171 <sup>c</sup>
• Yok		38(%63,3)		15(%48,4)	
İlk Şikâyet Huzursuzluk					
• Var	60	9(%15)	31	3(%9,7)	0,745 <sup>d</sup>
• Yok		51(%85)		28(%90,3)	
Eozinofili					
• Var	58	36(%62,1)	28	12(%42,9)	0,093 <sup>c</sup>
• Yok		22(%37,9)		16(%57,1)	
Total Ig E Yüksekliği					
• Var	58	19(%32,8)	29	5(%17,2)	0,127 <sup>c</sup>
• Yok		39(%67,2)		24(%82,8)	
DPT Pozitifliği					
• Var	60	8(%13,3)	31	3(%9,7)	0,743 <sup>d</sup>
• Yok		52(%86,7)		28(%90,3)	
SP Ig E Pozitifliği					
• Var	60	6(%10)	31	5(%16,1)	0,500 <sup>d</sup>
• Yok		54(%90)		26(%83,9)	
Tanı anında ek alerjik hastalık eşlik etmesi					
• Var	60	15(%25)	31	14(%45,2)	<b>0,050<sup>c</sup></b>
• Yok		45(%75)		17(%54,8)	
İzlemde atopik dermatit geliştiren hastalar					
• Var	60	17(%28,3)	31	9(%29)	0,944 <sup>c</sup>
• Yok		43(%71,7)		22(%71)	
6 yaşına geldiğinde astım geliştiren hastalar					
• Var	12	5(%41,7)	6	1(%16,7)	0,600 <sup>d</sup>
• Yok		7(%58,3)		5(%83,3)	
Proktokolit Düzleme Yaşı (Ay)					
• ≤ 12 Ay	60	27(%45)	31	8(%25,8)	0,074 <sup>c</sup>
• > 12 Ay		33(%55)		23(%74,2)	

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

c: Ki-kare Testi, d: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi.

Tanı alma yaşı grupları arasında anne eğitim düzeyine göre anlamlı farklılık olduğu belirlendi ( $p=0,037$ ). Gruplar arasında anlamlı farklılığı meydana getiren eğitim düzeyini belirlemeye yönelik olarak alt grup analizler yapılmıştır. Lise üzerinde ve lise düzeyinde eğitim seviyesine sahip anne sayısının tanı yaşına göre anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiş ( $p>0,05$ ), buna karşın lise altında (ilk ve ortaokul) eğitim seviyesine sahip annelerin çocuklarının daha geç tanı aldığı görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Tanı alma yaşı grupları arasında baba eğitim düzeyine göre de anlamlı farklılık olduğu belirlendi ( $p=0,018$ ). Gruplar arasında anlamlı farklılığı meydana getiren eğitim düzeyini belirlemeye yönelik olarak alt grup analizler yapılmıştır. Lise üzeri eğitim seviyesine sahip babaların çocuklarının daha erken (4 ay ve altında) tanı aldığı saptandı ( $p<0,05$ ). Ek olarak lise düzeyinde eğitim seviyesine sahip baba oranının ise tanı yaşı 4 ay üzerinde olan çocukların oluşturduğu grupta daha yüksek oranda olduğu saptandı ( $p<0,05$ ).

Ailede atopi öyküsü varlığına, ilk şikayet çeşidi, laboratuvar tetkiklerine (eozinofili, total Ig E düzeyi yüksekliği, DPT ve SP Ig E pozitifliği) göre gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).

Tanı anında ek alerjik hastalık görülme oranı tanı yaşı daha geç olan hastalarda (4 ayın üzerinde) %45,2 olarak bulundu ve anlamlı yüksekti ( $p=0,050$ ). Tanı alma zamanı gruplarında hastaların izlemde atopik dermatit geliştirmesi veya 6 yaşındayken astım geliştirmesi arasında anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0,944$  ve  $p=0,600$ ).

Tanı yaşı grupları arasında proktokolit düzelme yaşına göre de anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ( $p=0,074$ ).

## XII. Toleransın 12 Ayın Üzerinde Gözlenmesine Etki Eden Risk Faktörleri

Proktokolit düzelme yaşının 12 ayın üzerinde olmasına etki eden risk faktörlerini belirlemek amacı ile lojistik regresyon analizi yapıldı. Öncelikle demografik verilerden semptomların başlama zamanı, ilk şikayette mukuslu gaita bulunması, ilk şikayette huzursuzluk/kolik bulunması, DPT pozitifliği, SP Ig E pozitifliği, çoklu besine diyet yapılması, eozinofili varlığı, total Ig E yüksekliği ve ilk şikayet geliştiğinde anne sütü ile besleniyor olma, diyet yapılan dönemde formül mama ile beslenme başta olmak üzere tüm parametreler tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendi. Analizler sonucunda tanı yaşı, ailede egzama öyküsü varlığı, ailede besin alerjisinin bulunması, hastanın ailenin ilk çocuğu olma durumu, doğum şekli, rotavirüs aşısı olma öyküsü ve sonrasında kanlı ishal gelişmesi, tanı anında ek alerjik hastalık varlığı, DPT pozitifliği ve total Ig E yüksekliği değişkenlerinin **p<0,25** koşulunu sağladığı belirlendi ve ilgili değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde değişken seçim işlemi geriye doğru eleme yöntemi kullanılarak yapılmış olup final adımında model de yer alan değişkenlere ait bulgular Tablo-24'te sunulmuştur.

Tablo- 24: Proktokolit düzelme yaşının 12 ay üzerinde gözlenmesine etki eden risk faktörleri.

	Wald	p-değeri	OR	%95 (GA)	
				Alt	Üst
Doğum Şekli (C/S)	8,50	<b>0,004</b>	2,92	1,42	5,98
Total Ig E Yüksekliği (Var)	4,82	<b>0,028</b>	4,07	1,16	14,26
Tanı Anında Alerjik Hastalık (Var)	5,34	<b>0,021</b>	4,40	1,25	15,47
Ailede Egzama Öyküsü (Var)	5,24	<b>0,022</b>	0,19	0,05	0,79
Rotavirüs aşısı olanlar ve kanlı ishal gelişimi					



• Aşı olan ve yan etkisi olmayanlar	0,03	0,870	0,91	0,31	2,67
• Aşı sonrası kanlı ishal	5,26	<b>0,022</b>	19,41	1,54	244,66
Model Anlamlılığı: $\chi^2=30,89$ ; <b>p&lt;0,001</b>					
Hosmer and Lemeshow Testi: p=0,474					

OR: Odds ratio(odds oranı), GA: Güven aralığı,

**Referans Kategoriler:** Doğum şekli (**NVY**), Total Ig E yüksekliği (**Yok**), Tanı anında alerjik hastalık (**Yok**), Ailede egzama öyküsü (**Yok**), Rotavirüs aşısı olanlar ve kanlı ishal gelişimi (**Aşı olmayanlar**).

Çok değişkenli lojistik regresyonun final adımında elde edilen modelde yer alan değişkenlere ait tablo incelendiğinde final adımında elde edilen modelin anlamlı ( $p<0,001$ ) ve verinin seri ile uyumlu olduğu görüldü ( $p=0,474$ ). Doğum şeklinin sezeryan olmasının, NVY olmasına göre proktokolit düzelme yaşının 12 aydan sonra gelişmesine yönelik 2,92 kat geciktirmekte olduğu saptandı. Total IgE düzeyi yüksek olan hastalarda proktokolit düzelme yaşının 12 ay üzerinde gözlenme riskinin 4,07 kat daha fazla olduğu belirlendi. Ayrıca proktokolit toleransının 12 aydan sonra olmasını etkileyen diğer parametre ise tanı anında eşlik eden ek alerjik hastalık varlığı olduğu bulundu. Tanı anında ek alerjik hastalığı olan hastalar, ek alerjik hastalığı olmayanlara göre 4,4 kat daha geç (12. aydan sonra) tolerans geliştirmektedir. Ailesinde egzama öyküsü olan hastalarda ise proktokolit düzelme yaşının 12 aydan sonra görülme riskinin %81 düzeyinde azaldığı saptandı. Rotavirüs aşısı ardından yan etki geliştirmemenin proktokolit düzelme yaşı üzerinde etkili olmadığı belirlendi. Ancak rotavirüs aşısı sonrası kanlı ishal şikayeti gelişen hastaların proktokolit düzelmesinin 12 aydan sonra olma riski, rotavirüs aşısı yaptırmayan çocuklara göre 19,41 kat daha yüksek olarak belirlendi.

### **XIII. İzlemede ek alerjik hastalık gelişmesi üzerine etki eden risk faktörleri**

İzlemede ek alerjik hastalık gelişimi üzerinde etki eden risk faktörlerini belirlemek amacı ile lojistik regresyon analizi yapıldı. Öncelikle semptomların

başlama zamanı, tanı yaşı, ailede atopi öyküsü varlığı ve ayrı ayrı ailede egzama, ilaç reaksiyonu, alerjik rinit, astım, besin alerjisi, Sp Ig E pozitifliği, ailenin ilk çocuğunun olunması, postnatal 6 ay içerisinde antibiyotik kullanımı, doğum şekli, doğum zamanı, anne sütü alım süresi, rotavirüs aşısı olma öyküsü ve sonrasında kanlı ishal gelişmesi, tanı anında ek alerjik hastalık eşlik etmesi, ilk gelişen şikayet tipine göre mukuslu gaita, ishal veya huzursuzluk olması, DPT pozitifliği, SP Ig E pozitifliği, çoklu besine diyet yapılması, eozinofili varlığı, total Ig E yüksekliği ve şikayet geliştiği andaki beslenme şekli tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendi. Analizler sonucunda doğum şekli, hastanın ailenin ilk çocuğu olma durumu, ailede atopi öyküsü gözlenmesi, ailede egzama öyküsü gözlenmesi, ailede besin alerjisinin varlığı, hastada eozinofili varlığı, SP Ig E pozitifliği ve tanı anında ek alerjik hastalık eşlik etmesi değişkenlerinin **p<0,25** koşulunu sağladığı belirlendi ve ilgili değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde değişken seçim işlemi geriye doğru eleme yöntemi kullanılarak yapılmış olup final adımında modelde yer alan değişkenlere ait bulgular Tablo-25'te sunulmuştur.

Tablo-25: İzlemde ek alerjik hastalık gelişimi üzerine etki eden risk faktörleri.

	Wald	p-değeri	OR	%95 (GA)	
				Alt	Üst
Eozinofili (Var)	7,73	<b>0,005</b>	3,69	1,47	9,24
Sp Ig E pozitifliği (Var)	2,19	0,139	3,49	0,67	18,28
Model Anlamlılığı: $\chi^2=11,02$ ; <b>p=0,004</b>					
Hosmer and Lemeshow Testi: p=0,434					

OR: Odds ratio(odds oranı), GA: Güven aralığı,  
**Referans Kategoriler:** Eozinofili (**Yok**), Sp Ig E pozitifliği (**Yok**).

Çok değişkenli lojistik regresyonun final adımında elde edilen modelde yer alan değişkenlere ait tablo incelendiğinde final adımında elde edilen modelin anlamlı (p=0,004) ve veri seri ile uyumlu olduğu görüldü (p=0,434). Eozinofili gözlenen çocuklarda izlemde ek alerjik hastalık gelişme riskinin, eozinofili görülmeyen gruba göre 3,69 kat daha fazla oldu

belirlenirken, Sp IgE pozitifliğinin ise izlemde ek alerjik hastalık gelişimi üzerinde etkili olmadığı saptandı.

## TARTIŞMA

Kurumumuzda Çocuk Alerji Polikliniği'ne Haziran 2015-Haziran 2020 tarihleri arasında başvurmuş olan toplam hasta sayısı 15513 kişi olup, besin alerjisi tanısı almış olan 531(%3,4) hasta mevcuttur. Ebeveynlere sorulduğunda üçte birinden fazlası çocuklarında besine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirmekte ancak yaşamın ilk yılında bir hekim tarafından teşhis edilmiş besin alerjisi sıklığı %6-10 arasında değişmektedir (98). Çocuklarda besin alerjisi sıklığının araştırıldığı 2016 yılında yapılan bir meta-analizde (99) sonuç %3,9-%8 olarak bildirilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların BPIAP tanısının doğruluğunu güçlendirmek amacıyla hastaların tamamında kanlı dışkılama şikayetinin varlığı aranmıştır. Besin alerjisi ile izlenen 531 hasta içinden kanlı dışkılama şikayeti ile başvuran ve BPIAP tanısı alan 102(%19,2) hasta saptanmıştır. Martin ve ark.(71) tarafından yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada kanlı dışkılama şikayeti olan ve çocuk hekimi tarafından BPIAP tanısı alan hasta oranı %17(903 hastada 153 hasta) olarak bildirilmiştir ve bu sonuç çalışmamızla benzerdir. BPIAP prevalansı net olarak bilinmemekle birlikte; çalışmalarda (17, 100, 101) da prevalans %0,16-64 arasında değişmektedir.

Çalışmamızdaki cinsiyet dağılımı kız 45 (%49,5) ve erkek 46 (%50,5) olacak şekildeydi. Erkek cinsiyetin besin alerjisine yatkınlık yarattığı bilinmektedir (102). Ancak literatürde (103-107) BPIAP tanılı hastalar incelendiğinde çoğunluğun kız cinsiyette olduğu çalışmaların yanı sıra zıttını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Çalışmamızdaki hasta grubunda çocukların cinsiyetine göre proktokolit düzelme yaşının anlamlı farklılık göstermediği belirlendi ( $p=0,707$ ).

