



T.C.
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BESİN PROTEİNİ İLİŞKİLİ PROKTOKOLİT, ENTEROPATİ VE
ENTEROKOLİT SENDROMU OLAN ÇOCUKLARIN ANNELERİNİN
DİYET ELİMİNASYONU TEDAVİSİ SIRASINDAKİ RUHSAL
DURUMLARININ ÇOCUKLARININ KLİNİK BULGULARI İLE İLİŞKİLİ
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nigar BAYRAMOVA

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Güzide DOĞAN

İSTANBUL 2021



T.C.
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BESİN PROTEİNİ İLİŞKİLİ PROKTOKOLİT, ENTEROPATİ VE
ENTEROKOLİT SENDROMU OLAN ÇOCUKLARIN ANNELERİNİN
DİYET ELİMİNASYONU TEDAVİSİ SIRASINDAKİ RUHSAL
DURUMLARININ ÇOCUKLARININ KLİNİK BULGULARI İLE İLİŞKİLİ
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nigar BAYRAMOVA

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Güzide DOĞAN

İSTANBUL 2021

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, plan aşamasında yazım sürecine kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Nigar BAYRAMOVA

TEŞEKKÜR

Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlığım süresinde iyi bir hekim olarak yetişmemde büyük emeği olan, bilgi ve deneyimini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Erkan ÇAKIR'a teşekkür ederim.

Bu çalışmanın yapılmasında her aşamada bana yol gösteren, her zaman ihtiyacım olduğunda bana destek olan ve çok şey öğrendiğim tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Güzide DOĞAN'a teşekkür ederim.

Bilgi, görgü ve becerileriyle bana örnek olan, mesleki donanımlı olarak yetişmemi sağlayan, doktorluğu ve hocalığı ile bana çok şey katmış olan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Selçuk UZUNER, Prof. Dr. Fatma Betül ÇAKIR, Prof. Dr. Dilara Füsun İÇAĞASIOĞLU, Prof. Dr. İlker Tolga ÖZGEN, Dr. Öğr. Üyesi Feyza Kahraman USTABAŞ, Doç. Dr. Ayşegül Doğan DEMİR ve Dr. Hale Molla KAFİ'ye teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber sıcak bir ortamda çalıştığımız tüm uzman abi ve ablalarım, hemşire, sekreter ve tüm hastane çalışanlarına teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimimimde her zaman yanımda olan, bilgilerimizi paylaştığımız, her biriyle birbirinden farklı ve güzel hatıralar biriktirdiğim arkadaşlarım Lala Nurmmamadova, Türkay Babayeva, Nazlı Ahmadova, Üzeyir Jafarov, Damat Baghışov, Araz Kazımov'a teşekkür ederim.

Beni yetiştiren, her konuda sonsuz destek olan ailem; annem İrade BAYRAMOVA, babam Rafail BAYRAMOV'a , asistanlığımın her anında yanımda olan, desteğini esirgemeyen sevgili eşim Op. Dr. Fahmin AMİROV'a ve beni daha iyi bir çocuk doktoru olmama motive eden sevgili kızım Alisa AMİROVA'ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| TEŞEKKÜR..... | II |
| İÇİNDEKİLER | III |
| TABLO LİSTESİ..... | V |
| ŞEKİL LİSTESİ..... | VII |
| KISALTMALAR | VIII |
| ÖZET..... | IX |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. Besin Protein Alerjisi | 3 |
| 2.2. Epidemiyoloji | 4 |
| 2.3. Patofizyoloji | 4 |
| 2.4. Besin Alerjisinde İmmülojik Mekanizmalar | 6 |
| 2.4.1. IgE aracılı besin alerjileri | 6 |
| 2.4.2. Mikst tip (Eozinofilik Gastrointestinal Hastalıklar)..... | 7 |
| 2.4.3. IgE aracılı olmayan besin alerjileri | 9 |
| 2.5. IgE Aracılı Olmayan Besin Alerjilerinde Klinik Bulgular..... | 9 |
| 2.5.1. Besin protein ilişkili alerjik proktokolit (BPİAP) | 10 |
| 2.5.2. Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu (BPİES) | 11 |
| 2.5.3. Besin proteini ilişkili enteropati (BPE) | 13 |
| 2.6. Tanı..... | 15 |
| 2.6.1. Öykü ve fizik muayene | 15 |
| 2.6.2. Tanısal Testler | 17 |
| 2.6.3. Eliminasyon diyeti ve besin yükleme testi (BYT) | 21 |
| 2.6.4. Sorumlu besinler | 24 |
| 2.7. Besin Alerjisi Yönetimi..... | 26 |
| 2.7.1. Akut reaksiyonların tedavisi..... | 26 |
| 2.7.2. Uzun süreli tedavi..... | 28 |

| | |
|---|----|
| 2.8. Emziren Annelerin Bedensel ve Ruhsal Sağlığı..... | 32 |
| 2.8.1. Annelerde Postpartum depresyon..... | 32 |
| 2.8.2. Eliminasyon diyeti yapan emziren annelerden sağlık personellerinin önemi | 34 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER..... | 36 |
| 3.1. Çalışma Grubu..... | 36 |
| 3.2. Çalışma Dizaynı | 36 |
| 3.2.1. Araştırmaya dahil edilme/ dışlama kriterleri:..... | 36 |
| 3.2.2. Verilerin Toplanması..... | 37 |
| 3.2.3. Etik Kurul Onayı | 38 |
| 3.2.4. Araştırma Verilerinin İstatistiksel Değerlendirilmesi | 38 |
| 4. BULGULAR | 39 |
| 5. TARTIŞMA..... | 55 |
| 6. SONUÇ | 61 |
| 7. EKLER | 63 |
| 8. KAYNAKLAR..... | 69 |

TABLO LİSTESİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1. Ters besin reaksiyonları | 3 |
| Tablo 2. BPİAP için Modifiye Powell tanı kriterleri | 10 |
| Tablo 3. Akut BPİES tanı kriterleri..... | 11 |
| Tablo 4. Kronik BPİES tanı kriterleri | 12 |
| Tablo 5. Akut ve kronik BPİES klinik ve laboratuvar özellikleri..... | 13 |
| Tablo 6. IgE aracılı olmayan besin alerjilerinin klinik bulgularının karşılaştırılması | 14 |
| Tablo 7. Yenidoğan ve infantlarda rektal kanama nedenleri ve klinik özellikleri | 16 |
| Tablo 8. IgE aracılı olmayan besin alerjilerinde tanısal yaklaşımlar | 20 |
| Tablo 9. BPİES'li hastalarda besin yükleme testi yönetimi..... | 23 |
| Tablo 10. Akut BPİES atağının yönetimi..... | 27 |
| Tablo 11. BPİES'li infantlar için DSÖ ve APA'nın gıda seçimi ile ilgili ampirik kılavuzu..... | 32 |
| Tablo 12. Beck'e göre PPD risk faktörleri..... | 33 |
| Tablo 13. PPD risk faktörleri. | 33 |
| Tablo 14. Bebeklerin demografik verileri | 40 |
| Tablo 15. Annelerin demografik verileri..... | 40 |
| Tablo 16. Hasta gruplarına göre tanı ayı | 41 |
| Tablo 17. CoMiSS skorunun hastalık gruplarında diyet öncesi ve sonrasında değişikliği..... | 41 |
| Tablo 18. Annelerin diyet öncesi ve sonrasındaki ölçülen anksiyete ve depresyon puanlarının çocuklarının hastalık grubu ile ilişkisi..... | 43 |
| Tablo 19. Hastalık gruplarına göre demografik özelliklerin karşılaştırılması | 45 |
| Tablo 20. Beslenme şeklinin tanı grupları ile ilişkisi..... | 46 |
| Tablo 21. Gruplar üzere klinik özellikler | 47 |
| Tablo 22. Annelerin anksiyete ve depresyon puanlarının diyet ve beslenme şekline göre değişmesi | 48 |
| Tablo 23. Annelerin eğitim seviyesine göre diyet öncesi ve sonrasında anksiyete ve depresyon puanlarının değişimi | 50 |
| Tablo 24. Eliminasyon tipine göre anksiyete ve depresyon puanı değişimi .. | 53 |

Tablo 25. CoMiSS skoru ile anksiyete ve depresyon skor arasındaki korelasyon

..... 54



ŞEKİL LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1. Gelişme geriliği ve ishal şikayeti olan 14 aylık hastanın özefagusunun endoskopik görünümü. EoE ile uzunlamasına çizgilenmeler ve özefagusta daralma. | 8 |
| Şekil 2. Disfaji şikayeti olan hastanın endoskopik görünümü. Özefagusta trakealizasyon, beyaz eksüdatif lezyonlar. | 8 |
| Şekil 3. BPIAP distal sigmoid kolon ve rektumun; BPE ince bağırsakların, BPIES ise tüm GİS sisteminin enflamasyonu ile karakterizedir. | 10 |
| Şekil 4. Türkiye’de kabul edilen majör 14 alerjenler. | 29 |
| Şekil 5. CoMiSS skorunun gruplara göre diyet öncesi ve sonrasındaki oranları | 42 |
| Şekil 6. BPIAP’lı, BPE’li, BPIES’li hastaların annelerinde diyet öncesi ve sonrasındaki anksiyete puanları | 44 |
| Şekil 7. BPIAP’lı, BPE’li, BPIES’li hastaların annelerinde diyet öncesi ve sonrasındaki depresyon puanları | 44 |
| Şekil 8. Annelerin anksiyete puanının, çocuklarını besleme şekline göre diyet öncesi ve sonrasında değişimi | 49 |
| Şekil 9. Annelerin depresyon puanının, çocuklarını besleme şekline göre diyet öncesi ve sonrasında değişimi | 49 |
| Şekil 10. Eğitim seviyesi farklı olan gruplarda diyet öncesi ve sonrasında anksiyete puanları | 51 |
| Şekil 11. Eğitim seviyesi farklı olan gruplarda diyet öncesi ve sonrasında depresyon puanları | 51 |
| Şekil 12. Annelerin etiket okuma oranları | 52 |
| Şekil 13. Eliminasyon tipine göre anksiyete puan değişimi | 53 |
| Şekil 14. Eliminasyon tipine göre depresyon puan değişimi | 54 |

KISALTMALAR

APA-Amerikan Pediatri Akademisi

BAÖ-Beck Anksiyete Ölçeği

BDÖ-Beck Depresyon Ölçeği

BPE-Besin Proteini ilişkili Enteropati

BPIAP-Besin Proteini İlişkili Alerjik Proktokolit

BPIES-Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendrom

BYT-Besin Yükleme Testi

ÇKPKBP-Çift Kör Plasebo Kontrollü Besin Provokasyonu

DPT-Deri Prik Testi

DSÖ-Dünya Sağlık Örgütü

EG-Eozinofilik Gastrit

EGE-Eozinofilik Gastroenterit

EGH-Eozinofilik Gastrointestinal Hastalıklar

EoE-Eozinofilik Özefajit

GİS-Gastrointestinal Sistem

IgE-İmmunglobulin E

p-ANCA-Perinükleer Antinötrofil Sitoplazmik Antikor

PPD-Postpartum Depresyon

ÖZET

Besin Proteini İlişkili Proktokolit, Enteropati ve Enterokolit Sendromu Olan Çocukların Annelerinin Diyet Eliminasyonu Tedavisi Sırasındaki Ruhsal Durumlarının Çocuklarının Klinik Bulguları ile İlişkili Olarak Değerlendirilmesi

Amaç: Besin alerjilerinin prevalansı dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de her gün gittikçe artmaktadır. Besin alerjisi teşhisi hem çocukların hem de ebeveynlerinin yaşamını olumsuz yönde etkiliyor. Bilinen tek tedavi emziren annelere ve çocuklarına diyet eliminasyonu yapmaktır. Bu süreç çocukların klinik durumuna göre aylar süre bilmektedir. Besin alerjisi olan çocukların ebeveynleri, günlük aktivitelerinde duygusal stres ve kısıtlamalar yaşarlar. Bu çalışmada besin protein ilişkili proktokolit (BPİAP), enteropati (BPE) ve enterokolit (BPİES) tanısı alan çocukların annelerinin diyet öncesi ve diyet altında depresyon ve duygu durumlarını değerlendirmeyi ve çocuklarının klinik durumu ile annelerinin ruhsal durumlarındaki değişiklikleri belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Polikliniğinde besin protein ilişkili proktokolit, enterokolit ve enteropati tanısı alan 1-12 ay aralığındaki 42 çocuk hasta ve anneleri dahil edildi.