Perinatal dönemdeki bazı fizyolojik olmayan durumlar (örneğin sezaryen, uzun süreli hastanede yatış, mamayla beslenme, prematür doğum, perinatal antibiyotik maruziyeti) bağırsak mikrobiyotasının normal gelişimini

olumsuz etkileyerek *Lactobasillus* ve *Bifidobacterium* miktarlarının azalmasına ve *Clostridia* miktarının artmasına neden olabilir. Bu durum kısa ve uzun vadeli hastalıklarla ilişkilendirilen barsak disbiyozuna neden olabilir (108).

Bağırsak mikrobiyotası, bağışıklık sisteminin olgunlaşmasında ve tolerans gelişiminde önemli bir rol oynadığından disbiyozun besin alerjisinin oluşumuna da sebebiyet verdiği düşünülmektedir (109, 110). Bu sebepten çalışmamızda disbiyoz gelişmesine dair risk faktörleri olan sezeryan ile doğum 32 (%35,1), prematüre 10(%11), perinatal ya da postnatal ilk 6 ay antibiyotik maruziyeti olan 25(%27,5) hastalar BPIAP seyri açısından ayrıca incelenmiştir.

Literatür incelendiğinde; Papathoma ve ark. (111) tarafından 233'ü sezeryan ile doğan toplam 459 hastada yapılan prospektif bir çalışmada sezeryan ile doğum öyküsünün ilerleyen dönemde besin alerjisi gelişimine yatkınlık yarattığı bildirilmiştir. Hasta grubumuzda NVY ile dünyaya gelen hastalarda proktokolit düzelme yaşı medyan süresi 13 ay iken, sezeryan ile doğanlardaysa 15 ay olarak görüldü. Çalışmamızda literatürdeki bilgilerle benzer olarak sezeryanla doğmuş olan hastaların proktokolit düzelme yaşının daha geç olduğunun gösterilmesi ( $p=0,035$ ), sezeryan ile doğum öyküsü varlığının hastalarda besin alerjisine yatkınlık yarattığını destekler niteliktedir.

Yanı sıra İsveç'te Mitselou ve ark. (112) tarafından 1 milyonu aşkın hasta ile yapılan bir kohort çalışmasında sezaryenle doğumun besin alerjisi riskini arttırdığı ancak, preterm doğmuş olmanın besin alerjisi gelişme riskini azalttığı tespit edildi. Liem ve ark. (113) tarafından 592'si besin alerjisi tanılı 13980 çocuğun izlendiği, 1995-2002 yılları arasında yapılan çalışmada prematüritenin ve düşük doğum ağırlığının besin alerjisi gelişme riski ile ilişkili bulunmadığı bildirilmiştir. Burris ve ark. (114) 2020 yılında yaptıkları çalışmada, prematüre doğan bebeklerin besin alerjisine karşı duyarlı olduklarını saptamışlardır. Ancak prematüre doğumun risk faktörü olduğu ve besin alerjisi ile benzer klinik prezentasyona sahip hastalıklarla

kariştirilabileceğinin de göz önünde bulundurulması gerektiğini savunmaktadır (114). Çalışmamızda prematüre doğum öyküsü olan hastalarda proktokolit düzelme yaşının daha ileri olduğu saptandı ( $p=0,015$ ). Ek olarak, hasta grubumuzu proktokolit düzelme zamanı 12 ayın altında ve üstünde olanlar şeklinde ayırarak birbiri ile de kıyasladık. Varılan sonuçta preterm doğum öyküsü olan hastaların tamamının 12 aydan sonra tolerans geliştirdiği saptandı ( $p=0,006$ ). Preterm doğanların BPIAP'ye daha geç tolerans geliştirmekte olduğu sonucuna varıldı. Bu durum preterm doğumun disbiyozaya yatkınlık yaratmasından kaynaklanabilir. Literatürde halen preterm doğum öyküsü ile besin alerjisi ilişkisinin netlik kazanmaması nedeniyle çalışmamızın sonucu önem taşımaktadır.

Ailenin ilk çocuğu olunmasının atopiye yatkınlık yarattığı bilinmektedir (102). Martin ve ark. (71) tarafından ABD'de yapılan 153' BPIAP tanılı, toplam 903 hastanın incelendiği çok merkezli prospektif bir çalışmada toplam hasta sayısının %47'sinin ailenin ilk çocuğu olduğu bildirilmiştir. Ancak ailenin ilk çocuğu olunması, araştırmacılar tarafından BPIAP gelişiminde risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir. Ülkemizden şenocak ve ark. (115) yapmış olduğu çalışmada hasta grubunun %54,2'sinin ailenin ilk çocuğu olduğunu belirtmişlerdir ancak bu kriterin BPIAP gelişimine dair bir risk faktörü olarak incelemesi yapılmamıştır. Hasta grubumuzun 42(%46,2)'si ailesinin ilk çocuğuydu. Çalışmamızda ailenin ilk çocuğu olunması halinde proktokolit semptomlarında düzelmenin daha geç olduğu saptandı ( $p=0,004$ ). Okula giden kardeş varlığında, evdeki küçük çocukların toplum kökenli mikroorganizmalarla tanışmaları daha erken olmaktadır. Bu durum küçük kardeşlerin immün sisteminde Th1 yolağının baskın olmasına neden olarak, alerjik reaksiyonların küçüklerde daha az görülmesine sebebiyet veriyor olabilir. Ailenin ilk çocuğunun kardeşlerine göre atopiye daha yatkın olması, enfeksiyöz patojenlere az maruziyetinden ötürü Th2 yolağının daha baskın olmasıyla ilişkilendirilebilir. Literatürde BPIAP risk faktörü olarak ailenin ilk çocuğu olma kriterinin incelendiği az sayıda çalışma olduğu görüldü. Dolayısıyla çalışmamız bu konuda nc olma niteliği taşımaktadır.

BPIAP'de şikayetlerin başlangıç zamanının yaşamın ilk aylarında (iki ile sekizinci haftalarda) veya daha da erken (yaşamın ilk haftası) olduğuna dair çalışmalar (116-119) mevcuttur. Çetinkaya ve ark. (120) tarafından 204 hastada yapılan bir çalışmada semptom başlama zamanı medyan süresi 2 ay olarak bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların semptomlarının başlangıç zamanı ortalama  $2,11 \pm 1,55$  ay olarak bulunmuş olup, hastaların yaklaşık %44'ünde bulgular ilk iki ay içerisinde başlamıştır. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda semptomların başlama zamanını Erdem ve ark. (105)  $3,3 \pm 4,7$  ay olarak, Kaya ve ark. (106)  $1,7 \pm 1,32$  ay olarak bularak benzer sonuçlara ulaşmıştır. Literatür (105, 106, 117) incelendiğinde proktokolit ile ilişkili bulguların %40-100'ünün ilk altı ayda başladığına dair sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmamızda da hasta grubumuzun 24(%26,3)'ünde yenidoğan döneminde, %80,1'inde ilk 4 ay içerisinde yakınmalar başlamıştı. En geç 6 ay içerisinde hastalarımızın tamamında semptom gelişmişti. Şikayetlerin erken başlamasının nedenlerine dair bazı savlar mevcuttur ve dikkat çekenlerinden biri transplasental antijen geçişine sekonder intrauterin dönemde duyarlılığın başlamış olduğu düşüncesidir (119). Ancak prenatal ve postnatal dönemlerde besin kısıtlamasının hastalığın gelişimini önlediğine dair yeterli veri olmadığından annelere besin kısıtlaması önerilmemektedir (2, 121). Ayrıca yenidoğan döneminde immün sistemin matürasyonunun tamamlanmamış olması ve intestinal geçirgenliğin fazla olması nedeniyle immün sistemin besin duyarlılığı yönünde uyarılmasının, şikayetlerin erken başlamasına sebep olabileceği düşünülmektedir (122).

Şenocak ve ark. (115) tarafından yapılan çalışmada prematüre doğum öyküsü olanlarda BPIAP semptomlarının daha erken başladığı saptandı (115). Ancak çalışmamızda prematüre doğum öyküsü olan hastalar ile term doğan hastalar semptom başlangıç zamanı açısından karşılaştırıldığında iki grubun da medyan süresi 2 ay olarak görüldü, anlamlı farklılık gözlenmedi.

Kaya ve ark. (106) tarafından 2010-2013 yılları arasında yapılan bir çalışmada 50(%83,3) hastanın şikayetlerinin sadece anne sütü ile beslenmekteyken başladığı bildirilmiştir. Camargo ve ark. (104) tarafından

Brezilya'da yapılmış olan çalışmada ise şikayet anında hastaların beslenme şekilleri sadece anne sütü ile 32 (%73), yoğun hidrolize formüla mama ile 7(%16) ve inek sütü bazlı formüla mama ile 5(%11) şeklinde bulunmuştur. Literatürde (1, 16, 93, 103-105, 117, 123) yer alan çalışmalarda ilk şikayetler geliştiği sırada anne sütü ile beslenme oranının %49-100 arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda yakınmaları başladığında hasta grubumuzun 77(%84,6)'si anne sütü ile beslenmekte, 14(%15,4)'ü anne sütü yanında formül mama da kullanmaktaydı. Anne sütü kullanımı oranı açısından literatür ile benzerlik görüldü. Mama kullanan hastalarda, prematürite, sezeryan ile doğum ve antenatal/postnatal ilk 6 aylık süreçte antibiyotik alma oranı daha yüksek olarak görüldü. Ancak çalışmamızda antenatal/postnatal 6 aylık süreçte antibiyotiğe maruziyeti olan ve olmayan hastalar arasında proktokolit düzelme yaşı anlamlı farklılık göstermemekteydi ( $p=0,670$ ). Erken doğum nedeniyle hastane yatışı olan hastalarda anne sütü yetersizliği ya da anne sütüne ulaşmada gecikme olması nedeniyle mama başlanmış olabileceği ileri sürülebilir. Çalışma grubumuzda hastaların yakınmaları başladığında, mikst şekilde beslenenler (mama desteği de almış olan) ile sadece anne sütü almakta olanların proktokolit düzelme medyan süresi aynıydı. Başlangıçtaki beslenme şekli ile BPIAP hastalığının prognozu arasında anlamlı bir bağlantı görülemedi.

Çalışmamızda anne sütü alma medyan süresi 20 ay idi. Anne sütü alım süresine göre sınıflandırıldığında hastaların 14(%15,9)'ünün 12 aydan kısa süre anne sütü aldığı, 64(%72,7)'ünün 12-24 ay arasında, 10(%11,4)'ünün ise 24 aydan uzun süre anne sütü aldığı saptanmıştır. Anne sütü ( $r_s=0,10$ ;  $p=0,348$ ) alım süresinin proktokolit düzelme yaşı arasında ise ilişki olmadığı belirlendi. Ek olarak, hasta grubumuzu proktokolit düzelme zamanı 12 ayın altında ve üstünde olanlar şeklinde ayırarak birbiri ile kıyasladık. Varılan sonuçta proktokolit düzelme yaşı 12 ay ve altında olan çocukların medyan anne sütü alma süresi 18 ay ve proktokolit düzelme yaşı 12 ay üzeri olan çocukların ise 22 ay olarak hesaplandı. Dolayısıyla daha uzun süre anne sütü alımının geç tolerans gelişimi ile bağlantılı olduğu



saptandı ( $p < 0,001$ ). Literatürde anne sütü alım süresi ve prognoza etkisi açısından incelenmiş az sayıda yayın bulunmaktadır. Hong ve ark. (124) tarafından 970 bebekte yapılan çalışmada, anne sütü ile beslenmekte olan bebeklerin, anne sütü almayanlara göre besin alerjisi geliştirme açısından 1.5 kat riskli olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar bu yatkınlığın genetik polimorfizme (GG genotipi) bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (124). Çalışmamızda anne sütü alımı uzadıkça toleransın gecikmesine, ailelerin ek besine erken başlamaktan kaçınmaları sebep olmuş olabilir. The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) önerisi 17-26.haftalar arasında ek besinlerin başlatılmasıdır (125). Hatta balık yumurta gibi yüksek riskli alerjen besinlerle geç tanıştırılmanın alerjik hastalıklardan önlediğine dair yeterli kanıt bulunmadığı belirtilmektedir (125). Bu bağlamda ek besine erken başlanması ile BPIAP toleransında gecikmenin önüne geçilebileceği sonucuna varılabilir.

Besin alerjisi olan hastalarda demir eksikliği anemisi geliştiğini gösterir pek çok çalışma (126, 127) mevcuttur. Bu sebeple takipli olan hastalarda aneminin önlenmesinde tetikleyici besinin diyetten çıkarılması ve demir desteği uygulanması önerilmektedir (128, 129). Demir destek preparatlarının kullanımı sonrası kanlı dışkılama, karın ağrısı, huzursuzluk, bulantı, kabızlık benzeri şikayetler gelişebilmektedir. Çalışmamızda hasta grupları demir desteği alımı ve sonrasında oluşan yan etkilere göre incelendiğinde, hastaların %78' inin demir desteği kullandığı ve yan etki gözlenmediği, %14,3'ünde demir desteği kullanımından sonra yan etki gözlendiği ve %7,7'sinin ise demir desteği kullanmadığı belirlendi. Demir desteği kullanan, kullanmayan ya da yan etki geliştiren hastalarda proktokolit düzelme yaşı anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p=0,499$ ).