Katılımcılara çocuklarını beslenme şekli, ne kadar süre sadece anne sütü ile beslediği, mama ve ek gıdaya ne zaman geçildiği, çocukların doğum zamanı, doğum tartısı, hastane yatışı ve antibiyotik kullanımı öyküsü, annenin yaşı, annenin eğitim durumu, ailede çocuk sayısı sorgulanarak veri toplama formuna kaydedildi. Başvuru anında ve diyet altında kontrolde hastalar tartıldı, klinik bulguları (huzursuzluk, memeyi reddetme, gaz sancıları, kusma, mukuslu dışkılama, kanlı dışkılama, yağlı ishal, kilo alamama, kabızlık) sorgulandı, Comiss skorlaması yapılarak çalışma formuna kaydedildi. Çalışmadaki hastaları klinik olarak BPİAP, BPİES ve BPE olmak üzere 3 gruba ayırdık. Hastaların annelerini ise çocuklarını beslenme şekline göre üç gruba ayırdık. Bunlardan biri çocuklarını sadece anne sütü ile besleyen anneler, ikincisi hem anne sütü hem de mama ile besleyenler ,üçüncü grup ise sadece mama ile besleyen emzirmeyen annelerdi. Annelere diyet öncesi ilk tanı anında ve 2 ay sonra kontrole geldiklerinde diyet altında iken iki kez Beck Depresyon Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeği doldurtuldu.

Verilerin analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA (Tukey test), Kruskal-Wallis, Mann-Whitney u test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde Wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test, Ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

Bulgular: BPIAP, BPE ve BPIES grupları arasında hastaların tanı alma ayı, annelerin yaş ortalaması anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi. BPIAP, BPE ve BPIES grupları arasında cinsiyet dağılımı; hastaların doğum tartısı, doğum şekli, doğum zamanı, sadece anne sütü alma süreleri, ailede atopi öyküsü anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi. Tüm gruplarda diyet öncesi ile diyet sonrası kıyaslandığında CoMiSS değeri diyet öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş izlendi. Çocuklarını sadece anne sütü ile besleyen anne grubunda diyet sonrası anksiyete puanı diyet öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim görülmedi. Anne sütü ve mama ile besleyen anne grubunda diyet sonrası anksiyete puanı diyet öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış gözlemlendi. Bebeklerini sadece mama ile besleyen annelerde diyet sonrası anksiyete ve depresyon puanı diyet öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş gösterdi ve düşüş miktarı diğer iki gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Sadece anne sütü ile diyet sonrası depresyon puanı diyet öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. Anne sütü ve mama ile besleyen grupta diyet sonrası depresyon puanı diyet öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. Çoklu besin eliminasyon diyeti yapan grupta diyet sonrası anksiyete ve depresyon skoru sadece süt eliminasyon diyeti yapan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Diyet sonrası dönemde CoMiSS skoru ile anksiyete ve depresyon skoru arasında anlamlı pozitif ($p < 0.05$) korelasyon gözlemlenmiştir.

Sonuç: Besin alerjisi olan çocukların anneleri diyete maruz kaldığında ruhsal durumlarında bozulma görülebilmektedir. Çocuklarda diyet tedavisi ile klinik iyileşme sağlanırken, bu süreçte diyet yapmak durumunda kalan annelere de multidisipliner yaklaşımda bulunmak ve gereklilik halinde ruhsal açıdan desteklemek önemlidir.

Anahtar sözcükler: Besin protein ilişkili proktokolit, besin protein ilişkili enteropati, besin protein ilişkili enterokolit, eliminasyon diyeti

ABSTRACT

Assessment of The Mental Status of The Mothers of Children With The Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis, Enteropathy and Enterocolitis Syndrome During The Elimination Diet, Depending on The Clinical Manifestations of Their Children.

Objective: The prevalence of food allergies is increasing day by day in our country as well as in the world. Diagnosis of food allergy negatively affects the lives of both children and their parents. The only known treatment is dietary elimination to breastfeeding mothers and their children. This process can take months depending on the clinical condition of the children. Parents of children with food allergies experience emotional stress and restrictions in their daily activities. In this study, we aimed to evaluate the depression and mood of the mothers of children diagnosed with food protein-induced proctocolitis (FPIAP), enteropathy (FPE) and enterocolitis (FPIES) before and under diet, and to determine the clinical status of their children and the changes in their mothers' mental status.

Materials and Methods: Our study included 42 pediatric patients aged 1-12 months who were diagnosed with food protein-induced proctocolitis, enterocolitis and enteropathy in the Bezmialem Vakıf University Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition outpatient clinic and their mothers.

Participants were asked about the feeding habits of their children, how long they fed only with breast milk, when they switched to formula and complementary food, the time of birth of the children, their birth weight, the history of hospitalization and antibiotic use, the age of the mother, the education level of the mother, and the number of children in the family was recorded. The patients were weighed at the time of admission and at the control under diet, their clinical findings (irritability, breast refusal, gas pains, vomiting, mucous stools, bloody stools, steatorrhea, inability to gain weight, constipation) were questioned, and CoMiSS scoring was made and recorded in the study form. We clinically divided the patients in the study into 3 groups as FPIAP, FPIES and FPE. We divided the mothers of the patients and their children into three groups according to their diet. One of these was mothers who fed their children only with breast milk, the second was those who fed both breast milk and formula, and the third group was non-breastfeeding mothers who fed only formula.

The mothers were asked to fill out the Beck Depression Scale and Beck Anxiety Scale twice, at the time of the first diagnosis before the diet and when they came to the control after 2 months, while they were under diet.

SPSS 27.0 program was used in the analysis of the data. The distribution of variables was measured with the Kolmogorov-Smirnov test. ANOVA (Tukey test), Kruskal-Wallis, Mann-Whitney u test was used in the analysis of quantitative independent data. Wilcoxon test was used in the analysis of dependent quantitative data. Chi-square test was used in the analysis of qualitative independent data, and Fischer test was used when the Chi-square test conditions were not met. Spearman correlation analysis was used in the correlation analysis.

Results: The month of diagnosis of the patients and the mean age of the mothers did not differ significantly between the FPIAP, FPE and FPIES groups ($p > 0.05$). Gender distribution among FPIAP, FPE and FPIES groups; Birth weight, mode of delivery, time of delivery, duration of exclusive breastfeeding, family history of atopy did not differ significantly ($p > 0.05$). When the pre-diet and post-diet comparisons were made in all groups, the CoMiSS value decreased significantly ($p < 0.05$) compared to the pre-diet. In the group of mothers who fed their children only with breast milk, the post-diet anxiety score did not change significantly ($p > 0.05$) compared to the pre-diet. Anxiety score after diet increased significantly ($p < 0.05$) in the group of mothers fed with breast milk and formula. The post-diet anxiety and depression scores of mothers who fed their babies only with formula decreased significantly ($p < 0.05$) compared to the pre-diet, and the amount of decrease was significantly higher ($p < 0.05$) than those who breastfed exclusively and both breastfed and formula fed groups.

With only breast milk, the depression score after the diet increased significantly ($p < 0.05$) compared to the pre-diet. In the breast milk and formula fed group, post-diet depression score increased significantly ($p < 0.05$) compared to pre-diet. Post-diet anxiety and depression scores were significantly higher ($p < 0.05$) in the group on a multiple nutrient elimination diet than in the group on a milk elimination diet alone.

A significant positive ($p < 0.05$) correlation was observed between CoMiSS score and anxiety and depression scores in the post-diet period.

Conclusion: When mothers of children with food allergies are exposed to diet, their mental state may deteriorate. While clinical improvement is achieved with diet therapy in children, it is important to take a multidisciplinary approach to mothers who have to diet in this process and to support them spiritually if necessary.

Key words: Food protein induced allergic proctocolitis, food protein induced allergic enteropathy, food protein induced enterocolitis, elimination diet.



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Besin alerjilerinin dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de her gün gittikçe prevalansı artmaktadır Besin alerjisi kişinin bağışıklık sisteminin belirli bir besin maddesini zararlı görerek verdiği abartılı reaksiyon olarak tanımlanmaktadır (1). Besin alerjileri immün sistemin yanıtına göre IgE aracılı, IgE aracılı olmayan ve mikst tip reaksiyonlar olarak görülmektedir (2).

Besin proteini ilişkili proktokolit (BPİAP), besin protein ilişkili enteropati (BPE) ve besin proteini ilişkili enterokolit (BPİES) IgE aracılı olmayan gastrointestinal besin hipersensitivite reaksiyonlarıdır (3). BPİAP besin içerisindeki proteine karşı distal sigmoid kolon ve rektumun enflamasyonu ile, BPE ince bağırsakların, BPİES ise tüm gastrointestinal sistemin (GİS) enflamasyonu ile karakterizedir (4).

BPİAP'lı hastalar genelde sağlıklı görünen, kilo alma sorunu olmayan, kanlı, mukuslu, köpüklü, kıvamsız dışkılama ve huzursuzluk gibi şikayetleri ilk 6 ayda başlayan bebeklerdir (5). BPİES'li hastalar genelde formula mama veya ek gıdaya başlama zamanında sorumlu besin alımını takiben 1-4 saat sonra fişkirir tarzda kusma, halsizlik, solukluk, 5-10 saat içinde sulu/kanlı ishal görülen, malabsorbsiyon ve büyüme gelişme geriliği görülebilen hastalardır (6). BPE hayatın ilk aylarında başlayan çölyak hastalığında görülene benzer malabsorbsiyon ile sonuçlanan, inek sütü, yumurta veya buğday ürünlerinin alımını takiben akut bir ishal tablosunu izleyen kronik ishal ve yetersiz kilo alımı ile prezante olur (7). IgE aracılı olmayan besin alerjileri genelde yaşamın ilk hafta ve aylarında başlar ve ilk 2 yılda geriler (8).

IgE aracılı olmayan besin alerjilerinde en sık suçlanan besinler: İnek sütü, yumurta, soya, deniz ürünleri, fındık, ceviz gibi sert kabuklu yemişler, buğday ve mısırdır (9-11). Bu proteinler anne sütü alan hastalarda anne sütündeki besinlerden geçer. Formula mama kullananlarda direkt inek sütü proteinine maruz kaldıkları için görülebilir (12). Günümüzde tek tedavisinin sorumlu alerjik besinleri diyetten çıkarmak olması sebebiyle besin alerjileri hayat kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (13). Anne ve çocuklara yapılan eliminasyon diyet süreci çocukların klinik durumuna göre aylar sürebilmektedir. Eliminasyon diyetine uyum ebeveynlerin özellikle de emziren annelerin karşılaştıkları en önemli sorunlardan biridir (14).

Bu çalışmada besin protein ilişkili proktokolit, enterokolit ve enteropati tanısı alan çocukların annelerinin diyet öncesi ve diyet altındaki depresyon ve duygu durumlarını

değerlendirmeyi ve çocuklarının klinik durumundaki değişimler ile bağlantılı olarak annelerinin ruhsal durumlarındaki değişimleri belirlemeyi amaçladık.