Ülkemizde besin alerjisinden en sık sorumlu tutulan inek sütü proteini diyetten çıkarıldığında, raşitizmin önlenmesi için hastaların günde 400 IU D vitamini alınması önerilir (130). Vitamin D eksikliği ile raşitizm gelişen olgular nadir de olsa görülebilmektedir (131, 132). Gelişen sağlık sistemleri ile hastaların koruyucu hekimlik kapsamında vitamin D desteği uygulanmasının

rutinde işliyor oluşundan, takip ettiğimiz hastalarımız içinde raşitizm semptomları görülen hiç hastamız olmamıştır.

Besin alerjisi gelişmesinde çevresel risk faktörden biri de hastaların doğduğu mevsimdir (102). Özellikle Kuzey Amerika ülkelerinde güneş ışığına az maruz kalan insanlarda besin ilişkili anafilaksi riskinin arttığı gösterilmiştir (133). Yanı sıra, D vitamini mast hücre aktivasyonunu ve IgE salınımını baskılar, barsak epiteli üzerinde koruyucudur ve bu sayede tolerans gelişimine katkıda bulunmaktadır. Dolayısıyla besin alerjenlerine karşı koruyucu olduğu bilinmektedir (134). Bu sebeple annenin gebelikte D vitamini kullanımı, güneş ışığına maruziyeti ve bebeğin doğduğu mevsim gibi faktörler besin alerjisi gelişimini etkileyebilmektedir. Bahsi geçen kriterlerin araştırıldığı bir çalışmada doğum mevsimi, annenin D vitamini alımı ya da ultraviyole maruziyeti ile besin alerjisi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (135).

Literatürde BPİAP prognozu ile doğum mevsimi arasında bağlantı araştırılan çalışma bulunmamıştır. Çalışmamızda hastaları doğum mevsimine göre sınıflandırdığımızda yaz ve ilkbahar aylarında doğan hasta oranı %55 olarak görüldü. Doğum mevsimi ile proktokolit düzelme zamanı medyan süreleri değerlendirildiğinde mevsimler arası anlamlı fark saptanmadı.

Besin alerjisi tanısında benzer şikayetlere sebebiyet veren diğer hastalıkların dışlanması gerekmektedir. Literatürde (136) reflü bulguları ile başvuran ve non-IgE aracılı besin alerjileri ile ilişkilendirilen hastalar mevcuttur. Aynı zamanda farmakolojik reflü tedavisine dirençli olan hastalarda besin alerjisi sıklığı yüksek belirlenmiştir (137, 138). Bu sebepten çalışmamızda reflü semptomları gelişen hastaları ayrıca değerlendirdik. Çalışmamızda reflü semptomu olan hasta sayısı 4(%4,4) olarak saptandı. İzlemde reflü hastalığı gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında da proktokolit düzelme yaşına göre anlamlı fark yoktu ( $p=0,260$ ).

Dünya çapında, bebeklerde ve küçük çocuklarda şiddetli akut gastroenteritin en yaygın nedeni olan rotavirüs, sağlık ve ekonomi alanında ciddi bir yük oluşturmaktadır. Rotavirüs aşısının ölüm ve hastane yatışını

belirgin ölçüde azaltması nedeniyle 100'den fazla ülkede aşı kullanılmaktadır (139). Yaşamın ilk yılında aşılana 216480 olgunun incelendiği bir meta analizde (140) aşının rotavirüse bağlı ishali %90'lara varan düzeyde azalttığı bildirilmiştir. Yan etki araştırılması amacıyla çalışmalar (139, 141, 142), 1998 yılında ilk rotavirüs aşısı uygulanması ile yapılmaya başlanmış ve invajinasyon, hematokezya, kusma gibi bazı yan etkiler geliştiği sonucuna varılmıştır. Bu sonuçların yanı sıra aşı sonrası hiç yan etki gözlenmediğini belirten çalışmalar da mevcuttur. Latin Amerika ve Finlandiya'da rotavirüs aşısı olan çocuklarda yürütülen geniş çaplı bir araştırmada (143) plaseboya kıyasla aşı sonrası yan etkilerde risk artışı gözlenmediği bildirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) kullanımını onaylamış olduğu rotavirüs aşılarının etkinlik ve güvenilirliklerinin incelendiği bir meta analizde de (140) aşya bağlı ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Aşının sağladığı faydalar göz önüne alındığında Dünya çapında genel görüş, aşının ihmal edilebilir riskleri olabileceği ancak aşılamanın devam etmesi gerektiği yönündedir (144). Rotavirüs aşısının uygulanması önerilen zaman dilimi ve yan etkileri ile BPIAP başvuru şikayetleri ve şikayetlerin başladığı zaman birlikte değerlendirilecek olursa, BPIAP hastalığını araştırırken aşı yan etkilerini de hesaba katmak gerekmektedir. Bu sebeple çalışmamızda hasta grubumuzu rotavirüs aşısı yapılmama durumuna göre değerlendirdik. Çalışmamızdaki hastaların 51(%56)'inin rotavirüs aşısı olmadığı, aşı olan 40 hasta içinde 30(%75)'unun aşı ardından yan etki tariflemeyi, 10(%25)'unda aşı sonrası kanlı ishal şikayeti ortaya çıktığı belirlendi. Rotavirüs aşısı olan ve yan etki gözlenmeyen hastalar, rotavirüs aşısı olmayan ve aşı sonrası kanlı ishal şikayeti gelişen hastalar arasında da proktokolit düzelme yaşına göre anlamlı fark görülmedi. (p=0,454).

Proktokolit düzelme yaşı ile karşılaştırıldığında anne ve babanın eğitim düzeyinin, annenin gebelik yaşının ya da antenatal dönemde hastalık, ilaç kullanımı olmasının anlamlı farklılık oluşturmadığı belirlendi (sırasıyla p=0,101, p=0,872, p=0,558, p=0,147, p=0,051).

Besin alerjisi olan hastalar ailede atopi varlığı açısından değerlendirildiğinde hastaların yaklaşık üçte birinde atopi öyküsünün olduğu,

literatürde (16, 93, 105, 118, 145) bu oranın %23-64 arasında değiştiği gözlenmiştir. Çalışma grubumuzda birinci derece yakınlıktaki aile bireylerinde alerjik hastalıklar sorgulanmış olup, ailesinde atopi öyküsü olan hasta sayısı 54(%59,3) idi ve literatürle benzerlik göstermekteydi. Hastaların %16,5'inin ailesinde egzama, %7,7'sinin ailesinde ilaç alerjisi, %16,5'inin ailesinde besin alerjisi, %25,3'ünün ailesinde alerjik rinit, %17,6'sının ailesinde astım ve %17,6'sının ailesinde ise Sp Ig E pozitifliği saptandı. Alerjik rinitin erişkinlerde en sık görülen alerjik hastalık olmasından dolayı oranın yüksek çıktığı düşünülebilir. Ülkemizden Erdem ve ark. (105) tarafından yapılan çalışmada ailede besin alerjisi görülme oranı %12 olarak bildirilmiştir. Besin alerjisi açısından çalışmamızda literatüre benzer oranlar bulduk. Soygeçmiş araştırmasında BPIAP varlığı sorgulandığında ailelerden net bilgiler elde edilememiştir. Bunun sebebi; hastalığın son yıllarda tanınabilir olması, ilk yaşlarda kendiliğinden sonlanması ve ileri yaşamda süregelen semptomlar içermemesi olabilir. Literatürde (105) nadiren de olsa ailede BPIAP tanısı olan bireyler saptanmış olup, hastalığın genetik açıdan kökenini araştırılması gerektiğini düşündürebilir.

Ailesinde atopi öyküsü gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında proktokolit düzelme yaşına göre anlamlı fark yoktu ( $p=0,763$ ). Ailede atopi öyküsü varlığı alerjik hastalıklar alt gruplara ayrılarak incelendiğinde de sonuç benzerdi. Ayrıca hasta grubumuzu proktokolit düzelme zamanı 12 ayın altında ve üstünde olanlar şeklinde sınıflandırarak birbiri ile de kıyasladığımızda, ailede atopi varlığının tolerans gelişim zamanı ile bağlantısı görülmedi ( $p=0,589$ ). Ancak ailede egzama öyküsü olan 15(%16,4) hastaların proktokolit düzelme yaşının, olmayanlara göre daha erken tolerans geliştirdiği belirlendi ( $p=0,004$ ). Egzema hayat kalitesini etkileyen ve kronik hastalık süreci olduğundan, ebeveynlerin çocukta gelişen bulgulara daha duyarlı olup daha erken doktora başvurmasına sebep olabilir. Erken tanı alan hastaların diyetle erken başlaması toleransın gecikmemesinde etkili olabilir. Ayrıca ailelerin bu konuda eğitilmiş ve bilinçli olmaları diyetle daha da uyumlu davranmalarını sağlayabilir. Çalışmamızda ailesinde egzama öyküsü olan hastaların semptom başlama yaşları benzerken tanı alma yaşı medyan

süresi 3 aydı, tüm çalışma grubunun tanı alma yaşı medyan süresine göre daha erkendi. Ulaşabildiğimiz kadarıyla literatürde ailenin atopi öyküsü ile BPİAP tolerans zamanı arasında bağlantının araştırıldığı çalışma bulunamamıştır. Bu nedenle çalışmamızın sonucu dikkat çekicidir.

BPİAP tanısına ait spesifik laboratuvar tetkiklerinin yetersiz olmasından ötürü, hastanın başvuru şikayetleri, şikayetlerinin ağırlığı ve gelişme zamanı gibi klinik özelliklerle diğer non-IgE aracılı besin alerjilerinden ayrılmaktadır. Bu sebeple hastaların ilk şikayetlerinin tanımlanması önem arz etmektedir. Çalışma grubunu oluştururken hastalarda kanlı dışkılama şikayetinin mutlak varlığına önem verilmiştir. Benzer şekilde hasta grubunun tümünde kanlı dışkılama yakınması aranılması pek çok çalışmada da (1, 16, 103, 105, 117) mevcuttur. Kanlı dışkılama ailelerin en çok endişelendiği bulgu olması nedeniyle en sık başvuru sebebi olabilir. Çalışmamızda kanlı dışkılamaya en sık eşlik eden bulgu ise gaitada mukus varlığıdır (%84,6). Ülkemizden Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde gerçekleştirilen ve BPİAP tanılı 37 hastayı kapsayan bir çalışmada da (103) mukuslu dışkılama %61,1 oranında bildirilmiştir. Literatürde (16, 118) %55-73 oranında mukusun kanlı dışkılamaya eşlik ettiğini gösterir araştırmalar da bulunmaktadır.

Hasta grubumuzda eşlik eden diğer şikayetler sıklık sırasıyla; ishal 38(%41,8), huzursuzluk/kolik 12(%13,2), kusma12(%13,2) olarak saptanmıştır. Arık Yılmaz ve ark.'nın (103) çalışmasında kanlı ve mukuslu dışkılamaya ishal (%43,2) ve karında distansiyonun (%16,7) eşlik ettiği bildirilmiştir. Birçok çalışmada (16, 103, 106, 117, 118) kanlı dışkılamaya eşlik eden diğer semptomlar içinde en sık ishal ve kusma gösterilmiştir. Çalışmamızda en sık başvuru şikayetleri kanlı dışkılama, mukuslu gaita, ishal olarak saptanmıştır. Bu bulguların yanı sıra besin reddi 4(%4,4) ve tartı alamama 4(%4,4) şikayetlerinin de BPİAP tanılı hastalarda normal bebeklere göre daha sık görüldüğü çalışmalar (71, 72) mevcuttur.

Çalışmamızda hastaların tanı alma zamanının medyan değeri 4 (0-10) ay, semptomların başladığı zamandan tanıya kadar geçen sürenin medyanı ise 1,27 ay olarak sonuçlanmıştır. Arık Yılmaz ve ark. (103) 'nın

2017'de yayınlanan çalışmasında da tanı alma zamanı ve semptomların başladığı zamandan tanıya kadar geçen sürenin medyan değerleri sırasıyla; 4,2 ve 2,1 ay olarak bildirilmiştir. Hasta grubumuzun %51,6'sı semptomların başlamasının ardından ilk ay içerisinde, %79,2'si ilk iki ay içerisinde tanı almaktayken, bu sürenin maksimum 6 aya kadar uzadığı görülmüştür ve literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hastalarımızı 4 aydan önce ve sonra tanı almalarına göre gruplandırarak karşılaştırma yaptık. Dört ay ve altında tanı alan hastalarda semptom başlama süresinin medyan değeri 52,5 gün iken, 4 ay üzerinde tanı alan hastalarda ise 120 gündü. Beklendiği üzere semptomları daha erken başlayan hastaların daha erken tanı aldığı belirlendi ( $p < 0,001$ ). Ayrıca daha erken tanı almış olan (<4ay) hastaların toplam diyet süresinin daha uzun olduğu (11 ay) görüldü ( $p = 0,002$ ).

Tanı alma zamanı ile toplam anne sütü alma süresine, cinsiyet dağılımına, doğum şekline ya da doğum zamanına göre anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p = 0,996$ ,  $p = 0,303$ ,  $p = 0,611$  ve  $p = 0,300$ ).