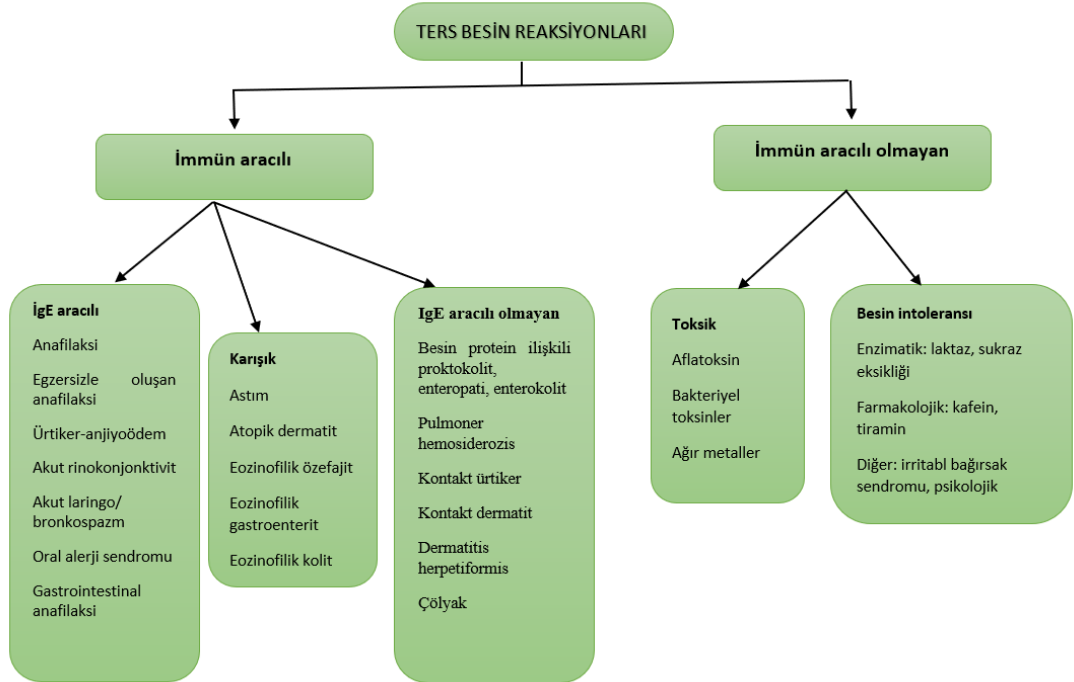


2. GENEL BİLGİLER

2.1. Besin Protein Alerjisi

Besin alerjisi kişinin bağışıklık sisteminin belirli bir besin maddesini zararlı görerek verdiği abartılı reaksiyon olarak tanımlanmaktadır (1). Ters besin reaksiyonları immün sistemin yanıtına göre immün aracılı ve immün aracılı olmayan reaksiyonları kapsamaktadır. İmmün aracılı besin reaksiyonları ise 3 ayrı mekanizma ile olabilir; IgE aracılı, hücre aracılı ve mikst tip hipersensitivite reaksiyonları (Tablo1)(2). Besin alerjisi bebeklik ve erken çocukluk döneminde daha sık görülmekle birlikte her yaş grubunda görülür.

Tablo 1. Ters besin reaksiyonları



2.2. Epidemiyoloji

Birçok çalışma son 30 yıl içinde gelişmiş ülkelerde daha fazla olmak üzere besin alerjisi sıklığında artış olduğunu göstermektedir (15). Besin alerjileri ile ilgili yapılan çalışmalarda yaş aralığı, tanıda kullanılan yöntem ve araştırılan besinler farklı olduğundan besin alerjisi sıklığı tam olarak bilinmemektedir (16). Sıklığı yaş ve diyetle ilgilidir. Rektal kanamalı infantlar ile ilgili yapılan farklı çalışmalarda besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP) görülme insidansı %18 ile %64 arasında geniş aralıkta değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri merkezli kohort çalışmada histolojik kriterler ile infantların %64'üne (17), Finlandiya Tampere hastanesinde yapılan çalışmada ise eliminasyon ve provokasyon testi ile ise infantların %18'ine (18) besin ilişkili proktokolit tanısı konulmuştur.

Öte yandan, besin alerjisi sıklığını saptamak için yapılan bazı çalışmalarda doğrulanabilir gıda alerjisi oranları çok daha düşük olmasına rağmen, ebeveynlerin veya bakım veren kişilerin üçte bir kadarının küçük çocuklarında ters besin reaksiyonları düşündükleri gösterilmiştir (19).

2.3. Patofizyoloji

IgE aracılı besin alerjilerinde besin proteinine maruz kalındığında antijenin, mast hücre ve bazofillerin yüzeylerinde yer alan membran-ilişkili IgE'ye bağlanması sonucunda bağışıklık sistemi tarafından IgE antikorları üretilir. Hücreler arası bağ oluşturma özelliği ile bu antikorlar, besin proteini üzerindeki güçlü alerjenik epitoplara bağlanır ve güçlü inflamatuvar mediyatörlerin hızlıca salınması tetiklenir. Teorik olarak, herhangi bir protein bu hipersensitivite reaksiyonuna neden olabilir ancak en sık alerjenler inek sütü, yumurta, yer fıstığı, soya, balık, kabuklu deniz ürünleri ve balıktır.

Gıda kaynaklı anafilaktik reaksiyonlar, duyarlı bir bireyde yeterli miktarda gıda alerjeni oral veya gastrointestinal mukozal bariyeri (nadiren de buharın veya gıda alerjen proteinleri içeren partiküllerin solunması durumunda solunum mukozal

bariyerini) geçtiğinde meydana gelir. Besin alerjisi bir mukozal bariyeri geçtikten sonra, tüm vücutta dolaşır ve cilt, gastrointestinal sistem, solunum yolu ve/veya kardiyovasküler sistemdeki dolaşımdaki bazofillere ve doku mast hücrelerine bağlı gıda alerjisine özgü IgE antikorlarını çapraz bağlar. Bu hücrelerin aktivasyonu, çeşitli proinflatuvar mediyatörlerin salınmasına neden olur (20).

Besin proteini ilişkili enterokolit sendromunda (BPIES) altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Besin alerjilerinin yutulmasının, T hücrelerinin aracılık ettiği lokal enflamasyona neden olduğu ve bunun bağırsak geçirgenliğinin (intestinal permeabilitenin) artmasına ve sıvı geçmesine yol açtığı varsayılmaktadır (21, 22).

BPIES ile ilgili yapılan çalışmalarda barsak mukozal biyopsisinde (TNF α), IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 düzeyinde artış, Transforming *growth factor beta* 1 (TGF- β 1) reseptör düzeyinde azalma saptanmıştır (23, 24). BPIES'li hastaların çoğunda gıdaya özgü IgE antikorları (serum spesifik IgE ve/veya deri prick testi ile) saptanmaz. Bununla birlikte, çocukların yüzde 25 kadarında BPIES'li indükleyen gıdalara karşı spesifik IgE kanıtı vardır (25, 26). Bağırsak mukozal IgE, antijen alımını ve lokal bağırsak iltihabını kolaylaştırabilir, ancak sonuç için daha fazla çalışma gerektirir (27).

Besin proteini ilişkili enteropatide (BPE) CD8+ T lenfositler sayıca artmıştır, B lenfosit cevabı yoktur ve IL-4 ve IFN- γ düzeyleri artmıştır (5).

Alerjik proktokolitte periferik kan mononükleer hücreleri süt proteini ile uyarıldığında T helper 2 tipi sitokinlerin (IL-3, IL-5, IL-13) arttığı görülmüştür. BPIAP'ta ağızdan alınan bir proteinin neden rektum ve distal sigmoid kolonla sınırlı bir inflamatuvar yanıtı indüklediği çok net değildir. Bu durum bir hipotezde, sorumlu proteinin, kolonik bakteriyel enzimler antijeni parçalayana veya serbest bırakana kadar anne sütündeki antikorlara bağlı olması ile izah edilmiştir. Bir çalışmada, gıda proteini ile indüklenen proktokoliti olan 25 bebekten 24'ünde perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikorları (p-ANCA) bulunmasıyla, 18 kontrol grubunda hiçbirinde p-ANCA saptanmaması otoimmün mekanizma olasılığını artmıştır (28).

Mikst tip besin alerjileri olan Eozinofilik Gastrointestinal Hastalıkların (EGH) patogenezi tam olarak bilinmemektedir. EGH'nin en belirgin özelliği doku eozinofilisidir. Sindirim sisteminde özefagus hariç diğer alanlarda eozinofiller bulunmaktadır, eozinofili denilmesi için büyük büyütmelerde özefagusta >15 , midede ≥ 30 , duodenumda ≥ 30 , kolonda ≥ 64 , rektumda >10 eozinofil olması gerekmektedir (29). Hastalarda gıda alerjisine özgü T yardımcı 2 (Th2) hücrelerini ekspres eden bir

interlökin-5 (IL-5) popülasyonu tanımlanmıştır (30). Bu gıdaya maruz kalmanın, EGH'deki IL-5+ Th2 hücrelerinin farklılaşmasını aktive ettiğini ve tahrik ettiğini ve bunun da bağırsak eozinofilisine yol açtığını göstermektedir. Kemokinlerin eotaksin ailesi, antijene yanıt olarak eozinofillerin bağırsak içine alınmasında merkezi bir rol oynamaktadır (31). Eozinofiller bir kez gastrointestinal kanala alındıklarında, IL-3, IL-5 ve granülosit makrofaj-koloni uyarıcı faktör gibi eozinofil-aktif sitokinlerin salınımı yoluyla varlığını sürdürebilirler (32). Eozinofiller ayrıca sitotoksik bir katyonik protein olan major temel protein (MBP; major basic protein), eozinofil kökenli nörotoksin (EDN; eosinophil-derived neurotoxin), eozinofil katyonik protein (ECP; eosinophil cationic proteins) ve eozinofil peroksidaz (eosinophil peroxidase) gibi birçok katyonik protein içerirler salınmasıyla doğrudan veya lökotiren sentezi üzerinden lokal enflamasyona neden olabilir (33, 34).

2.4. Besin Alerjisinde İmmünojik Mekanizmalar

2.4.1. IgE aracılı besin alerjileri

IgE aracılı besin alerjilerinde belirti ve bulgular besin maruziyetinden kısa süre sonra (saniye/dakikalar-2 saat) başlar. Oral alerji sendromu, yaygın ürtiker, kusma, ishal, kolik ağrı gibi anafilaktik olmayan akut alerjik reaksiyonlar, kardiovasküler ve solunum sistem bulgularının eşlik ettiği anafilaksi bunlara örnektir (35).

Oral alerji sendromunda belirtiler genellikle orta şiddette olup, oral mukoza ve farenksi etkiler. Taze, pişmemiş meyve ve sebzelerin yenmesi üzerine ani başlayan saniyeler/dakikalar içerisinde dudaklarda, damak, dil, kulaklar ve boğazda kaşıntı, uyuşma, batma ve yanma hissi dudaklarda ve dilde ödem görülebilmektedir (36, 37). Pişmiş meyve ve sebzeler tipik olarak semptomları ortaya çıkarmaz. Semptomlar genellikle alım durduktan sonra dakikalar içinde azalır. Ancak sistemik semptomlara ilerleme olabilir ve anafilaksi bildirilmiştir (38). Tedavide alerjen gıdalardan eliminasyon diyeti ve adrenalin otoenjektör kalemleri taşımaları önerilir.

Akut ürtiker ve anjiyoödem, genellikle gıda alerjeninin yutulmasından sonraki dakikalar içinde ortaya çıkan, gıdaya karşı alerjik reaksiyonların muhtemelen en

yaygın kutanöz belirtileridir. Akut ürtiker vakalarının yüzde 20'sinden gıda alerjisi sorumlu olabilir (39, 40). Besinlerle doğrudan temas akut kontakt ürtikere de neden olabilir. Yaygın alerjenlere ek olarak, çiğ etler, deniz ürünleri, çiğ sebze ve meyveler, hardal, pirinç ve bira bu reaksiyon şeklinde rol oynayan gıdalar arasındadır (41, 42).

Gastrointestinal anafilakside en sık bildirilen bulgular dil, dudak ve uvula ödemi, kramp tarzında karın ağrısı, ishal ve kusmadır. Besin alerjilerinde solunum bulguları sık görülmekle birlikte, izole kardiyovasküler kollaps nadiren görülmektedir (43). Hafiften şiddetliye doğru sıralanan diğer belirti ve semptomlar arasında kaşıntı, kızarma, ürtiker/anjiyoödem, periorbital ödem, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, öksürük, hırıltılı solunum, nefes darlığı, ses kalitesinde değişiklik, boğulma hissi, taşikardi (veya bradikardi, daha az yaygın olarak), baş dönmesi, hipotansiyon ve kardiyovasküler kollaps görülebilir.

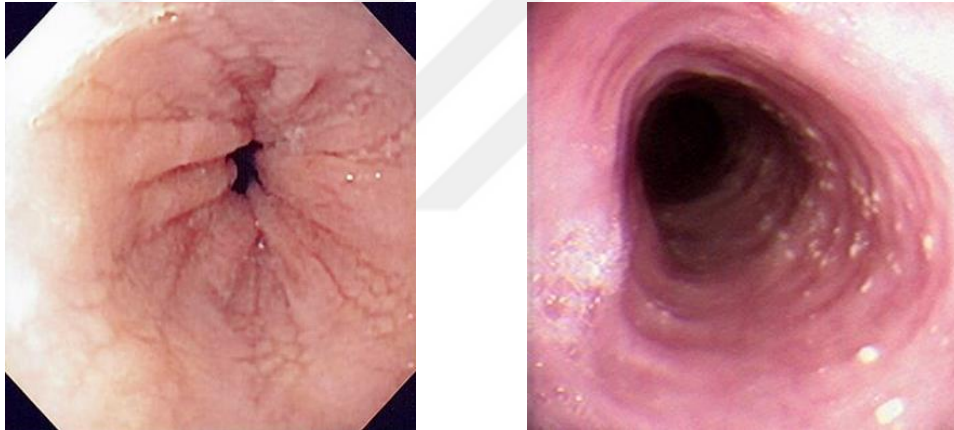
Tanıda deri-prik testi, besine özgül serum IgE düzeyleri kullanılmaktadır (44).