Sadece süte diyet yapanlar ile çoklu besine diyet yapan hastalar arasında tanı zamanı açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p = 0,918$  ve  $p = 0,918$ ).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda (146), besin alerjisi nedeniyle araştırılan okul öncesi çocuklarda anne eğitim düzeyinin yüksekliği ile alerjinin saptanma sıklığının doğru orantılı olduğu belirlenmiştir. Tanı alma yaşı grupları arasında ebeveyn eğitimleri açısından bakıldığında, lise altında (ilk ve ortaokul) eğitim seviyesine sahip annelerin çocuklarının daha geç tanı aldığı görüldü ( $p < 0,05$ ). Çalışmamızda da ebeveynlerin eğitim düzeyi arttıkça hastaların erken tanı aldığı gösterilmiştir.

Ailede atopi öyküsü varlığı, ilk şikayet tipi, laboratuvar tetkikleri tanı yaşına göre anlamlı farklılık göstermemekteydi ( $p > 0,05$ ).

Tanı yaşı daha geç (4 ayın üzerinde) olan hastalar (%45,2) ile tanı anında ek alerjik hastalığı olanlar kıyaslandığında anlamlı farklılık bulundu ( $p = 0,050$ ). Başka alerjik hastalık öyküsü olan hastaların BPIAP'ye bağlı

gelişen semptomlarının ailelerinin gözünden kaçması ya da semptomların mevcut hastalığa bağlanması nedeniyle aileler hastane başvurusuna gecikmiş olabilirler. Ayrıca bu durum klinisyenlerin takip ettikleri hastalarda yeni semptom gelişmesi halinde, farklı alerjik hastalıkların varlığının akla getirilmesi gerektiğine dikkat çekmektedir. Erken ya da geç tanı almanın hastaların ilerleyen süreçte gelişebilecek alerjik hastalıklara (atopik dermatit geliştirmesi veya 6 yaşındayken astım) dair ek risk oluşturmadığı görüldü ( $p=0,944$  ve  $p=0,600$ ). Literatürde BPIAP tanılı hastaların, tanı aldıkları zamana göre gruplandırılarak birbiri ile kıyaslandığı bir çalışma bulunamamıştır. Dolayısıyla çalışmamız bu konuda ilk olma niteliği taşımaktadır.

BPIAP tanılı hastaların emzirme süresi boyunca, annelerinin de hastalıktan sorumlu besinden kaçınması pek çok çalışmada (43, 147, 148) önerilmektedir. Çalışma grubumuzdaki hastaların eğer anne sütü ile besleniyorsa annesine, ek besin alımı varsa kendisine de kısıtlama diyeti yaptırıldı. Bebeklik döneminde kanlı dışkılamanın en önemli tetikleyicisinin inek sütü olduğu bildirilmektedir ve sıklığı %50-100 arasında değişmektedir (103, 105, 106, 145, 149). Bu sebepten literatürle (91, 103, 105, 106, 145) uyumlu olarak hastalarımızın tanı aldıktan sonra eliminasyon diyetine başlanırken ilk kısıtlanan besini inek sütü ve ürünleridir. Semptomlarında gerileme olmadığında diyet yapılan besin çeşidi arttırılarak, süt ve yumurta diyeti yapan 25(%27,5), dörtlü (süt, yumurta, soya, buğday) besin diyeti yapan 30(%33), altılı (süt, yumurta, soya, buğday, kuruyemiş, deniz ürünleri) besin diyeti yapan 5(%5,5) hasta olduğu saptanmıştır. Diyete bağlı olarak gelişebilecek beslenme eksikliği ile yaşam kalitesi arasında denge sağlayabilmek amacıyla daha az kısıtlayıcı şekilde başlanıp, yanıt alınamadıkça diyetle genişletme yapılması önerilmektedir (150). Çalışmamızdan farklı olarak, BPIAP tanılı 87 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada, diyetten çıkartılan besinlere bakıldığında sadece inek sütünü (%47) sırasıyla inek sütü ve soya (%40) ardından inek sütü, soya, yumurta (%13)'nin takip ettiği görülmektedir. Hatta Avrupa'nın bazı bölgelerinde ve ABD'de kahvaltıda yaygın olarak tüketilen yerfıstığının proktokolitten sorumlu

birincil besin olarak değerlendirildiği araştırmalar (151) da mevcuttur. Sorumlu besinlerin hastanın yaşadığı bölgeye ve besin tüketim alışkanlıklarına göre değişiklik göstermesi bu farklılığın temelini oluşturabilir. Zira ülkemizde yapılmış diğer çalışmalarda (73, 105, 106) da süt ve yumurtanın besin alerjisinden ilk sırada sorumlu tutulduğu bildirilmiştir. Ayrıca sadece süt, süt ve yumurta, dörtlü ve altılı besin diyeti yapan gruplar ile proktokolit düzelme yaşı ile anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0,656$ ).

İzlem süresince benimsenen beslenme şekline göre; sadece anne sütü ile beslenen hasta oranı %70,3, mama ile beslenenler %8,8 ve mikst (anne sütü + mama+ ek besin) beslenenler %20,9 olduğu görüldü ve gruplar arasında proktokolit düzelme yaşında anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p=0,348$ ).

Literatürde (77, 102, 147) sorumlu alerjenin anne sütü alan bebekte annenin diyetinden çıkarılmasından sonra semptomların 72-96 saatte, maksimum iki haftada dramatik yanıt verdiği bildirilmektedir. Çalışmamızda besin eliminasyonu yapılması ile bulguların düzelme medyan süresi 7 gün olarak belirlenmiştir. Bizim alışmamızda daha geç bulunmasının sebebi olarak semptom takibi yapılarak besin kısıtlamasına gidilmesi ve çoklu besine diyet yapması gereken hasta sayısının yüksek olması sayılabilir. Ayrıca annenin diyete başlamasına rağmen anne sütündeki alerjenlerin tamamen temizlenmesine kadar geçen süre, gecikmeye sebebiyet vermiş olabilir. Çalışmamızda kanlı dışkılama 75 hasta tarafından ilk düzelen bulgu olarak tariflendi ve bu hastaların düzelme medyan süresi 7 gün olarak bulundu. Mukuslu gaitayı ilk gerileyen şikayet olarak tarifleyen hastalar için düzelme süresi medyanı 22 gün idi. Mukuslu gaita şikayetinin gerilemesi diğer semptomlara göre uzun sürmektedir. Bu durum semptomların devam ettiği düşünülerek kısıtlanan besinler arttırılmasına sebebiyet verebileceğinden, mukuslu gaita varlığının hastalığın seyrinde kullanılması önerilmemektedir (152).

Çalışmamızda ortalama diyet yapılan süre 10,3 ay olarak bulundu. Literatürde genellikle şüpheli besin ile yeniden beslenmenin şikayetler geriledikten kısa bir süre sonra denenmesi önerilmesine rağmen, 1 yaş



civarında yapılmasını öneren çalışmalar (18, 71) da mevcuttur. Çalışmamızda toplam diyet süresi arttıkça proktokolit düzelme yaşının da geciktiği yönünde anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi ( $r_s=0,73$ ;  $p<0,001$ ).

Martin ve ark. (71) tarafından 153'ü BPİAP tanılı toplam 903 bebekte yapılan prospektif bir çalışmada semptomları gerilediğinde hastaların medyan yaşı 123 gün olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda semptomlar gerilediğinde hastaların yaşının medyan değeri ise 127 gün olarak saptandı. Literatür ile benzer olarak değerlendirildi.

Eliminasyon ile düzelme olmayan hastalara Amerikan Pediatri Akademisi'nin (153) önerisi önce yoğun hidrolize sonra aminoasit bazlı formüllerin başlanması şeklindedir. Benzer önerilerde bulunan pek çok çalışma (91, 145, 154, 155) da bulunmaktadır. Çalışmamızda benzer şekilde öncelikle 41(%85,5) hastada yoğun hidrolize mama kullanımı, 7(%14,5) hastada aminoasit bazlı mama kullanımı tercih edildi. Hastalardan 19 tanesi mama kullanımına devam edebildiği öğrenildi. Vanderhoof ve ark. (156) tarafından eşlik eden alerjik hastalıkları ve hidrolize mama kullanımı olan, ilk yaşı içindeki 30 hastada yoğun hidrolize yerine aminoasit bazlı mamanın kullanılması ile hastaların atopik dermatit ve gastrointestinal komplikasyonların önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (156). Çalışmamızda mama kullanımı ile ek alerjik hastalık gelişmesinde arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak ailelerin mama kullanımına çeşitli nedenlerle devam etmemesinden ötürü mama kullanan vaka sayısı az olup, net değerlendirme yapılamamıştır. Ayrıca mama kullanım süresi ( $r_s=-0,15$ ;  $p=0,449$ ) ile proktokolit düzelme yaşı arasında ise ilişki olmadığı belirlenmiştir.

BPİAP tanısı eliminasyon sonrası semptomların gerilemesi ve provokasyon sonrası yakınmaların tekrarlanmasına dayanmaktadır (2). Laboratuvar testleri ancak tanıyı destekler nitelikte kullanılmaktadır.

Total IgE yüksekliğinin BPİES gibi daha dramatik klinik özelliklere sahip olup daha geç tolerans gelişen besin alerjilerine eşlik ettiği bilinmektedir. Çetinkaya ve ark. (120) tarafından yapılan çalışmada BPİAP tanılı hastalarda IgE duyarlılığının tolerans zamanı üzerinde etkisiz olduğu

tespit edilmiştir. BPIAP ile total IgE yüksekliği arasında anlamlı ilişki içeren yayın bulunmamıştır. Çalışmamızda hastaların 87'sinde total IgE tetkiki yapıldığı ve 24(%27,6)'ünde total Ig E yüksekliği (>15kIU/L) belirlendi. Total IgE düzeyi yüksek olanlar ile negatif sonuçlanan hastalar proktokolit düzelme zamanı açısından karşılaştırıldığında p değeri anlamlı bulunmadı (p=0,097). Ancak hasta grubumuzu proktokolit düzelme zamanı 12 ayın altında ve üstünde olanlar şeklinde ayırarak birbiri ile de kıyasladığımızda varılan sonuçta, total IgE yüksekliği olan hastaların 19(%79,2)'unun 12 aydan sonra tolerans geliştirdiği, sadece 5(%20,8)'inin 12 aydan önce tolerans geliştirdiği görüldü. Total IgE yüksekliği olan hastaların daha geç tolerans geliştirdiği saptandı (p=0,042). Total IgE yüksekliği olan hastaların tamamında izlemde ek alerjik hastalık geliştiği saptandı. Ek alerjik hastalık gelişimine bağlı olarak da immün toleransının geciktiği düşünülebilir. Ayrıca tanı anında total IgE yüksekliği saptanan BPIAP hastalarında izlemde ek alerjik hastalık saptanması açısından çalışmamız ilk olma özelliği taşımaktadır.

Ayrıca hastalarımızın 11(%12,1)'inde Sp IgE pozitifliği gözlemlendi. BPIAP'den en sık sorumlu tutulan besin olarak süt ve yumurta ayrı ayrı olarak da incelendi. Ancak DPT'de ve spesifik IgE'de, süt ve yumurtaya ayrı ayrı olarak ya da birlikte pozitiflik gösteren hastalarda da proktokolit düzelme yaşının anlamlı farklılık göstermediği görüldü. Pozitiflik gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında da proktokolit düzelme yaşına göre anlamlı farklılık görülmedi (p=0,672).

Literatürde (16, 103, 117) proktokolitli olgularda deri prik testinde pozitiflik oranının %5-16,2 arasında olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda hastaların 11(%12,1)'inde pozitifliğin saptandığı ve literatür ile uyumlu olduğu görüldü. Tüm hastalara bakıldığında izlemde atopik dermatit gelişme oranı %25,3 olarak saptanmışken, deri prik testinde pozitiflik olan hastalarda bu oranın %54,5 olduğu görüldü. BPIAP tanılı hastalarda DPT pozitifliğinin, eşlik eden atopik dermatite bağlı olarak geliştiği düşünülebilir. Öte yandan tüm hastalarda ailede atopi öyküsü olanlar %59,3 olarak saptanmışken, deri prik testi pozitifliği olan hastalar içerisinde bu oran %72,7 olarak görüldü. DPT pozitifliği olan BPIAP tanılı olguların altta yatan diğer alerjik hastalıklara

yatkınlık açısından değerlendirilmesi önemlidir. DPT pozitifliği gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında proktokolit düzelme yaşına göre anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,606$ ).

BPİAP'ta tanıya spesifik bir test olmamakla birlikte periferik eozinofil sayısında yükseklik görülen çalışmalar (73, 106) mevcuttur. Molnar ve ark. (126) tarafından inek sütü alerjisi dışlanmış olan ve kolit ile takipli 31 hastada yapılan bir çalışmada kontrol grubuna göre eozinofil sayısının anlamlı olarak yüksek saptandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda eozinofil sayısı ortalaması  $463,70 \pm 340,15/UL$  bulundu. Eozinofili ( $\geq 400/UL$ ) olan ve olmayan hastalar arasında proktokolit düzelme yaşının anlamlı farklılık göstermediği saptandı ( $p=0,512$ ).