2.4.2. Mikst tip (Eozinofilik Gastrointestinal Hastalıklar)

Mikst tip besin alerjileri eozinofilik özefajit, eozinofilik gastrit/gastroenterit, eozinofilik kolit gibi alerjik eozinofilik gastrointestinal hastalıklar ; atopik dermatit ve kronik solunum yolu semptomları ile prezante ola bilir (45).

Eozinofilik özefajit (EoE) yemek borusunun eozinofil hücrelerinin birikimi sonucu ortaya çıkan kronik, inflamatuvar, tekrarlayan, immun aracılı bir hastalıktır (46). Çocuklarda görülen semptomlar yaşa göre değişiklik göstermektedir. Bir çalışmada en sık görülen semptomlar olarak beslenme güçlüğü (ortalama 2 yaş öğürme, reflü belirtileri, katı gıdaları istememe, iştahsızlık), kusma (ortalama 8,1 yaş), karın ağrısı (ortalama 12 yaş), disfaji (ortalama 13 yaş), besin takılma hissi (ortalama 16.8 yaş) gösterilmiştir (47). Tanıda deri-prik testleri ve besin spesifik IgE sıklıkla pozitifdir (48). Endoskopik görünüm olarak trakealizasyon (özefagusta trakea benzeri halkalanmalar), beyaz eksüdatif lezyonlar, uzunlamasına çizgilenmeler, krapon kâğıdı görünümünde mukoza olması tanıyı düşündürür. Özefagus daralması da EoE komplikasyonu olarak görülebilir (ŞEKİL1,2). Biyopsi örneklerinde eozinofilik infiltrasyon (her büyük büyütme alanında >15 eozinofil) saptanmaktadır (49, 50).

EoE tedavisinin temelini eliminasyon diyeti, proton-pompa inhibitörleri ve topikal steroidler oluşturur (51, 52). Topikal steroid olarak Flutikazon ve Budenoside preparatlarının inhale şekilleri ağıza püskürtülerek veya elma püresi, sakkaroz gibi ürünlerle visköz hale getirilip oral olarak kullanılır (53, 54). Oral prednizon kullanımı topikal flutikazondan biraz daha etkili olabilir, ancak yan etki olasılığının daha yüksek olduğu için rutin prednizon kullanımı önerilmiyor (55). Topikal ile sistemik glukokortikoidleri karşılaştıran randomize bir çalışmada prednizon grubunda histolojik iyileşme daha fazla görüldü, fakat tedaviyi bıraktıktan sonraki 24 hafta içinde her iki gruptaki hastaların yüzde 45'inde nüks gözlemlendi. Ayrıca prednizon kullanan hastaların yüzde 40'ında glukokortikoid yan etkiler meydana gelirken, flutikazon kullanan grupta özefagus kandidiyazisi yüzde 15'inde görüldü (56). Tedaviye yanıt alınamayan vakalarda kısa süreli olarak sistemik steroidler (1-2 mg/kg/gün en çok 60 mg/gün) 7-15 gün kullanılabilir (57).



Şekil 1. Gelişme geriliği ve ishal şikayeti olan 14 aylık hastanın özefagusunun endoskopik görünümü. EoE ile uzunlamasına çizgilenmeler ve özefagusta daralma.

Courtesy of Karen Murray

Şekil 2. Disfaji şikayeti olan hastanın endoskopik görünümü. Özefagusta trakealizasyon, beyaz eksüdatif lezyonlar.

Courtesy of Eric D Libby, MD

Eozinofilik Gastroenterit/Gastrit mide ve/veya duodenumun eozinofilik infiltrasyonu ile karakterize olan inflamatuvar bozukluklardır. Çocuklarda nadirdir (58). Kronik karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal gibi semptomlarla görülmesi sebebiyle İrritabl Barsak Sendromunu (İBS) taklit edebilmektedir (59). Farklı olarak, yaygın ince barsak tutulumu göstergesi olarak kilo kaybı, anemi ve malabsorbsiyon da gözlemlenebilmektedir (60). Hastalık seroza tutulumunda eozinofilik asit ile de prezante

ola bilir (59). Elemental diyet, sistemik steroid, montelukast, disodyum kromoglikat, anti-İL 5 tedavide kullanılan başlıca yöntemlerdir (61-64).

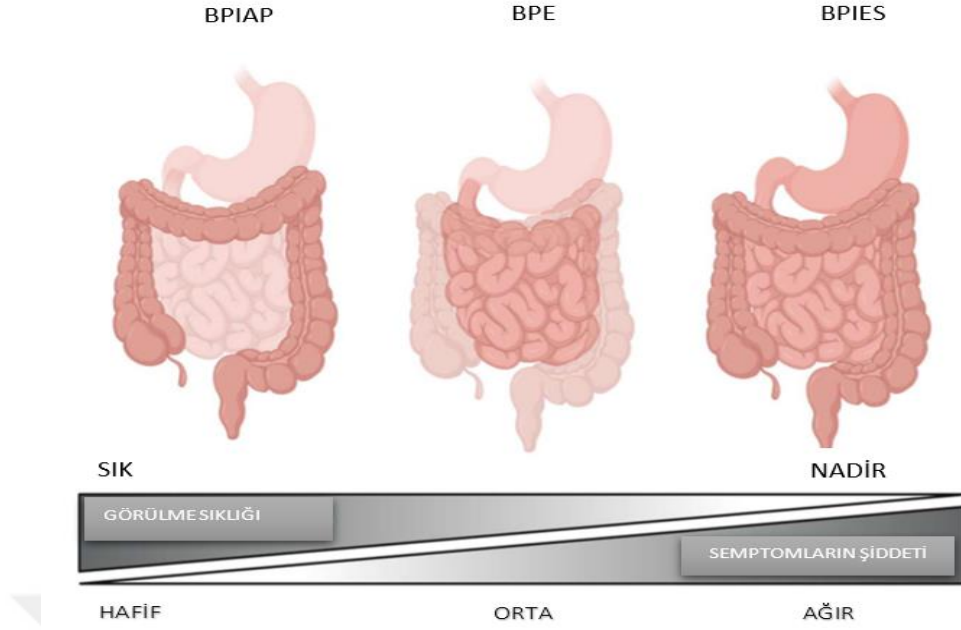
Eozinofilik Kolit bebeklik döneminde inek sütü protein alerjisine bağlı olarak primer olarak görülmektedir. GİS hastalıklarına sekonder gelişen formu ise adölesan dönemde karın ağrısı, ishal ve kilo kaybı bulguları ile karşımıza çıkmaktadır. Primer eozinofilik kolitte tedavide alerjenin diyetten uzaklaştırılması temel tedavi yöntemi iken, adölesan ve erişkinlerde sıklıkla steroid tedavisi gerekmektedir (65).

2.4.3. IgE aracılı olmayan besin alerjileri

Besin proteini ilişkili proktokolit (BPIAP), besin proteini ilişkili enteropati (BPE) ve besin proteini ilişkili enterokolit (BPIES) IgE aracılı olmayan gastrointestinal besin hipersensitivite reaksiyonlarıdır (3). Hücre aracılı besin alerjilerinde bulgu ve yakınmalar daha geç (1 saat-7 gün) başlar ve besin-belirti ilişkisi kurmak daha zordur. Genelde yaşamın ilk hafta ve aylarında başlar ve ilk 2 yılda geriler (8).

2.5. IgE Aracılı Olmayan Besin Alerjilerinde Klinik Bulgular

BPIAP besin içerisindeki proteine karşı distal sigmoid kolon ve rektumun enflamasyonu ile, BPE ince bağırsakların, BPIES ise tüm GİS sisteminin enflamasyonu ile karakterizedir (4) (Şekil 3).



Şekil 3. BPIAP distal sigmoid kolon ve rektumun; BPE ince bağırsakların, BPIES ise tüm GİS sisteminin enflamasyonu ile karakterizedir.

2.5.1. Besin protein ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP)

Besin proteinine bağlı alerjik proktokolit (BPIAP) doğumdan sonraki birkaç ay içinde, genellikle 2-8 hafta arasında ortaya çıkar, ancak semptomlar bazen yaşamın ilk haftasında başlar (66, 67). Klinik olarak kanlı, mukuslu, köpüklü, kıvamsız dışkılama ile karakterizedir. Rektal kanama ile baş vuran hastaların %60'ından BPIAP sorumludur. Aynı zamanda huzursuzluk, artmış bağırsak hareketleri de görülen semptomlar arasındadır (5). Gastrointestinal semptomlara rağmen bebekler tipik olarak sağlıklı, iyi görünürler; kilo alımları iyidir. Ailede atopik hastalık öyküsü (IgE aracılı alerji, egzema, astım ve alerjik rinit), BPIAP'lı bebeklerde genel popülasyona göre biraz daha yaygındır (68). Sorumlu besin elimine edildikten 1-10 gün arasında semptomlar geriler. Genellikle 1 yaş civarında tolerans gelişir (69). BPIAP için Modifiye Powell tanı kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir (12).

Tablo 2. BPIAP için Modifiye Powell tanı kriterleri

| BPIAP için Modifiye Powell tanı kriterleri: |
|--|
| 1. Herhangi bir sağlık sorunu olmayan bebeklerde rektal kanama olması, |
| 2. Sorumlu besin elimine edildikten sonra bulguların kaybolması, |
| 3. Diğer rektal kanama yapan nedenlerin dışlanmasıdır. |

2.5.2. Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu (BPİES)

BPİES çoğunlukla infantlarda mama ile beslenen bebeklerde veya yalnızca anne sütü alan bebeklerin diyetine ek gıdaların eklendiği dönemde görülür. Klinik bulgular ortalama 2-7 ay arasında ortaya çıkar (51). Mama ile beslenen bebeklerde semptomlar daha erken 6 aydan önce başlar (70). İsrail’de yapılan bir kohort çalışmada yenidoğan döneminde doğumdan ortalama 11 gün sonra gelişen kusma ve ishal ile prezante olan BPİES vakaları da bildirilmiştir (71). Sadece anne sütü alan bebekler, anneden geçen proteinlerle duyarlılık oluşturabilirler, ancak genellikle semptom göstermezler. Semptomlar bebeklerin diyetine katı gıdaların eklenmesi ile olur. Bu durumda ortalama başlangıç yaşı 5-7 ay arasındadır (6).

Klinik olarak akut ve kronik BPİES vardır. Akut Bpies tanı kriterleri Tablo 3’te belirtilmiştir. Semptomlar en sık görülen klinik formu olan akut BPİES’te sıklıkla sorumlu besinin alımını takiben 1-4 saat sonra fişkırır tarzda kusma, halsizlik, soluklaşma olur ve daha az sıklıkta ise 5-10 saat içinde sulu/kanlı ishal görülebilir. Daha nadir olarak karın ağrısı, distansiyon ve dehidratasyon görülebilir. %15 vakada hemodinamide bozulma, hipotermi, hipotansiyon, asidoz, methemoglobinemi olur ve intravenöz sıvı desteği gerektirir. Bu durum sepsisle karışabilir (6, 72, 73). Bulgular sorumlu besin uzaklaştırıldıktan 24 saat içerisinde geriler, anafilaksi gözlenmez.

Tablo 3. Akut BPİES tanı kriterleri.

| Akut BPİES Tanı Kriterleri: |
|---|
| <i>Majör kriter:</i> |
| Şüpheli gıdanın alımı sonrası 1-4 saat içinde kusma ve buna klasik IgE aracılı reaksiyonlarda görülen deri ve solunum sistemi belirtilerinin eşlik etmemesi |
| <i>Minör kriterler:</i> |
| 1. Aynı şüpheli besini yedikten sonra tekrarlayan kusma atağı |
| 2. Başka bir besin alımından sonra 1-4 saat içinde yineleyen kusma |
| 3. Herhangi bir şüpheli reaksiyon sonrası letarji |
| 4. Herhangi bir şüpheli reaksiyon sonrası belirgin solukluk |
| 5. Herhangi bir şüpheli reaksiyon sonrası acil servis ihtiyacı |
| 6. Herhangi bir şüpheli reaksiyon sonrası intravenöz sıvı desteği ihtiyacı |
| 7. 24 saat içinde (genellikle 5 ila 10 saat) ishal |
| 8. Hipotansiyon |
| 9. Hipotermi |

BPİES tanısı için hastanın 1 majör ve en az 3 minör kriteri karşılaması gerektirir. Sadece tek bir atak olduğunda viral gastroenteritler bu yaş grubunda sık görüldüğünden besin provakasyon testi tanı için göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, tanı kriteri olmasa da akut BPİES reaksiyonları, olağan birkaç günlük gastroenterit seyrine kıyasla sorumlu besin uzaklaştırıldığında tipik olarak birkaç saat içinde tamamen geriler. Besin yükleme testi [BYT, oral food challenge (OFC)] tanı için gerekli bir kriter değildir.

Kronik BPİES ise inek sütü veya soya bazlı formula mamalarla beslenen infantlarda genellikle 4. ayda görülür (70, 74). Sorumlu besinle düzenli/yineleyen karşılaşma sonucunda aralıklı fakat ilerleyici kusma, bazen kanlı, kronik ishal, malabsorbsiyon ve büyüme gelişme geriliği ile görülmektedir (6, 24, 74, 75). Bazen dehidratasyon ve şoka neden olabilecek şekilde ağır şekilde seyredebilir (73). Hipoalbuminemi gelişebilir. Kronik BPİES'te tanı, sorumlu besin diyetten uzaklaştırıldıktan sonra semptomların günler-haftalar içinde düzelmesi ve oral provokasyonla yine verildiğinde akut BPİES (1-4 saat sonra yineleyen kusma, solukluk, letarji) tablosunun oluşması ile konulur (76-78). Kronik BPİES tanı kriterleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Kronik BPİES tanı kriterleri

| Kronik BPİES: |
|---|
| <i>Ciddi klinik:</i> |
| Sorumlu besin düzenli olarak alındığında (Örn. inek sütü veya soya bazlı mama) görülür. Aralıklı fakat progresif olarak kusma ve ishal (bazen kanlı) ile ortaya çıkar, bazen dehidratasyon ve metabolik asidoz da eşlik edebilir. Ağır vakalarda bağırsakların geçici olarak dinlendirilmesi ve intravenöz sıvı tedavisi gerekebilir. |
| <i>Hafif klinik:</i> |
| Sorumlu besinin az miktarlarda alınması ile (Örn. ek gıdalar) görülür. Aralıklı kusma, ishal, kilo alımında azalma ve büyüme geriliği görülebilir. Fakat dehidratasyon ve metabolik asidoz olmaz. |
| Kronik BPİES tanısı için en önemli kriter, sorumlu besin ya da besinlerin diyetten çıkarılmasını takip eden günlerde semptomların düzelmesi ve gıda tekrar verildiğinde semptomların akut olarak tekrarlaması tanıya yardımcıdır. Kesin tanı BYT ile konulur. |

Akut ve kronik BPIES.in klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 5’de gösterilmiştir (69).

Tablo 5. Akut ve kronik BPIES klinik ve laboratuvar özellikleri

| | Akut BPIES | Kronik BPIES |
|--------------------------------|--|---|
| Besin alımı | Aralıklı alım veya uzun süreli eliminasyon sonrası alım | Düzenli alım vardır. |
| Belirtilerin başlangıcı | Besin alımından 1-4 sat içinde kusma, solukluk, letarji bazı hastalarda 5-8 saat içinde ishal | Aralıklı kusma, besinle ilişki kurmak zordur. Kronik ishal (kanlı veya mukuslu), ağırlık kaybı veya büyümede duraklama |
| Belirti ve bulgular | Tekrarlayan kusma (%95), letarji (%75-85), solukluk, dehidratasyon, ishal (%25-40) Ağır formunda sık ve şiddetli fişkırr tarzda kusma, kanlı ishal, batın distansiyonu, letarji, hipotansiyon (%15-20), hipotermi | Ara-ara kusma, ishal, letarji, solukluk, tartı kaybı, büyüme geriliği. Ağır formunda safralı kusma, kanlı ishal, batın distansiyonu, dehidratasyon, letarji |
| Laboratuvar | Nötrofili, trombositoz, dışkıda lökosit(>10/hpf) ve eozinofil, asidoz, methemoglobinemi | Anemi, hipoalbuminemi, lökositoz, sola kayma, eozinofili, asidoz, methemoglobinemi, dışkıda redüktan madde |

2.5.3. Besin proteini ilişkili enteropati (BPE)

Son yıllarda sıklığı azalmıştır. Hastalık hayatın ilk aylarında (2-9 ay) inek sütü, yumurta veya buğday ürünlerinin alımını takiben akut bir ishal tablosunu izleyen kronik ishal ve yetersiz kilo alımı ile prezante olur (7). En çok modifiye edilmemiş (formülsüz) sütle beslenen bebeklerde ortaya çıkar. Karın distansiyonu, bez dermatiti,

kolik tarzda karın ağrısı, egzema, gastroözofageal reflü, rektal kanama ve hipoalbuminemiye sekonder ödem tablosu hastalığın diğer bulgularıdır. Anemi ve hipoalbuminemi görülebilir ancak methemoglobinemi veya asidemi beklenilmez, bu da onu BPİES'ten ayırt etmeye yardımcı olabilir. Tanı tipik klinik bulgularla birlikte endoskopide bağırsak histopatolojisi incelendiğinde yamasal villöz atrofi, mononükleer yuvarlak hücre infiltrasyonu ve birkaç eozinofil ile doğrulanır (79). Sorumlu besinin diyetten çıkarılması ile 1-2 hafta içinde klinik, 6-18 ay içinde histolojik bulgular düzelir. İyi seyirlidir. Hastaların çoğu ilk 2 yaşta sorumlu proteini tolere ederler (80). Tablo 6'da IgE aracılı olmayan besin alerjilerinin klinik farklılıkları karşılaştırılmıştır.

Tablo 6. IgE aracılı olmayan besin alerjilerinin klinik bulgularının karşılaştırılması

| | BPİES | BPİAP | BPE |
|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Başlangıç yaşı | Birkaç gün- 1 yaş | Birkaç gün- 6 ay | 2-24 ay |
| Belirtiler | | | |
| Kusma | %100 şiddetli | Hayır | Aralıklı %50-80'inde |
| İshal | <%50, kronik tipte şiddetli | Nadir, hafif | >%80'inde, orta derecede |
| Dışkıda kan | <%15, kronik tipte şiddetli | %100 hafif-orta derecede | Nadir |
| Ödem | Kronik tipte olabilir | Çok nadir | Orta derecede |
| Dehidratasyon | %15-50 | Hayır | Nadiren |
| Letarji, solukluk veya hipotermi | %50-80 | Hayır | Hayır |
| Şok | %15-20 | Hayır | Hayır |
| Büyümede duraklama | Kronik şekilde, orta-ağır | Hayır | >%80, orta derecede |

2.6. Tanı

2.6.1. Öykü ve fizik muayene

Tanıda detaylı sorgulanmış iyi bir öykü, tam fizik muayene, eliminasyon diyeti ve besin yükleme testi esastır (81). Öykü alırken hastanın beslenme durumu (anne sütü alma durumu, ek gıdalara geçiş zamanı, inek sütü başlama zamanı), besinin özellikleri (çiğ, fermente, fırınlanmış gibi), besinin türü (yumurta, soya, pirinç, tahıl, balık, kabuklu kuruyemişler vs.), besinin miktarı, tetikleyen faktörler (egzersiz gibi) ve aile öyküleri sorgulanarak ayrıntılı bilgi alınması önemlidir (82). Aynı zamanda sorumlu besin alımı ile belirtilerin başlaması arasındaki geçen süre de önemlidir. IgE aracılı besin alerjilerinde belirtiler besin alımı sonrasında ilk 2 saat içinde görülüyorsa, IgE aracılı olmayan besin alerjilerinde bu süre daha uzundur (2, 83). IgE aracılı olmayan besin alerjilerinde besin alımı ile semptomların ortaya çıkışı arasında doğrudan bir ilişki olmaması nedeniyle sorumlu besin ile semptom arasında ilişki kurmak her zaman kolay değildir (84). Öyküde şüphelenilen besin maddesine maruziyet sonrası semptomların ortaya çıkması ve her maruziyetten sonra tekrarlanması tanıya yardımcı olabilir.

Yapılan bazı çalışmalarda ailesi veya bakım veren kişi tarafından olduğu düşünülen besin alerjilerinin %50-90'ının gerçek besin alerjisi olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle diyet günlükleri tutulması da tanının koyula bilinmesi için çok önemlidir (85). Tutulan günlüklerde hastaların hangi zaman diliminde hangi besinleri tükettiği ve ne kadar süre sonra hangi şikayetlerin ortaya çıkması değerlendirilerek besin-semptom ilişkisi ortaya konulur (86). Diyet günlüklerine aynı zamanda tüketilen besinlerin içerikleri, paketli gıdaların da etiketleri incelenerek içerisinde yer alan tüm besin maddeleri ve katkı maddeleri not edilmelidir (87).

Fizik muayenede, alerjik reaksiyonun akut bulguları ya da alerjik hastalığın kronik bulguları değerlendirilmelidir. Bez dermatiti ve rektal kanamaya sebep olacak fissür açısından anal bölge dikkatli incelenmelidir. Klinisyen kanlı dışkılamının diğer nedenlerinin de (anal fissür, invajinasyon, gastroenterit, meckel divertikülü, koagulopati, yutulmuş maternal kan) ayırıcı tanısını yapmalıdır (18). Çocukların atopik dermatit, alerjik rinit ve astım gibi atopik durumlarla ilişkisi gözlemlenmeli, beslenme durumu, dehidratasyon, malnutrisyon, ödem, büyüme gelişme durumu değerlendirilmelidir (83). Bebek ve infantlarda rektal kanamanın diğer nedenleri Tablo 7'de gösterilmiştir (88).

Tablo 7. Yenidoğan ve infantlarda rektal kanama nedenleri ve klinik özellikleri

| Teşhis olanakları | Yenidoğan | İnfant | Klinik özellikler | İlk basamak test |
|---|-----------|--------|---|---|
| Yutulmuş anne kanı | X | X | Annenin meme uçları çatlamış veya kanyor | Apt testi |
| Nekrotizan enterokolit; midgut volvulus ile malrotasyon; Hirschsprung hastalığı | X | | Akut olarak başlar Kusma, karın şişliği, ishal ve/veya kabızlık) | Görüntüleme, cerrahi konsültasyon |
| Koagülopati | X | X | Diğer kanama bulguları varlığı (sefal hematom, mukokutanöz kanama, peteşi | Koagülasyon parametreleri bakılır |
| Hirschsprung ile ilişkili enterokolit | X | X | Bilinen veya olduğu şüphelenilen Hirschsprung hastalığı olan hastada karın şişliği, ateş, kusma, ishal | Ayakta direkt batın grafisi ("cut-off" sign). |
| Vasküler malformasyon veya hemanjiyom | X | X | Diğer vasküler lezyonları olan çocuklar (örneğin, HHT veya infantil hemanjiyomatoz); epistaksis veya demir eksikliği olabilir | Endoskopi |
| Gastrointestinal duplikasyon kisti | X | X | Gastrointestinal kanama, enfeksiyon veya invajinasyon | İnce barsak görüntülemesi |
| İnfantil ve çok erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalığı | X | X | İshal (kanlı veya kansız), büyüme gelişme duraksaması, şiddetli perianal hastalık, tekrarlayan enfeksiyonlar, atipik endoskopi veya histoloji bulguları, cilt lezyonları ve ilişkili otoimmün hastalıklar | İmmün yetmezlik değerlendirmesi; tüm ekzom dizilimi değerlendirilmesi |
| Enfeksiyöz kolit | X | X | Gevşek, kanlı dışkı; karın ağrısı, ateş | Enterik patojenler için dışkı kültürü; C. difficile testi (toksin veya PCR); dışkı mikroskopisi |
| Anal fissür | X | X | İyi görünüm; kanlı dışkı, genellikle kabızlık ile ilişkili | Anüs muayenesi |
| İnvajinasyon | | X | Ani başlayan karın ağrısı ve letarji, kanlı dışkı ("çilek jölesi" görünümü) olsun veya olmasın | Batın ultrasonografi, suda çözünür kontrastlı lavman veya hava lavmanı (tanı ve ameliyatsız redüksiyon için |
| Meckel divertiküliti | | X | Ağrısız rektal kanama, özellikle tekrarlayan ve anal fissür hariç tutulmuşsa; kanama bol olabilir | Meckel taraması |

2.6.2. Tanısal Testler

2.6.2.1. Deri prik testi (DPT) ve spesifik IgE (spes. IgE) ölçümü

Deri prik testi (DPT) IgE aracılı besin alerjilerinde kolay uygulanabilir ve sonuçları hızlı elde edilen duyarlanmayı gösteren bir tanı yöntemidir. DPT’de önkolun iç kısmına 1 damla gliserinli alerjen ekstresi damlatıldıktan sonra bir lanset yardımı ile deride bir çizik oluşturulur. Duyarlanmış kişide 15-20 dakika içinde alerjen uygulanan bölgede spesifik IgE aracılığı ile mast hücre degranülasyonu uyarılarak ciltte lokal reaksiyon (kızarıklık ve kabarıklık) meydana gelir (86, 89). Ödem en geniş çapı ve buna dik olan çap ölçülerek ortalaması alınır ve ortalama ödem çapı negatif kontrolden ≥ 3 mm olan testler pozitif kabul edilir (90). Pozitif testte ölçülen çap arttıkça gelişebilen reaksiyon ihtimali ve şiddeti de artmaktadır (91). Deri-prik testi bebekler ve çocuklar için yapılabilmektedir ancak reaktivitesi düşük olabilmektedir. DPT’den 5 gün önce sonucu etkilememesi amacıyla eğer var ise antihistaminik alımının durdurulması gerekmektedir (92).