BPİAP tanılı hastalarda nadiren de olsa (%2,5-3) anemi bildirilmiştir (157). Literatürdeki çalışmalarda (72) hemoglobin düzeyi 11.1-11.5 arasında ölçülmüştür. Çalışmamızda ise medyan hemoglobin düzeyi 11,7 olarak saptanmıştır. Ayrıca hastaların %5,4'ünde anemi varlığı bulunmuştur. Ancak ülkemizde 6-17 aylık çocuklarda anemi araştırılması amacıyla yapılan çalışmada (138) anemi varlığı %6,7 olarak bildirilmiştir. Bu bilgiler ışığı altında hastalarımızda, BPİAP tanısından bağımsız olarak sağlıklı çocuklarda da görülebilecek düzeyde anemi saptandığı anlaşılmıştır.

Laboratuvar tetkiklerinden gaitada gizli kan bakılması demir eksikliği anemisi olan hastalarda önerilebilir ancak sağlıklı bireylerde dahi pozitiflik görülebildiğinden BPİAP tanı ya da izleminde yeri yoktur. BPİAP'de endoskopik değerlendirme yapılan hastalarda kolonda yoğun eozinofil infiltrasyonu saptandığından, intestinal inflamasyon belirteci olan kalprotektinin bakılmasının da hastalığın seyrinde kullanılması önerilmez (45).

BPİAP tanılı hastaların sağlıklı görünümde ve gelişim açısından normal olması, izlemlerinde büyüme geriliğinin gözlenmemesi beklenmektedir (2, 157). Brezilya'da yapılan çalışmalarda (104, 117) hastaların izleminde büyüme geriliği saptanmamıştır. Ancak 2013 yılında 214 hastada yapılan bir başka çalışmada (158) ise vücut kitle indeksi z skoru

üzerinden değerlendirilerek %12,9 hastada büyüme geriliği görülmüştür. Hasta grubumuzda vücut ağırlığı ya da boy persentili <3 olan yoktur. Vücut ağırlığı ölçümlerine göre, tanı anında hastaların 44' ünün (%48,3) 50 persentilin altında olduğu, tolerans geliştikten sonra 2'sinin (%4,5) persentil kaybı yaşadığı görülmüştür. Hastaların tanı anında 50 persentilin üzerinde olup tolerans geliştikten sonra persentil kaybı yaşayan ise 19 hasta mevcuttur. Persentil sınıflaması yapmadan bakıldığında; tanı anına göre persentil kaybı yaşayan 21(%9,8) hastadır. Bu farklılık hastaların ihtiyaçlarından daha uzun süre diyet yapmış olmaları açısından değerlendirme gerektirmektedir. Hastaların takip edilmesi gereken dönemde Covid-19 pandemisi dolayısıyla hastaneye başvurmamaları, dolayısıyla hasta takibinin sağlıklı şekilde yapılamamış olmasına da bağlanabilir. Aynı zamanda özellikle hekim kontrolüne başvurmamış olan hastalara, aileleri doktor tavsiyesi haricinde besin eliminasyonu yapmış olabilir. Çalışmamızda proktokolit düzelme zamanına göre karşılaştırma yapıldığında tanı anında ya da tolerans geliştikten sonra 50 persentilin altında yahut üstünde olunmasının anlamlı farklılığı görülmedi (sırasıyla p=0,199, p=0,124, p=0,664, p=0,957). Ayrıca tüm hastalarda persentil kaybeden ve kaybetmeyenler arasında proktokolit düzelme yaşına göre anlamlı farklılık görülmedi (p=0,467). Sonuçlarımıza göre uygun zamanda tanı alan ve etkin izlemi yapılabilen proktokolitli olguların gelişiminde gerileme olmayacağı fikrine varılmıştır.

BPIAP'nin yaşamın erken döneminde ortaya çıkan ve kendini sınırlayan iyi seyirli bir hastalık olmasına rağmen eş zamanlı ya da ilerleyen dönemde başka hastalıklara yatkınlık yaratıp yaratmayacağı merak konusu olmuştur. BPIAP ile ilgili ilk olguları sunan Lake ve ark. (91) tarafından yapılan on yıllık gözlemde hastaların hiçbirinde inflamatuvar bağırsak hastalığı ve/veya diğer gastrointestinal sistem hastalıklarının gelişmediği bildirilmiştir.

Çalışmamızda hastaların 29(%31,9)'u tanı aldığı ek alerjik hastalığa sahipti. Bu hastaların 20'sinde atopik dermatit bulguları mevcuttu. Tüm hastalar içinde tanı anında atopik dermatiti olanların oranı %22 olarak saptandı. Benzer şekilde Arvola ve ark. (16) tarafından BPIAP tanılı 30

hastada yapılan çalışmada %20 oranında atopik dermatit eşlik ettiği bildirilmiştir.

Proktokolit tanılı hastalarda izlemde de IgE aracılı alerjik hastalık gelişebilir. Çalışmamızda izlemde doktor tanılı ek alerjik hastalık gelişen hasta oranı 52(%57,1) idi ve alt gruplara göre ayrılarak bakıldığında atopik dermatit gelişme oranı %25,2 olarak sonuçlandı. Literatürde (16, 105, 159) izlemde atopik dermatitin %15-40 oranında geliştiğine dair veriler bildirilmektedir. Ek olarak; ilerleyen dönemde alerjik hastalık geliştiren hastaların, BPIAP'ye daha geç tolerans geliştirdiğine yönelik çalışmalar (16, 120) mevcuttur. Ancak çalışmamızda hastaların izlemde doktor tanılı yeni alerjik hastalık geliştirip geliştirmemesine göre proktokolit düzelme yaşında anlamlı farklılık olmadığı saptandı ( $p=0,512$ ). Diğer alerjik hastalıklar açısından sorgulandığında hışıltı varlığı hastaların 10(%19,3)'unda, alerjik rinit 9(%17,3)'unda, ürtiker 5(%5,5)'inde, besin alerjisi 16(%17,6)'sında görüldü. İzlem sürecinde 6 yaşına girmiş olan hastalar da astım açısından sorgulandığında 6(%6,6)'sında astım geliştiği saptandı. İzlemde gelişen alerjik hastalıklar ayrı olarak proktokolit düzelme zamanı ile kıyaslandığında anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla  $p=0,171$ ,  $p=0,758$ ,  $p=0,944$ ,  $p=0,750$  ve  $p=0,875$ )

İzlemde dört hastada amoksisilin, klaritromisin, penisilin antibiyotiklerine karşı reaksiyon gözlendi ve bu hastaların proktokolit düzelme yaşı medyan süresi 10,50 aydı. İlaç reaksiyonu gözlenmeyen gruba ait proktokolit düzelme yaşı medyan süresi ise 14 aydı. İlaç reaksiyonu gözlenen hastaların proktokolit düzelme yaşının daha düşük olduğu saptandı ( $p=0,004$ ). Ancak çalışmamızda ilaç reaksiyonu gözlenen hasta sayısının az olmasından dolayı yüksek sayıda katılımcısı olan çalışmalarda prognoz ile bağlantının değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Ulaşabildiğimiz kadarıyla literatürde, BPIAP tanılı hastaların izleminde yeni alerjik hastalıkların gelişmesine dair risk faktörlerini araştıran çalışma bulamadık. Çalışmamızda hastaların izleminde ek alerjik hastalık gelişimi üzerinde etki eden risk faktörlerini belirlemek amacı ile lojistik

regresyon analizi yapıldı. Eozinofili gözlenen çocuklarda izlemde ek alerjik hastalık gelişme riskinin, eozinofili görülmeyen gruba göre 3,69 kat daha fazla olduğu saptandı. Beklenenin aksine Sp Ig E pozitifliğinin ise izlemde ek alerjik hastalık gelişimi üzerinde etkili olmadığı görüldü ( $p=0,004$ ,  $p=0,434$ ). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde anlamlı sonuçlanmayan ancak tek değişkenli lojistik regresyon analizinde  $p<0,25$  koşulunu sağlayan kriterler; sezeryan ile doğum, ailenin ilk çocuğu olunması, ailede egzema veya besin alerjisi varlığı ve tanı anında ek alerjik hastalık eşlik etmesidir. Bu kriterlerinin izlemde alerjik hastalık gelişmesine dair risk faktörü olarak farklı çalışmalarda yeniden araştırılması uygun olacaktır. Aynı zamanda BPIAP tanılı hastalarda bu kriterlerin de varlığı sorgulanmalı, mevcudiyetine göre bu hastaların ileride alerjik hastalık geliştirme riski göz önünde bulundurulmalıdır.

BPIAP tanılı olguların prognozunun iyi olduğu, hastaların çoğunluğunun sorumlu besine 1-2 yaşına kadar tolerans geliştirdiği bildirilmekte (16, 91, 103, 104, 106, 160) olup, %50-80'inin 1 yaşında tolerans geliştirdiği hatta 2 yaşından sonra bu oranın %80-90 düzeyine yükseldiği belirtilmiştir (106, 117, 161). Şenocak ve ark. (115) tarafından yapılan çalışmada medyan tolerans gelişimi yaşı 12 ay olarak, Erdem ve ark. (105) tarafından yapılan çalışmada ise 14,7 ay olarak bildirilmiştir. Genel olarak bakıldığında literatürde (16, 71, 72, 103, 106, 117) proktokolit düzelme zamanı olarak 12-14 ay arasında bir süre belirtilmiştir. Çalışmamızda proktokolit düzelme zamanı medyan süresi 14 ay olarak saptandı. Bu sonuç literatürle uyumlu olarak değerlendirildi.

Tolerans gelişiminde gecikme açısından ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında Köksal ve ark. (73) tarafından çoklu besin alerjisi varlığı, Büyüktiryaki ve ark. (72) tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada çoklu besin alerjisi, IgE pozitifliği, kolik ile prezentasyon risk faktörü olarak bildirilmiştir. Şenocak ve ark. (115) tarafından amino asit bazlı formül kullanımını ve başlangıç semptomlarında ishal olmasını gecikmiş tolerans ile ilişkilendirilmiştir. Erdem ve ark. (105) tarafından yapılan 77

hastanın değerlendirildiği çalışmada ise semptomların erken başlaması ve semptom başladığında anne sütü ile besleniyor olunması erken tolerans gelişimi açısından anlamlı bildirilmiştir. Çalışmamızda tolerans zamanınının 1 yaşından daha geç olmasına dair risk faktörlerini belirlemek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Doğum şeklinin sezeryan olmasının, NVY olmasına göre gecikmiş toleransta 2,92 kat etkin olduğu görüldü (OR:2,92). Total IgE düzeyi yüksekliği ise toleransın 12 aydan sonra gelişmesinde 4,07 kat daha fazla risk teşkil etmekteydi. Aynı zamanda tanı anında ek alerjik hastalığı olan hastalar 4,4 kat daha geç tolerans geliştirmekteydi. Çalışmamızda sezeryan ile doğmuş olma, total IgE yüksekliği saptanması ve tanı anında ek alerjik hastalığa sahip olma gecikmiş tolerans ile ilişkili risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir (Tablo-31).

Sezeryan ile doğan bebekler, barsağı koruyucu ve doğal flora oluşturan yararlı bakteri kolonizasyonundan mahrum kaldığından, bu durum besin alerjisine neden olan çevresel etmenlerden biri olarak değerlendirilmektedir (102). Bager ve ark. (162) tarafından yapılmış bir başka çalışmada da sezaryen ile doğumun alerjik rinit, astım, astım nedeniyle hastaneye yatış ve besin alerjisi gelişimi açısından orta derecede bir risk artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Benzer sonuca varan pek çok çalışma olduğu düşünülecek olursa, sezeryan ile doğumun geç tolerans gelişimine sebep olan risk faktör olarak bulunması beklenesi bir sonuç olarak kabul edilebilir. Total IgE yüksekliği, hastaların izlemde alerjik hastalıklara yatkınlık yaratmasına bağlı toleransı geciktirmiş olabilir. Öte yandan tanı anında alerjik hastalığı olan hastaların %69'unun atopik dermatiti vardı. Atopik dermatit; atopik yürüyüşün ilk basamağı olarak kabul edilip, cilt bariyerini bozarak immün sistemin uyarılmasına sebep olur. Dolayısıyla tanı anında ek alerjik hastalık öyküsü olan hastaların farklı alerjik hastalıklara yatkınları da olabileceğinden toleransın gecikmesi akla yatkındır.

Ayrıca rotavirüs aşısı sonrası kanlı ishal şikayeti gelişen hastalarda rotavirüs aşısı yaptırmayan çocuklara göre, proktokolit düzelme zamanında gecikmenin 19,41 kat daha yüksek olduğu belirlendi. Ailesinde egzama

öyküsü olan hastalarda ise proktokolit düzelme yaşının 12 aydan sonra görülme riskinin %81 düzeyinde azaldığı saptandı (Tablo-31).

Çalışmamızda hastaların tamamı süt ve süt ürünlerine diyet yaptırıldığından sadece süte diyet yapanlar ve çoklu besin diyeti yapanlar olarak iki grup olarak incelendi. Sadece süte diyet yapan hastaların sayısı 30(%33) ve çoklu besine diyet yapanların sayısı 61(%67) olarak saptandı. Literatüre (73, 91, 105, 115) bakıldığında çoklu besine diyet yapan hasta oranları %5-35 aralığında görülmüş olup çalışmamıza kıyasla düşüktür. Ancak çalışmamızda çoklu besin alerjisi oranının diğer çalışmalara kıyasla daha fazla olması sadece süt haricinde bir besine dahi ek olarak diyet yapmış olan hastaların çoklu besine diyet yapanlar grubuna dahil edilmesine dayandırılabilir. Sadece süte diyet yapanlar ve çoklu besine diyet uygulayanlar arasında proktokolit düzelme yaşında anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0,756$ ).