Besin alerjisi tanısında rutin olarak total serum IgE düzeyi bakılması önerilmemektedir. Serumda besine özgül IgE ölçümü IgE aracılı besin alerjilerinin tanısında kullanılan bir diğer önemli yöntem olmakla birlikte tanı koymak için tek başına yeterli değildir (85). Sistemik reaksiyon riski yoktur ve hastanın ilaç kullanımından etkilenmemesi önemli avantajlarıdır. Genellikle besin spesifik IgE titresi yükseldikçe ve DPT reaksiyonunun çapı büyüdükçe klinik reaksiyon riski artar (93). Öte yandan spesifik IgE'nin düşük düzeylerinde daha ağır klinik reaksiyonlar gözlenebilirken yüksek spesifik IgE düzeylerinde ise daha hafif klinik reaksiyonlar gözlenebilir veya hiç reaksiyon gözlenmeyebilir (86). Negatif sonuç ise besin alerjisini dışlamaz.

Hücre aracılı besin alerjilerinde ise deri-prik testi, serum spesifik IgE düzeyi genellikle negatif saptanır ve tanıda kullanılmaz (94). Bu testler besine özgü IgE varlığını değerlendirerek, IgE aracılı olmayan gastrointestinal bozukluklarda sonuç vermez. BPIAP ve BPE tanısında bu testlerin tanısal değeri yoktur. BPIES’li bazı hastalar, BPIES semptomlarına neden olan yiyeceklere karşı karışık immünolojik reaksiyonlara sahiptir. BPIES için klinik tanı kriterlerini karşılayan bebeklerin ve çocukların yüzde 25’inde sorumlu besine özgül IgE antikoru var veya geliştiriyor.

Bu hastalar atipik BPIES'e sahip olarak adlandırılır, çünkü bozukluk esas olarak hücre aracılı bir alerji olarak kabul edilir (24, 95). Bu hastalar daha uzun bir BPIES seyrine sahip olma eğilimindedirler ve BPIES'e ek olarak IgE aracılı alerji (örn., anafilaksi) semptomları geliştirme potansiyeline sahiptirler. Örneğin bir çalışmada, süt IgE pozitifliği geliştiren süt kaynaklı BPIES'li 17 çocuktan 7'si, hafif semptomlardan anafilaksiye kadar değişen ani alerjik reaksiyonlara ilerlemiştir (6).

2.6.2.2. Laboratuvar testi

BPIAP semptomları olan iyi görünen bebeklerde laboratuvar testi gerekli değildir. Bununla birlikte, tam kan sayımı tanıda yardımcı yöntem olarak kullanılabilir. Başta BPIAP olmak üzere GIS reaksiyonları ile karakterize BPIES ve BPE olgularında da dışkı ile kan kaybına bağlı olarak anemi (özellikle demir eksikliği anemisi) saptanabilir. Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu (BPIES) tanı hastalarda ise enflamasyona bağlı olarak nötrofil sayısında artış ve sola kayma, eozinofili gözlemlenebilir (83). Yapılan bir seride akut BPIES vakalarının yüzde 65'inde nötrofili ile birlikte trombositoz da bulunmuştur (72).

Hem akut hem de kronik BPIES'te metabolik asidoz (bir seride ortalama pH 7.03) ve methemoglobinemi bildirilmiştir. Bir seride şiddetli reaksiyonu olan ve asidemi ile gelen bebeklerin yaklaşık üçte birinde geçici methemoglobinemi bildirilmiştir, bunlardan bazıları ise metilen mavisi ve bikarbonat tedavisi gerektirmiştir (73). Methemoglobinemi, şiddetli bağırsak inflamasyonu nedeni ile intestinal nitritlerin artması ve katalaz aktivitesinin azalması sonucunda heme molekül oksidasyonu artmasıyla ortaya çıkar (96). Yine malabsorbsiyon ve kayıplara bağlı olarak IgE aracılı olmayan besin alerjili hastalarda biyokimyasal laboratuvar anormallikler (hipoproteinemi, hipoalbuminemi, elektrolit anormallikleri gibi) görülebilir. Bu hastalarda aynı zamanda genelde büyüme geriliği de gözlenilir (91).

Dışkı tahlilleri tanıda yardımcı olabilmekle rutin olarak önerilmez. BPIAP'lı bebeklerin dışkısında polimorfonükleer lökositlerin, tipik olarak eozinofillerin bulunması görülebilir. Bağırsak iltihabının bir belirteci olarak hizmet eden nötrofil türevli bir protein olan fekal kalprotektin, BPIAP'lı bebeklerde yükselebilir, ancak klinik faydası belirlenmemiştir. İnek sütü nedeniyle BPIAP'lı 32 bebekle yapılan bir çalışmada, ortalama fekal kalprotektin değerinin inek sütü eliminasyon diyeti

uygulandıktan sonra yarıya kadar azaldığı gözlemlenmiştir (97). Bununla birlikte, BPIAP'lı bebeklerde kontrol grubu ile kıyasta fekal kalprotektin değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmaması bu testin tanı için faydasını sınırlı kılmıştır. Ayrıca fekal kalprotektin seviyeleri genellikle yedi aylıktan küçük bebeklerde daha yüksektir (98). Özetle bu test BPIAP vakalarının çoğunda endike değildir, bununla birlikte, diyet değişikliklerine yanıt vermeyen hastalarda olgu bazlı düşünülebilir.

Akut ve kronik BPIES'te gaita incelemesinde, aşıkâr veya gizli kanama, mukus, nötrofil, eozinofil, Charcot Leyden kristalleri, gaitada redükten madde görülebilir (99).

2.6.2.3. Endoskopi ve biyopsi

BPIAP'lı hastalarda tanı koymak için rutinde kullanılmaz. Fleksibl sigmoidoskopik veya kolonoskopik değerlendirme, seçilmiş hastaların daha ileri değerlendirilmesi için faydalı bir araçtır. Bu test genellikle, kabızlık, mukuslu dışkılama gibi atipik semptomlarla giden veya eliminasyon diyetine rağmen ciddi rektal kanama ve anemi ile giden seçilmiş vakalarda yapılabılır. Sonuçlar, tedavinin yükünden endişe duyan (anne diyet kısıtlamaları ile emzirme veya formül beslemeye geçme) tedavi kararları vermeden önce kesin teşhis isteyen aileler için de faydalı olabilir. Histopatolojik çalışmalar incelendiğinde BPIAP tanısı için kabul edilmiş standart bir kriter olmasa da BPIAP'lı bir hastada endoskopi bulguları yama tarzında eritemli hafif bir kolit ve vaskülarite kaybı ile ödemli mukozayı içerir (18, 100, 101). Mukozal değişiklikler, bazen proksimale uzansalar da genellikle distal kolonla sınırlıdır. Biyopsilerde tipik olarak lamina propria ve muskularis mukozasında yüksek sayıda eozinofil (eozinofilik apseler dahil) görülür (102). Lenfoid nodüler hiperplazi bu bebeklerde sıklıkla gözlenir, ancak bu bulgunun gıda proteininin neden olduğu hastalık ile ilişkili olup olmadığı açık değildir. Gıda proteini kaynaklı proktokolit için tipik olmayan özellikler arasında kriptit, nötrofilik kript apseleri, glandüler distorsiyon ve Paneth hücre metaplazisi yer alır; bu tür bulgular, erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) gibi alternatif bir tanı önerir.

Klinik tanı kriterleri belirlenmeden önce BPIES'li semptomatik bebeklerde sıkça endoskopi biyopsi yapılmıştır. Bu endoskopiler sonucunda rektal ülserasyon ve kanama ile birlikte gevrek mukoza görülmüştür (24). Biyopsilerde aynı zamanda değişken derecelerde villöz atrofi, doku ödemi, kript apseleri ve artmış lenfositler,

eozinofiller ve mast hücreleri ile infiltre edilmiş bir inflamatuvar hücre görülmüştür (102-105).

BPE vakalarında yapılan endoskopi sonucunda villuslarda hasar gösterilmiştir. Tablo 8’de BPIES, BPIAP, BPE için karşılaştırmalı tanısal yaklaşımlar gösterilmiştir (5, 12).

Tablo 8. IgE aracılı olmayan besin alerjilerinde tanısal yaklaşımlar

| | BPIES | BPIAP | BPE |
|------------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------|
| Alerjik Değerlendirme | | | |
| Besin deri prik testi | Negatif (%4-30 pozitif) | Negatif | Negatif |
| Spesifik İgE | Negatif (%4-30pozitif) | Negatif | Negatif |
| Total İgE | Normal, nadiren yüksek | Normal, nadiren yüksek | Normal |
| Periferel eozinofili | Yok | Bazen, hafif | Yok |
| LABORATUVAR | | | |
| Anemi | Orta derecede | Hafif, nadir | Orta derecede |
| Hipoalbuminemi | Akut gelişir | Hafif, nadir | Orta derecede |
| Methemoglobinemi | Olabilir | Yok | Yok |
| Asidoz | Olabilir | Yok | Yok |
| Malabsorbsiyon | Kronik şekilde | Yok | Var |
| Lökositoz(Nötrofil) | Belirgin | Yok | Yok |
| Trombositoz | Orta derecede | Hafif derecede | Yok |
| BİYOPSİ BULGULARI | | | |
| Villus zedelenmesi | Yamalı, değişken | Yok | Değişken, kript derinliği |
| Kolit | Belirgin | Fokal | Yok |
| Mukozal erozyonlar | Bazen | Bazen, lineer | Yok |
| Lenfoid nodüller | Yok | Sık | Yok |
| hiperplazi | Belirgin | Belirgin | Az |
| Eozinofil | | | |

2.6.3. Eliminasyon diyeti ve besin yükleme testi (BYT)

Bebeğin diyeti ayrıntılı olarak gözden geçirilmelidir. Bebek sadece anne sütü ile besleniyor ise, en sık sorumlu besinler olan inek sütü ve süt ürünleri, yumurta, buğday, soya, kuruyemişler ve deniz ürünleri dahil olmak üzere annenin diyeti değerlendirilmelidir. Bebek formül ile besleniyor ise, formülün türü ve semptomatik yanıtlar değerlendirilmelidir. Sorumlu besin kesildikten 72 saat sonra genellikle semptomlar kaybolur.

BYT testi öykü ve diğer testler sonucunda şüpheli besinlerin en az 2-4 hafta boyunca diyetten çıkarılmasının ardından, giderek artan dozlarda hastaya yedirilerek hastanın reaksiyon gelişimi açısından gözlemlendiği testlerdir.