Köksal ve ark. (73) tarafından yapılan çalışmada semptom başlangıç zamanı ile çoklu besin alerjisi sıklığı karşılaştırıldığında anlamlı sonuç bildirilmemiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda semptomların başlangıç zamanının tekli veya çoklu besine diyet yapılmasıyla ilişkili olmadığı bulundu ( $p=0,142$ ).

Macaristan'da 2013 yılında yapılan bir çalışmada (126) çoklu besin alerjisi yapan hastaların %57'sinde ailede atopi öyküsü bildirilmiştir. Çalışmamızda tekli besin diyeti yapanlardan ailesinde atopi öyküsü gözlenenlerin oranı %43,3 iken, çoklu besin diyeti yapanlarda bu oran %67,2 olarak görüldü. Çoklu besine diyet yapanların ailesinde daha yüksek oranda atopi öyküsü saptandı ( $p=0,029$ ).

Tek bir besine (süt ve ürünleri) diyet uygulanan hastalarla çoklu besine diyet uygulayanlar anne sütü kullanma süresi, formül mama kullanım süresi ve toplam diyet süresi göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0,618$ ,  $p=0,256$  ve  $p=0,744$ ).

Köksal ve ark. (73) tarafından yapılan çalışmada tekli ve çoklu besine diyet yapan BPIAP olguları karşılaştırılmış olup, DPT uygulanan 37



(%28) hastanın 18'inde (%13,6) pozitif sonuçlanmıştır. Çoklu besin alerjisi olanlarda anlamlı oranda daha fazla DPT pozitifliği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda tekli besine diyet yapan 1 hastada, çoklu besine diyet yapan ise 10 hastada DPT pozitifliği görüldü. Çoklu ve tekli besin diyeti yapan hastalar arasında ciddi bir oransal fark bulunmuş ancak anlamlı bir p değeri saptanamamıştır. Ancak bu durum DPT pozitifliğinin sayısal olarak az hastada görülmesi ile ilgili olabilir. DPT'nin IgE aracılı hastalıkların tanısında önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. Ek olarak BPIAP tanılı hastaların izlemde farklı alerjik hastalıklara yatkınlığı olabilmektedir. Bu iki durum düşündüğünde BPIAP tanısında kanıtlanmış yeri olmasa dahi, çoklu besin alerjisi düşünülen proktokolitli olgularda DPT'nin kullanılması, eşlik eden ya da gelişebilecek olan alerjik hastalıklar konusunda klinisyene yardımcı olacaktır. Öte yandan tanı anında ek alerjik hastalığı olan ya da izlemde atopik dermatit veya 6 yaşındayken astım geliştiren hastalarda tekli ve çoklu besin diyeti yapanlar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p=0,833$ ,  $p=0,231$  ve  $p=0,627$ ).

Büyükütyaki ve ark. (72) tarafından yapılan çalışmada çoklu besine diyet yapan hastaların tekli besine diyet yapan hastalara oranla, antibiyotik maruziyetinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada hışıltının, kolik şikayeti ile başvurmanın ve IgE duyarlılığının çoklu besine diyet yapanlarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Çalışmamızda da benzer parametreleri incelediğimizde hastanın ilk başvuru şikayet türlerinin, antibiyotik maruziyetinin ya da IgE duyarlılığının diyet yapılan besin miktarından bağımsız olduğunu saptadık ( $p>0,05$ ).

Molnar ve ark. (126) tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada, çoklu besin alerjisinde, periferik eozinofil sayısı sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bildirilmiştir ( $p=0,001$ ). Köksal ve ark. (73) çalışmalarında, çoklu besin alerjisi olan hastalarda tekli besin alerjisi olanlara göre eozinofil sayılarını istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek sonuçlanmıştır. Bizim çalışmamızda tekli ve çoklu besin alerjisi olan hastaların eozinofil sayıları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanamamıştır ( $p=0,315$ ).

Sonuç olarak; BPİAP olgularında sezeryan ile doğmuş olma, total IgE yüksekliği ve tanı anında ek alerjik hastalığa sahip olma gecikmiş tolerans ile ilgilidir. Rotavirüs aşısı sonrası kanlı ishal şikayeti gelişen hastalarda BPİAP gelişmesi halinde toleransın gecikmesi söz konusu olabilir. BPİAP olgularının alerjik hastalıklara yatkınlığı açısından eozinofili dikkat çekicidir. Son yıllarda farkındalığın artması ile üzerinde durulmaya başlanan BPİAP hastalığının kliniği, prognozu, risk faktörlerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇLAR

1. Besin alerjisi ile izlenen 531 hasta içinden kanlı dışkılama şikayeti olan ve BPIAP tanısı alan 102(%19,2) hasta saptanmıştır.
2. Semptomların başlangıç zamanı ortalama  $2,11 \pm 1,55$  aydı. Hastaların yaklaşık %44'ünde bulgular ilk iki ay içerisinde başlamıştı, 6 ay içerisinde hastaların tamamında semptom gelişmişti.
3. Sezeryanla doğmuş olan 32 (%35,1) hastanın proktokolit düzelme yaşının daha geç olduğu saptandı ( $p=0,035$ ).
4. Prematüre doğan 10(%11) hastanın proktokolit düzelme yaşının daha ileri olduğu bulundu ( $p=0,015$ ). Ayrıca preterm doğan hastaların tamamının 12 aydan sonra tolerans geliştirdiği saptandı ( $p=0,006$ ).
5. Hastaların 42(%46,2)'si ailesinin ilk çocuğuydu ve bu hastalarda tolerans daha geç gelişti ( $p=0,004$ ).
6. Hastaların yakınmaları başladığında 77(%84,6)'si anne sütü ile, 14(%15,4)'ü anne sütü ve formül mama da kullanmaktaydı. Mama desteği almakta olan hastaların ise prematüre, sezeryan doğum ve antenatal veya postnatal ilk 6 aylık süreçte antibiyotik alma oranı daha yüksek olarak görüldü.
7. Hastaların 12. aydan daha geç tolerans geliştirenlerinin anne sütü alım süresinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ( $p=<0,001$ ).
8. Rotavirüs aşısı olan hastaların 30(%75)'unun aşı ardından yan etki tariflemeyi, 10(%25)'unda aşı sonrası kanlı dışkılama şikayeti geliştiği belirlendi.
9. Ailesinde egzama öyküsü olan 15(%16,4) ve besin alerjisi olan 15(%16,4) hastanın proktokolit düzelme yaşının, aile öyküsünde bu özellikleri olmayan hastalara göre daha erken tolerans geliştirdiği belirlendi ( $p=0,004$ ).
10. Bulguların düzelme medyan süresi 7 gündür. Kanlı dışkılama 75 hasta tarafından ilk düzelen bulgu olup bu hastaların düzelme medyan

süresi 7 gündür. İlk gerileyen şikayeti mukuslu gaita olanların düzelme süresi (medyan 22 gün) ise daha uzundur. Semptomları gerilediğinde hastaların yaşlarının medyan süresi 127 gündür.

11. Total IgE hastaların 87'sinde bakıldı ve 24(%27,6)'ünde yükseklik saptandı. 12. aydan sonra tolerans geliştirenlerde total IgE anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,042).
12. Tanı anında total IgE yüksekliği saptanan hastaların tamamında izlemde ek alerjik hastalık gelişti.
13. Çoklu besin alerjisi olanlarda DPT pozitifliği anlamlı oranda yüksek bulundu.
14. Lojistik regresyon analizine göre; eozinofili, izlemde ek alerjik hastalık gelişiminde 3,69 kat risk teşkil eden faktör olarak saptandı. Sp IgE pozitifliğinin ise izlemde ek alerjik hastalık gelişimi üzerinde etkili olmadığı görüldü.
15. Çalışmamızda proktokolit düzelme zamanı medyan süresi 14 ay olarak saptandı.
16. Çalışmamızda hastaların tanı alma zamanının medyan değeri 4 (0-10) aydı. Dört ay ve altında tanı alan hastalarda semptom başlama süresinin medyan değeri 52,50 gün iken, 4 ay üzerinde tanı alan hastalarda ise 120 gündü. Semptomların başladığı zamandan tanıya kadar geçen medyan süre 1,27 aydı. Hastaların %51,6'sı semptomların başlamasının ardından ilk ay içerisinde, %79,2'si ilk iki ay içerisinde tanı almaktayken, tamamı şikayet başlangıcından sonra en geç 6 ayda tanı almışlardır.
17. Hastaların daha geç tanı alınmasında ise annelerin lise altında (ilk ve ortaokul) eğitim seviyesine sahip olması etkiliydi (p=0,037).
18. Tanı anında ek alerjik hastalığı olan hasta oranı %45,2 idi. Bu hastalarda daha geç (4 ayın üzerinde) tanı aldıkları saptandı (p=0,05).
19. Çoklu besine diyet yapanların ailesinde daha yüksek oranda atopi öyküsü varlığı saptandı (p=0,029)

- 20.Çalışmamızda lojistik regresyon analizi yapılarak; sezeryan doğum öyküsü, total IgE yüksekliği ve tanı anında ek alerjik hastalığa sahip olma gecikmiş tolerans ile ilişkili risk faktörleri olarak saptandı.
- 21.Rotavirüs aşısı sonrası kanlı dışkılama şikayeti gelişen hastalarda rotavirüs aşısı yaptırmayan çocuklara göre, proktokolit düzelme zamanında gecikmenin 19,41 kat daha yüksek olduğu belirlendi.
- 22.Ailesinde egzama öyküsü olan hastalarda ise proktokolit düzelme yaşının 12 aydan sonra görülme riskinin %81 düzeyinde azaldığı saptandı.

## KAYNAKLAR

1. Lake AM, Whittington PF, Hamilton SR. Dietary protein-induced colitis in breast-fed infants. *J Pediatr.* 1982;101(6):906-10.
2. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1105-18.
3. Jackson KD, Howie LD, Akinbami LJ. Trends in allergic conditions among children: United States, 1997-2011. *NCHS Data Brief.* 2013(121):1-8.
4. Jones SM, Burks AW. Food Allergy. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1168-76.
5. Breneman JC. Overview of food allergy: historical perspective. *Ann Allergy.* 1983;51(2 Pt 2):220-1.
6. Cohen SG. Food allergens: landmarks along a historic trail. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1521-4, 4.e1.
7. Panzani R. Cypress and food allergy: was it suspected in antiquity? *J Asthma.* 1985;22(4):223-6.
8. Wüthrich B. History of food allergy. *Chem Immunol Allergy.* 2014;100:109-19.
9. Sampson HA. Food allergy: Past, present and future. *Allergol Int.* 2016;65(4):363-9.
10. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69(1):62-75.
11. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69(8):992-1007.
12. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Aksoy A, Baki A, Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(7):1027-35.
13. 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(8):1333-41.
14. Celik G, Mungan D, Bavbek S, Sin B, Ediger D, Demirel Y, et al. The prevalence of allergic diseases and atopy in Ankara, Turkey: a two-step population-based epidemiological study. *J Asthma.* 1999;36(3):281-90.

15. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):647-53.e1-3.
16. Arvola T, Ruuska T, Keränen J, Hyöty H, Salminen S, Isolauri E. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination. *Pediatrics*. 2006;117(4):e760-8.
17. Elizur A, Cohen M, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M, et al. Cow's milk associated rectal bleeding: a population based prospective study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(8):766-70.
18. Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin-Aldana H, Rothenberg ME, Witte DP, Cohen MB. Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(1):16-22.
19. Matsuo H, Yokooji T, Taogoshi T. Common food allergens and their IgE-binding epitopes. *Allergol Int*. 2015;64(4):332-43.
20. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1301-8; quiz 9-10.
21. Burks BAW, Holgate ST, O'Hehir RE, Bacharier LB, Broide DH, Hershey GK, et al. Middleton's Allergy 2-Volume Set. 9th ed 2020 11 Dec 2019.
22. Brandtzaeg P. Mucosal immunity: induction, dissemination, and effector functions. *Scand J Immunol*. 2009;70(6):505-15.
23. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):291-307; quiz 8.
24. Wambre E, Bajzik V, DeLong JH, O'Brien K, Nguyen QA, Speake C, et al. A phenotypically and functionally distinct human T(H)2 cell subpopulation is associated with allergic disorders. *Sci Transl Med*. 2017;9(401).
25. Smith PK, Masilamani M, Li XM, Sampson HA. The false alarm hypothesis: Food allergy is associated with high dietary advanced glycation end-products and proglycating dietary sugars that mimic alarmins. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):429-37.
26. Muehling LM, Lawrence MG, Woodfolk JA. Pathogenic CD4(+) T cells in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1523-40.
27. Noval Rivas M, Burton OT, Oettgen HC, Chatila T. IL-4 production by group 2 innate lymphoid cells promotes food allergy by blocking regulatory T-cell function. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(3):801-11.e9.

28. Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(12):751-65.
29. Akdis CA, Akdis M. Advances in allergen immunotherapy: aiming for complete tolerance to allergens. *Sci Transl Med.* 2015;7(280):280ps6.
30. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoconomics. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2):358-68.
31. Prince BT, Devonshire AL, Erickson KA, Bergerson J, Fuleihan D, Szychlinski C, et al. Regulatory T-cell populations in children are affected by age and food allergy diagnosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):1194-6.e16.
32. Ebbo M, Crinier A, Vély F, Vivier E. Innate lymphoid cells: major players in inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(11):665-78.
33. Stanic B, van de Veen W, Wirz OF, Rückert B, Morita H, Söllner S, et al. IL-10-overexpressing B cells regulate innate and adaptive immune responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):771-80.e8.
34. van de Veen W, Stanic B, Wirz OF, Jansen K, Globinska A, Akdis M. Role of regulatory B cells in immune tolerance to allergens and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(3):654-65.
35. Davies AM, Sutton BJ. Human IgG4: a structural perspective. *Immunol Rev.* 2015;268(1):139-59.
36. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, O'Mahony L, Leung DY, Muraro A, et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1099-110.
37. Plunkett CH, Nagler CR. The Influence of the Microbiome on Allergic Sensitization to Food. *J Immunol.* 2017;198(2):581-9.
38. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, Wood R, Burks W, Dawson P, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(4):1122-30.
39. Lyons A, O'Mahony D, O'Brien F, MacSharry J, Sheil B, Ceddia M, et al. Bacterial strain-specific induction of Foxp3+ T regulatory cells is protective in murine allergy models. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(5):811-9.
40. Sampson HA, MacDonald SM. IgE-dependent histamine-releasing factors. *Springer Semin Immunopathol.* 1993;15(1):89-98.
41. Mokha J, Serrano M. Thrombocytopenia associated with cow's milk protein allergy: a case report. *Clin Pediatr (Phila).* 2013;52(10):985-7.



42. Businco L, Falconieri P, Bellioni-Businco B, Bahna SL. Severe food-induced vasculitis in two children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13(1):68-71.
43. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):805-19; quiz 20.
44. Eigenmann PA. Mechanisms of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20(1):5-11.
45. Mennini M, Fiocchi AG, Cafarotti A, Montesano M, Mauro A, Villa MP, et al. Food protein-induced allergic proctocolitis in infants: Literature review and proposal of a management protocol. *World Allergy Organ J*. 2020;13(10):100471.
46. Laudat A, Arnaud P, Napoly A, Brion F. The intestinal permeability test applied to the diagnosis of food allergy in paediatrics. *West Indian Med J*. 1994;43(3):87-8.
47. Ventura MT, Polimeno L, Amoruso AC, Gatti F, Annoscia E, Marinaro M, et al. Intestinal permeability in patients with adverse reactions to food. *Dig Liver Dis*. 2006;38(10):732-6.
48. Nowak-Węgrzyn A. Food allergy guidelines and beyond. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012;32(1):xv-xix.
49. Aydoğan M, Topal E, Uysal P, Acar HC, Cavkaytar O, Hızlı Demirkale Z, et al. Proven Food-Induced Acute Urticaria and Predictive Factors for Definitive Diagnosis in Childhood. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(7):607-14.
50. Tsakok T, Woolf R, Smith CH, Weidinger S, Flohr C. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. *Br J Dermatol*. 2019;180(3):464-74.
51. Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, Lemanske RF, Jr., Sampson HA, Weiss ST, et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics*. 2003;111(3):608-16.
52. Rudders SA, Banerji A, Clark S, Camargo CA, Jr. Age-related differences in the clinical presentation of food-induced anaphylaxis. *J Pediatr*. 2011;158(2):326-8.
53. Bischoff S, Crowe SE. Gastrointestinal food allergy: new insights into pathophysiology and clinical perspectives. *Gastroenterology*. 2005;128(4):1089-113.
54. di Palmo E, Gallucci M, Cipriani F, Bertelli L, Giannetti A, Ricci G. Asthma and Food Allergy: Which Risks? *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9).
55. Krogulska A, Dynowski J, Jędrzejczyk M, Sardecka I, Małachowska B, Wąsowska-Królikowska K. The impact of food allergens on airway responsiveness in schoolchildren with asthma: A DBPCFC study. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(8):787-95.
56. Friedlander JL, Sheehan WJ, Baxi SN, Kopel LS, Gaffin JM, Ozonoff A, et al. Food allergy and increased asthma morbidity in a School-based Inner-City Asthma Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(5):479-84.

57. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000;11(3):162-7.
58. Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, Harris GS, Jr., Detwiler AC. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. *Pediatrics.* 1954;14(5):421-35.
59. Lucassen PL, Assendelft WJ, van Eijk JT, Gubbels JW, Douwes AC, van Geldrop WJ. Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community. *Arch Dis Child.* 2001;84(5):398-403.
60. Castro-Rodríguez JA, Stern DA, Halonen M, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, et al. Relation between infantile colic and asthma/atopy: a prospective study in an unselected population. *Pediatrics.* 2001;108(4):878-82.
61. Savino F, Castagno E, Bretto R, Brondello C, Palumeri E, Oggero R. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94(449):129-32.
62. Borrelli O, Barbara G, Di Nardo G, Cremon C, Lucarelli S, Frediani T, et al. Neuroimmune interaction and anorectal motility in children with food allergy-related chronic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(2):454-63.
63. Turunen S, Karttunen TJ, Kokkonen J. Lymphoid nodular hyperplasia and cow's milk hypersensitivity in children with chronic constipation. *J Pediatr.* 2004;145(5):606-11.
64. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Kazmierska I, Lorello D, et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97(3):822-7.
65. Fahey LM, Liacouras CA. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2017;64(3):475-85.
66. Calvani M, Anania C, Cuomo B, D'Auria E, Decimo F, Indirli GC, et al. Non-IgE- or Mixed IgE/Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in the First Years of Life: Old and New Tools for Diagnosis. *Nutrients.* 2021;13(1).
67. Ocak M, Akarsu A, Sahiner UM, Soyer O, Sekerel BE. Phenotypes and natural history of food protein-induced enterocolitis syndrome in the east Mediterranean region. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(6):420-7.
68. Biermé P, Nowak-Węgrzyn A, Caubet JC. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(6):697-703.
69. Nowak-Węgrzyn A, Berin MC, Mehr S. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):24-35.
70. Mehr S, Brown-Whitehorn T. What do allergists in practice need to know about non-IgE-mediated food allergies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(6):589-97.

71. Martin VM, Virkud YV, Seay H, Hickey A, Ndahayo R, Rosow R, et al. Prospective Assessment of Pediatrician-Diagnosed Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis by Gross or Occult Blood. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(5):1692-9.e1.
72. Buyuktiryaki B, Kulhas Celik I, Erdem SB, Capanoglu M, Civelek E, Guc BU, et al. Risk Factors Influencing Tolerance and Clinical Features of Food Protein-induced Allergic Proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(5):574-9.
73. Koksall BT, Baris Z, Ozcay F, Yilmaz Ozbek O. Single and multiple food allergies in infants with proctocolitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2018;46(1):3-8.
74. R Meyer, C Schwarz, Shah N. A Review On The Diagnosis And Management Of Food-Induced Gastrointestinal Allergies. *Current Allergy & Clinical Immunology.* 2012;25.
75. Labrosse R, Graham F, Caubet JC. Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in Children: An Update. *Nutrients.* 2020;12(7).
76. Miceli Sopo S, Monaco S, Bersani G, Romano A, Fantacci C. Proposal for management of the infant with suspected food protein-induced allergic proctocolitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(2):215-8.
77. ABM Clinical Protocol #24: Allergic Proctocolitis in the Exclusively Breastfed Infant. *Breastfeed Med.* 2011;6(6):435-40.
78. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21 Suppl 21:1-125.
79. Gryboski JD. Gastrointestinal milk allergy in infants. *Pediatrics.* 1967;40(3):354-62.
80. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6 Suppl):S365-83.
81. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods--position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy.* 2004;59(7):690-7.
82. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69(1):76-86.
83. Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(4):399-404.
84. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5):1172-7.

85. Sicherer SH. Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives, Fifth Edition. 5 ed 2013 10 December 2013.
86. Calvani M, Alessandri C, Frediani T, Lucarelli S, Miceli Sopo S, Panetta V, et al. Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenges. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(7):583-8.
87. Rancé F, Juchet A, Brémont F, Dutau G. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy.* 1997;52(10):1031-5.
88. Devillers AC, de Waard-van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP. Delayed- and immediate-type reactions in the atopy patch test with food allergens in young children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(1):53-8.
89. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69(8):1008-25.
90. Goldman H, Proujansky R. Allergic proctitis and gastroenteritis in children. Clinical and mucosal biopsy features in 53 cases. *Am J Surg Pathol.* 1986;10(2):75-86.
91. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30 Suppl:S58-60.
92. Machida HM, Catto Smith AG, Gall DG, Trevenen C, Scott RB. Allergic colitis in infancy: clinical and pathologic aspects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;19(1):22-6.
93. Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(3):172-84.
94. Hanifin JM. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1980;92:44-7.
95. National Institutes of H. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO work shop report. 1995.
96. Kjellman NM, Johansson SG, Roth A. Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST). *Clin Allergy.* 1976;6(1):51-9.
97. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015;7(4):280-93.
98. De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L. New Perspectives in Food Allergy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4).
99. Kattan J. The Prevalence and Natural History of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(7):47.

100. NF Adkinson BB, WW Busse, ST Holgate, R Lemanske, FER Simons. Middleton's Allergy Principles and Practice. 7th Edition. 7 ed: Elsevier; 2009.
101. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S116-25.
102. Anna Nowak-Węgrzyn AWB, Hugh A. Sampson. Middleton's Allergy Essentials. In: Robyn E. O'Hehir STH, Aziz Sheikh, editor. Food Allergy and Gastrointestinal Syndromes. 8 ed: Elsevier; 2017. p. 301-43.
103. Arik Yilmaz E, Soyer O, Cavkaytar O, Karaatmaca B, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, et al. Characteristics of children with food protein-induced enterocolitis and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(1):54-62.
104. Camargo LS, Silveira JA, Taddei JA, Fagundes UN. ALLERGIC PROCTOCOLITIS IN INFANTS: analysis of the evolution of the nutritional status. *Arq Gastroenterol*. 2016;53(4):262-6.
105. Erdem SB, Nacaroglu HT, Karaman S, Erdur CB, Karkiner CU, Can D. Tolerance development in food protein-induced allergic proctocolitis: Single centre experience. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(3):212-9.
106. Kaya A, Toyran M, Civelek E, Misirlioglu E, Kirsaciloglu C, Kocabas CN. Characteristics and Prognosis of Allergic Proctocolitis in Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(1):69-73.
107. Mori M, Ohtsuka Y, Ishida A, Yamazaki S, Jimbo K, Inage E, et al. Outcome of infants presenting rectal bleeding: a retrospective study in a single institution. *Pediatr Int*. 2014;56(6):884-90.
108. Ficara M, Pietrella E, Spada C, Della Casa Muttini E, Lucaccioni L, Iughetti L, et al. Changes of intestinal microbiota in early life. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(6):1036-43.
109. Berni Canani R, Paparo L, Nocerino R, Di Scala C, Della Gatta G, Maddalena Y, et al. Gut Microbiome as Target for Innovative Strategies Against Food Allergy. *Front Immunol*. 2019;10:191.
110. Jin BY, Li Z, Xia YN, Li LX, Zhao ZX, Li XY, et al. Probiotic Interventions Alleviate Food Allergy Symptoms Correlated With Cesarean Section: A Murine Model. *Front Immunol*. 2021;12:741371.
111. Papathoma E, Triga M, Fouzas S, Dimitriou G. Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(4):419-24.
112. Mitselou N, Hallberg J, Stephansson O, Almqvist C, Melén E, Ludvigsson JF. Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(5):1510-4.e2.
113. Liem JJ, Kozyrskyj AL, Huq SI, Becker AB. The risk of developing food allergy in premature or low-birth-weight children. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1203-9.

114. Burris AD, Burris J, Järvinen KM. Cow's Milk Protein Allergy in Term and Preterm Infants: Clinical Manifestations, Immunologic Pathophysiology, and Management Strategies. *Neoreviews*. 2020;21(12):e795-e808.
115. Senocak N, Ertugrul A, Ozmen S, Bostanci I. Full title of manuscript: Clinical Features and Clinical Course of Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis: 10-Year Experience of a Tertiary Medical Center. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022.
116. Faber MR, Rieu P, Semmekrot BA, Van Krieken JH, Tolboom JJ, Draaisma JM. Allergic colitis presenting within the first hours of premature life. *Acta Paediatr*. 2005;94(10):1514-5.
117. Lozinsky AC, Morais MB. Eosinophilic colitis in infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(1):16-21.
118. Odze RD, Bines J, Leichtner AM, Goldman H, Antonioli DA. Allergic proctocolitis in infants: a prospective clinicopathologic biopsy study. *Hum Pathol*. 1993;24(6):668-74.
119. 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(2):77-80.
120. Cetinkaya PG, Ocak M, Sahiner UM, Sekerel BE, Soyer O. Food protein-induced allergic proctocolitis may have distinct phenotypes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(1):75-82.
121. 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(1):183-91.
122. Tsabouri S, Nicolaou N, Douros K, Papadopoulou A, Priftis KN. Food Protein Induced Proctocolitis: A Benign Condition with an Obscure Immunologic Mechanism. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2017;17(1):32-7.
123. Morita H, Nomura I, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K. Gastrointestinal food allergy in infants. *Allergol Int*. 2013;62(3):297-307.
124. Hong X, Wang G, Liu X, Kumar R, Tsai HJ, Arguelles L, et al. Gene polymorphisms, breast-feeding, and development of food sensitization in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(2):374-81.e2.
125. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):119-32.
126. Molnár K, Pintér P, Györffy H, Cseh A, Müller KE, Arató A, et al. Characteristics of allergic colitis in breast-fed infants in the absence of cow's milk allergy. *World J Gastroenterol*. 2013;19(24):3824-30.