BYT testi kronik BPIES tanısı için altın standarttır. Akut BPIES olgularında yapılması tanıya yardımcı olabilir. Fakat hasta sorumlu tek bir besin ile tekrarlayan reaksiyonlarla tipik belirti veriyorsa ve semptomlar sorumlu besini diyetten elimine ettikten sonra geriliyorsa BYT yapılmayabilir. Bununla birlikte, öykü belirsizse ve belirli bir gıda tetikleyicisi tanımlanmadıysa, zaman süreci semptomları atipik ise (örneğin, gıdaya özgü IgE negatif iken gıda alımından sonraki dakikalar içinde şiddetli kusma) veya çocuğun alerjen kısıtlamalı bir diyetle persistan semptomları varsa sorumlu gıdaları belirlemek ve gereksiz gıda kısıtlamalarından kaçınmak için klinisyen tarafından denetlenen BYT gereklidir.

BYT genellikle BPE ve BPIAP tanısı için gerekli değildir (3). Bununla birlikte, BPIAP'ta, yanlış tanı riskini en aza indirmek için sorumlu gıda eliminasyonundan 4-8 hafta sonra tanıyı doğrulamak için ev ortamında yapılması önerilmiştir (18, 106).

BYT testleri üç şekilde yapılabilir. Açık besin provokasyon testinde hasta ve doktor hastanın hangi besini aldığını bilir. Tek kör besin provokasyon testinde hastanın tükettiği besini sadece doktor bilir. Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyonunda (ÇKPKBP) ise hasta da doktor da kullanılacak besininin ne olduğunu bilmez. Altın standart yöntem ÇKPKBP olmasına rağmen uygulama zorluğu olması nedeni ile sıklıkla tercih edilen yöntem açık provokasyondur (90, 107). BPIES için bir BYT genellikle yüksek riskli bir prosedür olarak kabul edilir. Önceden şiddetli BPIES reaksiyonları geçiren bir hastada BYT testleri intravenöz erişimi sağlayarak gereklilik halinde hızlı sıvı resüsitasyonu yapılabilecek ve gözlem yapılabilir güvenli ortamda yapılmalıdır. BPIES BYT'leri için yatan hasta ortamı en uygundur, ancak resüsitasyon yetenekleri ve bir laboratuvara erişimi olan (nötrofil sayıları için) ayakta

tedavi ortamları kullanılabilir. Hastanın daha önce ciddi hayati tehdit eden bir reaksiyonu yok ise, BPIES BYT testinin yoğun bakım ünitesinde yapılması gereksizdir (108). Çoklu besine karşı hafif reaksiyon öyküsü olan bir hastada ise intravenöz erişim gerekli olmayabilir (109, 110). BPIES'li hastalarda BYT testini yapmak için protokol Tablo 9'da özetlenmiştir (71, 81, 109, 111).

BYT testi esnasında ortaya çıkan semptomlar tipik olarak standart yönetimle iki ila dört saat içinde düzelir. Ardışık beş hastadan oluşan bir vaka serisinden elde edilen sonuçlar, ondansetron hidroklorürün, bir BYT sırasında aşırı kusma ve sistemik semptomlar (örneğin, solgunluk, irritabilite, uyuşukluk, konfüzyon) gelişen birçok hastada semptomların çözülmesini hızlandıran etkili bir tedavi olduğunu düşündürmektedir (112). Bu hastalara normal salin sıvı replasmanına ek olarak intravenöz ondansetron (0.08 ila 0.16 mg/kg) verildi. Tüm hastalarda semptomlar 10 ila 15 dakika içinde tamamen düzeldi. Bununla birlikte, en şiddetli BYT reaksiyonları sırasında ondansetron etkinliği sınırlı olabilir ve intravenöz sıvı resüsitasyonu gereklidir (109).

Besin provokasyon testi pozitif olduğunda ortaya çıkan semptomların tedavisinden sonra BPIES'li hastalarda en az 6 saat izlenmelidir. Bifazik reaksiyon öyküsü olan hastalar daha uzun süre izlenebilir. Besin provokasyon testinde tüm dozlar bittiğinde reaksiyon görülmezse test negatif kabul edilir ve en son dozdan 4 saat sonra hasta taburcu edilebilir. Daha önceden geç reaksiyonları olmuş hastalar daha uzun süre gözlemlenebilir (107, 113).

Tablo 9. BPIES’li hastalarda besin yükleme testi yönetimi

| BPIES BYT |
|---|
| Protokol |
| <p>1. Temel gereksinimler – Klinisyen gözetimi, güvenli intravenöz erişim, sıvı resüsitasyonunun anında kullanılabilirliği.</p> <p>2. Bazal vital bulgular ve tam kan sayımı (bazal nötrofik sayımı görmek için)</p> <p>3. Besin proteinin 0,03 ila 0,6 g/kg doz şeklinde ilk besleme için toplam 3 g proteini veya 10 g toplam gıdayı (100 mL sıvı) aşmayacak şekilde 3 eşit doza bölünerek 45 dakika boyunca uygulanması. Şiddetli reaksiyon öyküsü olan hastalarda daha düşük bir doz kullanılır.</p> <p>4. Hastaları BYT’nin başlangıcından itibaren en az 4 saat gözlemleyin.</p> <p>5. Çok düşük dozda ilk besleme – Son dozun uygulanmasından sonraki 2 ila 3 saat içinde reaksiyon olmazsa, hastaya yaşına uygun bir porsiyon yiyecek verin ve ardından 4 saat gözlem yapın.</p> |
| Pozitif test kriterleri |
| <p><i>Majör kriter:</i></p> <p>Şüpheli gıdanın alınmasından sonraki 1 ila 4 saatlik periyotta kusmanın olması ve klasik IgE aracılı alerjik cilt veya solunum semptomlarının olmaması.</p> <p><i>Minör kriterler:</i></p> <p>Letarji.</p> <p>Solgunluk.</p> <p>Yemekten 5-10 saat sonra ishal olması.</p> <p>Hipotansiyon.</p> <p>Hipotermi.</p> <p>Bazal sayının üzerinde en az 1500 nötrofil artan nötrofil sayısı*</p> |
| Testin yorumlanması |
| <p>Majör kriter en az 2 minör kriterle karşılanıyorsa, BPIES için tanısal (yani pozitif) olarak kabul edilir. Ancak, bu kriterlere 2 önemli uyarı öneriyoruz:</p> <p>Ondansetron’un hızlı kullanımı ile tekrarlayan kusma, solgunluk ve uyuşukluk gibi birçok küçük kriter önlenebilir.</p> <p>Test gerçekleştiren tüm tesisler nötrofil sayımlarını zamanında yapma yeteneğine sahip değildir. Bu nedenle, tedavi eden klinisyen, yalnızca ana kriter karşılanırsa bile bazı durumlarda bir testin tanısal olduğuna karar verebilir.</p> |
| Test esnasında tedavi |
| <ul style="list-style-type: none">• Birinci basamak tedavi – 20 mL/kg IV bolus normal salin (%0,9 sodyum klorür) ile sıvı resüsitasyonu.• Antiemetik – Ondansetron 0.15 mg/kg IV, maksimum tek doz 16 mg. Ondansetron ayrıca IM kullanılabilir; IM uygulaması için uygun maksimum doz, enjeksiyon hacminin büyük olması nedeniyle 12 yaş ve üzeri için 4 mg ve daha genç yaşlar için 2 mg’dır.• Şiddetli reaksiyonlar için ek tedavi – Glukokortikoid (örneğin, metilprednizolon 1 mg/kg IV, maksimum tek doz 80 mg).• Şiddetli hipotansiyon/şok tedavisi – IM epinefrin: 0.01 mg/kg; <13 yaşındaki bir çocuk için maksimum tek doz 0,3 mL (0,3 mg) ve ≥13 yaşındaki bir çocuk için 0,5 mL (0,5 mg) veya Otomatik enjektör: <10 kg – 0.1 mg (bebek otoenjektörü). 10 ila 25 kg – 0,15 mg IM (pediatrik otomatik enjektör). >25 kg – 0.3 mg IM. Gerekirse 5 ila 15 dakika sonra IM epinefrini tekrarlayabilir. IM epinefrin, sıvı replasmanı ve antiemetik tedavi olmaksızın akut BPIES reaksiyonlarını yönetmek için ilk seçenek olarak kullanılmamalıdır. Şiddetli şokta IV vazopressörlere ihtiyaç duyulabilir. |

2.6.4. Sorumlu besinler

İnek sütü, çoğu seride BPIAP için en yaygın tetikleyicidir; bebek, proteine anne sütü veya bebek formülü yoluyla maruz kalabilir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada, BPIAP tanısı alan 60 hastanın tümünde inek sütü sorumlu antijendi (114). Başka bir prospektif çalışmada kanlı dışkılama ile başvuran, yalnızca anne sütüyle beslenen 240 bebeğin annesinin diyetinden besinlerin sırayla elimine edilmesiyle semptomların gerilediği görüldü (100): İnek sütü %76; yumurta % 16; soya % 6; mısır % 2; çoklu (sayılanlardan ikisi) % 8 . Olguların %8'inde annenin diyet kısıtlamasına yanıt yoktu. Bu bebekler yoğun olarak hidrolize veya amino asit bazlı bir formülle süttten kesildikten sonra düzeldi.

Süt ve soya proteini küçük bebeklerde BPIES reaksiyonlara neden olan en yaygın tetikleyiciler olarak bildirilmiş olsa da şimdiki çalışmalar pirinç, yulaf, yumurta ve balık gibi katı gıdaların da tetikleyiciler olduğunu gösteriyor. Birkaç çalışma, BPIES'li bebeklerin yüzde 50'sinden fazlasının hem süt hem soyaya da tepki verdiğini gösterse de (9, 10), İsrail'deki bir doğum kohort çalışmasında süt BPIES tanısı konan 44 bebeğin hiçbiri soyaya duyarlılık göstermedi (75).

Sadece anne sütüyle beslenen bebeklerde süt BPIES nadirdir, bu da anne sütünde olan TGF-beta ve IgA tarafından besin alerjenlerini kısmi sindirilmesi ve işlenmesi ile ilgili olabilir (115). Literatürde süt BPIES'li yalnızca birkaç anne sütüyle beslenen bebek vakası bildirilmiştir (70, 108, 116) ve literatürde yalnızca anne sütüyle beslenen bebeklerde soya BPIES'e ilişkin herhangi bir rapor bulunmamaktadır. Bir İtalyan serisinde keçi sütüne BPIES bildirilmiştir (74).

BPIES aynı zamanda katı gıdalar tahıllar (pirinç, yulaf, arpa, mısır, buğday), et ve kümes hayvanları (sığır eti, tavuk, hindi), yumurta (yumurta akı), sebze ve meyveler (beyaz patates, tatlı patates, kabak, fasulye, avokado, mantar, muz, elma, domates), baklagiller (fıstık, bezelye, mercimek), deniz ürünleri (balık, kabuklular, yumuşakçalar), tohumlar (susam) ve probiyotik *Saccharomyces boulardii* tarafından da tetiklene biliniir (6, 22, 72, 115, 117-122).

Yılmaz ve ark. yaptığı 2017 yaptıkları 60 hastadan oluşan çalışmanın sonucunda hem BPIAP hem de BPIES'e neden olan en alerjen besin olarak inek sütü belirlendi. BPIAP'lı hastaların hepsinin tetikleyici besini olarak inek sütü sorumlu idi, BPIES'li hastaların %74 ünden inek sütü sorumlu idi. BPIAP'lı hastalarda inek sütünü yumurta

beyazı, mercimek, nohut pirinç soya kabuklu fındık kırmızı et izliyordu. BPIES'lilerde ise balık yumurta beyazı ve sarısı pirinç patates muz ve buğday izliyordu (123).

Kaya ve ark. BPIAP'lı hastalarla ilgili çalışma sonucunda sorumlu tutulan besinlerin başında yine inek sütü %100, %6,6 süt ve yumurta %3,3 süt ve tavuk,%1,7 süt ve buğday veya süt ve patates %3.3 çoklu besin geliyordu (114). Bingöl ve ark. 2021 senesinde yaptığı çalışmada 193 IgE aracılı olmayan besin alerjisi olan hastalarda %92,7 inek sütü, %22,3 inek sütü ve yumurta, %1 buğday ve inek sütü, %1 balık ve inek sütü, %0,5 inek sütü ve fındık/fıstık sorumlu besinler olarak tanımlandı (124).