127. Vanderhoof JA, Kleinman RE. Iron Requirements for Infants with Cow Milk Protein Allergy. *J Pediatr*. 2015;167(4 Suppl):S36-9.
128. Ivády G, Torma I, Baranyai P, Jezerniczky J, Madarász J, Bitvai K. [Iron deficiency anemia caused by occult intestinal bleeding due to milk allergy (author's transl)]. *Monatsschr Kinderheilkd*. 1978;126(10):627-30.
129. Kvammen JA, Thomassen RA, Eskerud MB, Rugtveit J, Henriksen C. Micronutrient Status and Nutritional Intake in 0- to 2-Year-old Children Consuming a Cows' Milk Exclusion Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(5):831-7.
130. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol*. 2019;60(3):237-44.
131. Barreto-Chang OL, Barreto-Chang O, Pearson D, Shepard WE, Longhurst CA, Longhurst C, et al. Vitamin D--deficient rickets in a child with cow's milk allergy. *Nutr Clin Pract*. 2010;25(4):394-8.
132. Fox AT, Du Toit G, Lang A, Lack G. Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(6):566-9.
133. Rudders SA, Arias SA, Camargo CA, Jr. Trends in hospitalizations for food-induced anaphylaxis in US children, 2000-2009. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):960-2.e3.
134. Matsui T, Tanaka K, Yamashita H, Saneyasu KI, Tanaka H, Takasato Y, et al. Food allergy is linked to season of birth, sun exposure, and vitamin D deficiency. *Allergol Int*. 2019;68(2):172-7.
135. Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, Gurrin LC, Wake M, Vuillermin P, et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1109-16. 16.e1-6.
136. Ho MH, Wong WH, Chang C. Clinical spectrum of food allergies: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;46(3):225-40.
137. Mahdavinia M, Bilaver LA, Fox S, Pappalardo AA, Andy-Nweye AB, Sharma HP, et al. Racial disparity in treatment of gastroesophageal reflux disease in children with food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(1):339-42.e2.
138. Yukselen A, Celtik C. Food allergy in children with refractory gastroesophageal reflux disease. *Pediatr Int*. 2016;58(4):254-8.
139. Glass RI, Tate JE, Jiang B, Parashar U. The Rotavirus Vaccine Story: From Discovery to the Eventual Control of Rotavirus Disease. *J Infect Dis*. 2021;224(12 Suppl 2):S331-s42.
140. Soares-Weiser K, Bergman H, Henschke N, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):Cd008521.
141. Rha B, Tate JE, Weintraub E, Haber P, Yen C, Patel M, et al. Intussusception following rotavirus vaccination: an updated review of the available evidence. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(11):1339-48.

142. Singh T, Delannois F, Haguinet F, Molo LY. Review of Over 15 Years Postmarketing Safety Surveillance Spontaneous Data for the Human Rotavirus Vaccine (Rotarix) on Intussusception. *Drug Saf.* 2022;45(2):155-68.
143. Vesikari T, Giaquinto C, Huppertz HI. Clinical trials of rotavirus vaccines in Europe. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(1 Suppl):S42-7.
144. Nakagomi O, Iturriza-Gomara M, Nakagomi T, Cunliffe NA. Incorporation of a rotavirus vaccine into the national immunisation schedule in the United Kingdom: a review. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(11):1613-21.
145. Lucarelli S, Di Nardo G, Lastrucci G, D'Alfonso Y, Marcheggiano A, Federici T, et al. Allergic proctocolitis refractory to maternal hypoallergenic diet in exclusively breast-fed infants: a clinical observation. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:82.
146. Lazare FB, Brand DA, Marciano TA, Daum F. Rapid resolution of milk protein intolerance in infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(2):215-7.
147. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, 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(2):221-9.
148. 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(1):89-103.
149. Bloom KA, Huang FR, Bencharitiwong R, Bardina L, Ross A, Sampson HA, et al. Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(8):740-6.
150. Gutiérrez-Junquera C, Zevit N. Dietary treatment of eosinophilic gastrointestinal disorders in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2020;23(3):210-6.
151. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child.* 2007;92(10):902-8.
152. Uncuoğlu A, Aydoğan M, Şimşek IE, Çöğürlü MT, Uçak K, Acar HC. A Prospective Assessment of Clinical Characteristics and Responses to Dietary Elimination in Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(1):206-14.e1.
153. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics.* 2000;106(2 Pt 1):346-9.
154. Boné J, Claver A, Guallar I, Plaza AM. Allergic proctocolitis, food-induced enterocolitis: immune mechanisms, diagnosis and treatment. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2009;37(1):36-42.



155. Maloney J, Nowak-Wegrzyn 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(4):360-7.
156. Vanderhoof J, Moore N, de Boissieu D. Evaluation of an Amino Acid-Based Formula in Infants Not Responding to Extensively Hydrolyzed Protein Formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(5):531-3.
157. Hwang JB, Park MH, Kang YN, Kim SP, Suh SI, Kam S. Advanced criteria for clinicopathological diagnosis of food protein-induced proctocolitis. *J Korean Med Sci.* 2007;22(2):213-7.
158. Aguiar AL, Maranhão CM, Spinelli LC, de Figueiredo RM, Maia JM, Gomes RC, et al. Clinical and follow up assessment of children in a program directed at the use of formulas for cow's milk protein allergy. *Rev Paul Pediatr.* 2013;31(2):152-8.
159. Meyer R, Fleming C, Dominguez-Ortega G, Lindley K, Michaelis L, Thapar N, et al. Manifestations of food protein induced gastrointestinal allergies presenting to a single tertiary paediatric gastroenterology unit. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):13.
160. Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 3):1609-16.
161. Nomura I, Morita H, Hosokawa S, Hoshina H, Fukuie T, Watanabe M, 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(3):685-8.
162. P Bager JW, T Westergaard. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. 2008.

## EK-1: ÇALIŞMA ANKETİ

### ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ "BESİN PROTEİNİ İLİŞKİLİ PROKTOKOLİT TANILI OLGULARDA PROGNOZ VE PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ" ÇALIŞMASI VERİ FORMU

Hasta özellikleri ;

1. İsim .....
2. Cinsiyet .....
3. Protokol .....
4. Doğum tarihi.....
5. İlk yakınmaların başladığı tarih.....
6. İlk tanı aldığı tarih .....
7. Şikayetin ilk geliştiği zaman kilo :
8. Şikayetin ilk geliştiği zaman boy:
9. Şikayetin ilk geliştiği zaman baş çevresi :
10. Anne yaşı: .....
11. Baba yaşı: .....
12. Anne eğitimi  
a)İlkokul                      b) ortaokul                      c) lise                      d)üniversite  
e) yüksek lisans
13. Baba eğitimi  
a)İlkokul                      b)ortaokul                      c)lise                      d)üniversite  
e) yüksek lisans
14. Anne mesleği .....
15. Baba mesleği .....

Ailenin özellikleri;

16. Ailede bilinen alerjisi olan var mı? a)Evet                      b) Hayır
- Alerji öyküsü varsa neye karşı? .....

17. Ailede besin alerjisi olan var mı ?

a)Evet b) Hayır

Evet ise neye karşı?

a)İnek sütü b)Soya c)Yumurta d) Diğer

18. Ailede astım olan var mı?

a)Evet b) Hayır

19. Anne veya babada irritabl barsak olan var mı?

a)Evet b) Hayır

20. Ailede barsak hastalığı olan var mı?

a)Evet b) Hayır

21. Kaç kardeşi var ?

a)Tek b)2-3 c)4-5 d) 5 ten fazla

22. Antenatal öyküde özellik var mı ?

a)Hipertansiyon b)Diyabet c)EMR d)Diğer

23. Anne gebelikte ilaç kullandı mı ?

a)Evet b) Hayır

-Kullandıysa isimleri nelerdir? .....

24. Doğumunda gestasyonel haftası kaçtır ?

a)Prematür (gh<36+6 hf) b) Term (gh>37 hf)

25. Anne sütü almaya ne zaman başlayabildi ?

.....

26. Anne sütünü ne kadar süreyle alabildi ?

.....

27. Demir ilacı kullandı mı?

a)Evet b) Hayır

Evet ise, Demir ilacına bağlı şikayeti oldu mu? Olduysa şikayetleri nelerdir ?

.....

28. D vitamini kullandı mı? a)Evet b) Hayır

Evet ise, D vitamini ilacına bağlı şikayeti oldu mu?

Olduysa şikayetleri nelerdir ? .....

29. Aşı takvimine göre aşıları yapılmış mı?

a)Evet b) Hayır

30. Rotavirüs aşısı yapıldı mı?

a)Evet b) Hayır

31. Rotavirüs aşısı sonrası şikayeti oldu mu?

a)Evet b) Hayır

-Evet ise ; yakınmaları nelerdir?.....

32. Bilinen besin alerjisi var mı ?

a)Evet b) Hayır

Evet ise neye karşı ?

a)İnek sütü b)Soya c)Yumurta d)Buğday e) Diğer

33. Eşlik eden başka bir hastalığı var mı ?

a)Evet b) Hayır

-Varsa hastalığı nedir ?

34. Ek alerjik hastalık (astım, atopik dermatit, ürtiker, alerjik rinit, hışıltılı çocuk) var mı ?

a)Evet b) Hayır

-Varsa hastalığı nedir?

35. Şikayetleri geliştiğinde hangisi veya hangileri ile beslenmekteydi ?

a)Anne sütü b)Ek besin c)Formül mama d) fırınlanmış süt (kek, bisküvi, poğaç vb.)

36. İlk şikayeti veya şikayetleri nedir ?

a)Kanlı dışkılama b)mukuslu dışkılama c)kusma d)ishal e)tartı alamama f)besin reddi g) diğer

37. Deri prik testinde pozitif bulunan alerjenler nelerdir?

38. Deri prik to prik test sonuçları nelerdir?

39. Spesifik IgE pozitif besinler nelerdir ?

40. Provokasyon testi uygulandı mı ?

a)Evet b) Hayır



## EK-2 : KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AD	: Atopik Dermatit
ASH	: Antijen Sunan Hücreler
BPIAP	: Besin Proteini İlişkili Alerjik Proktokolit
BPIAP	: Besin Proteini İlişkili Alerjik Proktokolit
BPIE	: Besin Proteini İlişkili Enteropati
BPIES	: Besin Protein İlişkili Enterokolit Sendromu
BPT	: Besin Provokasyon Testi
Breg	: Düzenleyici B Hücreler
C/S	: Sezeryan Doğum
DH	: Dentritik Hücreler
EAACI	: European Academy Of Allergy And Clinical Immunology
EH	: Bağırsak Epitel Hücreleri
ESPGHAN	: The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
IgA	: İmmünglobülin A
Ige	: İmmünglobulin E
IL	: İnterlökin
ILC	: Farklılanmamış Lenfoid Hücreler
IFN-gama	: İnterferon Gama
Kda	: Kilodalton

MHC	: Majör Doku Uygunluk Kompleksi
NVY	: Normal Vajinal Doğum
PR	: Protein grubu
Sp Ige	: Spesifik Ige
TGF-Alfa	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü
Th2	: Yardımcı T Hücresi 2
Treg	: Düzenleyici T Hücreleri
WHO/IUIS	: Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası İmmünoloji Toplulukları Birliği

## TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda çalışmaya baŐladığım andan beri gerek mesleki anlamda, gerekse hayata dair öğretileriyle bana örnek olan Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Hocam Prof. Dr. Nilgün Köksal'a çok teşekkür ederim.

Pediyatri eğitimimde ve tez çalıŐmalarımnda üzerimde çok emeği olan, her zaman kibar ve pozitif yönlendirmeleri ile bana çok destek olan Sayın Hocam Prof. Dr. Nihat Sapan'a çok teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimde eğitime katkı sağlayan tüm hocalarıma, beraber çalışma imkanı bulduğum yandal uzmanlarımıza, birlikte çokça anılar biriktirdiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimi hazırlarken yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Őükrü eki'e çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her koşulda yanımda olan, her türlü güçlüğün üstesinden gelmemi sağlayan sevgili annem Hatice Kudu ve sevgili babam Cemil Kudu'ya, birtanecik ağabeyim Efe Can Kudu'ya sonsuz teşekkür ederim.

En yakın arkadaşım ve hayat ortağım sevgili eşim Uzm.Dr. Tuğberk Akça'ya her an sunduğu desteği ve sabrı için çok teşekkür ederim.



## ÖZGEÇMİŞ

1992 yılında Bursa'nın Osmangazi ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğretimimi Bursa'da tamamladıktan sonra 2010 yılında üniversite eğitimim için Manisa'ya yerleştim. 2010-2016 yılları arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde lisans eğitimimi tamamladım. 2016 yılında mezun olduktan sonra devlet hizmet yükümlüsü olarak Karacabey Toplum Sağlığı Merkezi'ne atandım. Yaklaşık 11 ay hizmet verdikten sonra, 2017 yılı Ağustos ayında uzmanlık eğitimim için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda göreve başladım. Halen mevcut görev yerimde araştırma görevlisi olarak çalışmaya devam etmekteyim.