Katı gıdalarla ilişkili BPIES katı gıdaların diyeteye eklendiği 4-7 ay arasında görüldüğü için inek sütü ilişkili BPIES'e göre daha geç zamanda başlar (78). Bir çalışmada BPIES'li bebeklerin %80'inin çoklu gıdaya karşı reaksiyon gösterdiği, bu bebeklerin %65'inin daha önce süt ve/veya soyaya karşı BPIES tanısı aldığı ve %35'i anne sütüyle beslendiği belirtildi (115). Erken başlangıçlı BPIES'li bebekler ve meyve veya sebzelere reaksiyon gösteren bebekler, çoklu gıdaya karşı reaksiyon verme açısından daha yüksek risk altındadırlar (125).

Yumurta, BPIES'i yaygın tetikleyicileri arasındadır. Bildirilen infantil yumurta BPIES sıklığı Avustralya ve ABD'de yaklaşık %11'dir ve Türkiye'de %36'a kadar çıkmaktadır (25, 126, 127). Pirinç ve yulaf, BPIES'i tetikleyen en yaygın tahıl ürünleridir (72). Bir vaka serisinde, hastaneye yatış gerektiren BPIES epizotlarının % 46'sından pirinç sorumluydu (128). Pirinç kaynaklı BPIES'li çocuklarda, süt veya soya kaynaklı BPIES'li çocuklara kıyasla, çoklu gıda alerjisine ve intravenöz sıvı resüsitasyonu gerektirecek kadar ciddi semptomlar gelişme olasılığı daha yüksektir. Bir tahıla karşı BPIES oluşan hastalarda başka bir tahıla karşı BPIES geliştirme olasılığı yaklaşık %40 ila 50'dir. Ancak yulaf veya pirinç BPIES'li bebeklerde buğday BPIES'i bildirilmemiştir (115, 129).

İspanya, İtalya ve Yunanistan'da balığın sık tüketilmesi ve çocukların diyetin erken eklenmesi sonucu deniz ürünleri (somon, ton balığı, morina balığı) infantil BPIES'in en yaygın sebebidir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda balık ilişkili BPIES, diğer gıdalara göre daha kötü prognoza sahiptir. İspanya'da yapılan tek merkezli bir çalışmada, balık ilişkili BPIES'li 16 hastadan sadece 3'ü (% 18,7) ortalama yaş 4.5 iken toleranslı hale geldi (130).

Fıstık, akut BPIES için yaygın olmayan bir tetikleyicidir ve genellikle geniş serilerdeki vakaların %2'sinden azını temsil eder. Bununla birlikte, son yapılan çalışmalarda infantil fıstık BPIES insidansının arttığı gözlemlenmiştir (11, 131).

Alerji uygulamalarından elde edilen verilere dayanan çalışmalara kıyasla, bakım veren kişiler tarafından anket sorularına dayanan çalışmalardan daha yüksek çoklu gıda BPIES oranları rapor edilmiştir. Bebekler ve çocuklardan oluşan bir çalışmada %9 ila 18 hastada üç veya daha fazla sorumlu besin belgelenmiştir (6, 132). İki veya daha az sorumlu besin nedeniyle oluşan BPIES olguları ile karşılaştırıldığında, çoklu besin alerjisine sahip hastaların yemekten kaçınma (%16,9'a karşı 43,2) ve zayıf kilo alımı (%21,6'ya karşı %6,6) daha olasıydı. Çoklu tetikleyicileri olan hastalar sıklıkla yumurta, soya, tahıllar (yulaf, pirinç, buğday ve arpa), sebze (tatlı patates, baklagiller), meyveler (avokado, muz) ve hindiye karşı reaksiyon oluşturdıkları gözlemlendi, ancak kabuklu deniz ürünleri ile ilgili olma olasılıkları daha düşüktü (132).

2.7. Besin Alerjisi Yönetimi

2.7.1. Akut reaksiyonların tedavisi

Akut BPIES öyküsü olan olguların annelerine veya bakım verenlerine hastalığın klinik özellikleri, kırmızı bayraklar ve yönetimi anlatılmalıdır. Genel olarak, bir ila iki kusma epizodu gibi hafif reaksiyonları olan hastalar evde dikkatli bir şekilde rehidrate edilebilir. Fakat geçmişte şiddetli BPIES reaksiyonları olan çocuklardır şu anki semptomları hafif olsa bile hemen acil servise götürülmelidir. Eğer atak şiddetliyse, birden fazla fişkırır tarzda kusması varsa, hasta letarjik ve solgun-küllü bir görünümde ise değerlendirme ve intravenöz sıvı uygulaması için acil servise götürülmelidir. Orta şiddetli semptomları olan altı aylıktan büyük çocuklarda kusmayı kontrol etmek ondansetron için kullanılabılır. Dehidrasyon, taşikardi ve hipotansiyon gelişen çocuklara, kan basıncını korumak için oksijen veya vazopresörler gibi gerekli destekleyici tedavilerin yanı sıra metilprednizolon verilmelidir. Epinefrin, şoklu hastalarda kullanılır, ancak diğer akut BPIES semptomlarının çözümünde yardımcı olmamıştır (133). Küçük vaka serileri, denetimli bir BYT sırasında ortaya çıkan akut BPIES semptomlarının başlangıcında uygulanan intravenöz veya intramüsküler ondansetronun kusma ve karın ağrısının tedavisinde etkili olduğunu bildirmiştir (112, 134). Akut BPIES atağının yönetimi Tablo 10'da özetlenmiştir (135).

Tablo 10. Akut BPIES atağının yönetimi

| HAFİF SEMPTOMLAR (1-2 kusma atağı, letarji yok) | ORTA SEMPTOMLAR (>3 kusma atağı, hafif letarji) | AĞIR SEMPTOMLAR (> 3 kusma atağı, ağır letarji, hipotoni, solukluk, siyanoz) |
|---|--|---|
| <p>1. Oral rehidratasyon (anne sütü gibi) denenebilir.</p> <p>2. ≥ 6 ay ise; ondansetron intramuskuler (IM) 0,15 mg/kg/doz yapmayı değerlendirir (en fazla 16 mg/doz).</p> <p>3. Reaksiyonun başlangıcından itibaren 4-6 saat takip et.</p> | <p>1. ≥ 6 ay ise ondansetron IM 0,15 mg/kg/ doz (en fazla 16 mg/doz) uygula.</p> <p>2. Periferik damar yolu açılarak serum fizyolojik (SF) ile 20 mL/kg bolus sıvı tedavisini değerlendirir ve gerekirse yinele.</p> <p>3. İnatçı veya ağır hipotansiyon, şok, ağır letarji veya solunum sıkıntısı varsa acil veya yoğun bakımda izle.</p> <p>4. Vital bulguları izle.</p> <p>5. Reaksiyon başlangıcından itibaren 4-6 saat takip et.</p> <p>6. Hasta sıvı alımını tolere edebildiğinde taburculuğu düşün.</p> | <p>1. Periferik damar yolu ile SF 20 mL/kg hızlı bolus, hipotansiyon düzelene kadar tekrarlanabilir.</p> <p>2. ≥ 6 ay ise ondansetron (intravenöz) 0,15 mg/kg/doz (en fazla 16 mg/doz) uygula.</p> <p>3. Damar yolu açılması gecikecek ve ≥ 6 ay ise ondansetron IM 0,15 mg/kg/doz (en fazla 16 mg/doz) uygula.</p> <p>4. IV metilprednizolon 1 mg/kg (en fazla 60-80 mg/doz) vermeyi değerlendirir.</p> <p>5. Monitorize et ve elektrolit, asit-baz bozukluğunu düzelt.</p> <p>6. Methemoglobinemi varsa düzelt.</p> <p>7. Vital bulguları izle.</p> <p>8. Reaksiyon başlangıcından itibaren 4-6 saat geçti, hasta normale döndü ve sıvı alımını tolere ediyorsa taburculuğu düşün.</p> <p>9. İnatçı veya ağır hipotansiyon, şok, ağır letarji veya solunum sıkıntısı varsa acil veya yoğun bakımda izle</p> |

2.7.2. Uzun süreli tedavi

IgE aracılı olmayan besin alerjilerinin tedavisinin temeli sorumlu besinleri bebeklerin ve anne sütü almaya devam eden bebeklerin annelerinin diyetinden çıkarılmasıdır.

Eliminasyon diyeti besin alerjisi olan kişilerde alerjik reaksiyonları uyaran şüpheli besin saptandığında bu besinin bir haftadan daha fazla süre ile diyetten çıkartılmasına denilmektedir (136). Eliminasyon diyetinin başarısı doğru alerjen veya alerjenlerin tespit edilmesine, diyetten sorumlu alerjenin tüm formlarını tamamen çıkartılmasına ve bu süreçte diğer faktörlerin benzer semptomları uyarmasına dayanmaktadır. Bu süreç bir arınma süreci olarak kabul edilir ve bu dönem boyunca alerjik reaksiyonların azalması beklenir (137).

Sadece anne sütü alan olgularda anne şüpheli besini diyetinden tamamen çıkarmaya istekliyse, emzirmeye devam edilmesi teşvik edilmeli ve anneye eliminasyon diyeti uygulanmalıdır ve anne emzirmeye devam etmelidir. Başka bir belirli gıdayı içeren iyi bir kanıt olmadıkça, en sık inek sütü proteinine karşı olduğu için, önce inek sütü ve inek sütü proteini içeren besinler elimine edilmelidir. Tereyağı dahil tüm süt ürünleri annenin diyetinden tamamen çıkarılmalıdır (12, 138). Diğer tüm memeli sütleri de (örneğin keçi, koyun veya deve) bu antijenler arasındaki çapraz reaksiyon nedeniyle elimine edilmelidir. Şiddetli semptomları olan bebekler için, anne sütünü pompalayıp atarken (antijenleri anneden yıkamak için) üç ila beş gün boyunca anne sütü yerine amino asit bazlı bir formül kullanarak diyetle eliminasyonu hızlandırmak yardımcı olabilir. Hastalar veya anneleri tükettikleri her bir ürünlerin etiket içeriğini dikkatlice incelemelidir. Amerika Birleşik Devletlerinde, gıda paketlerinin üzerindeki beslenme etiketlerinde sekiz gıda alerjen kaynağının varlığını belirtmek gereklidir: süt, yumurta, balık, kabuklu deniz ürünleri, ağaç kuruyemişleri, yer fıstığı, buğday ve soya fasulyesi (139). İnek sütü proteinleri ayrıca bazı işlenmiş gıda etiketlerinde "kazein" veya "peynir altı suyu" olarak listelenebilir. Bir bileşen olarak laktoz içeren gıdaların, inek sütünün diğer bileşenlerini içermemeleri koşuluyla tüketilmesi genellikle güvenlidir (140).

Türkiye’de gıdaları içerikleri ile ilgili Tarım ve Orman Bakanlığınca “Türk Gıda Kodeksi” düzenlenmiş olup zaman zaman güncellenmektedir. Paketlenmemiş ürünlerde veya restoran, okul gibi toplu yemek verilen ortamlarda da içerik bildirmek zorunludur. Menülerde, gıdanın hangi alerjen potansiyeli bileşenleri

kapsadığını gösteren Bakanlıkça hazırlanan bilgilendirme afişi de (Şekil 4) kullanılabilir.



Şekil 4. Türkiye’de kabul edilen majör 14 alerjenler.

Eliminasyon diyeti daima bir sağlık uzmanı tarafından yönetilmelidir. Anneye kalsiyum ve d vitamini desteği (1000 mg/gün 10 kalsiyum ve 400 IU/gün D vitamini) unutulmamalıdır (141). Diyet sırasında anneye daha fazla bilgi sağlamak ve beslenme gereksinimlerinin karşılandığından emin olmak için ailenin desteklenmesinde beslenme uzmanına başvurmak yardımcı olabilir. Emziren annelerin diyetinden inek sütünü elimine ettikten sonra besin proteini kaynaklı proktokolitli bebeklerin bulgularının büyük çoğunluğu kısa zaman süresinde iyileşir, sadece birkaçı çoklu proteinlerin eliminasyonunu gerektirir (17, 100, 142, 143). Anne sütü ile beslenen

bebeklerde, annenin yanlışlıkla küçük miktarlarda sorumlu besin proteini alması nedeniyle (örneğin, restoranlarda yenen yiyeceklerde) kanamanın tekrarlanması yaygındır (100). Bebeğin semptomları düzelmezse, yapılacak ilk adım, tüm inek sütü protein kaynaklarının tamamen ortadan kaldırıldığından emin olmak için annenin diyetini dikkatlice gözden geçirmektir. En az iki hafta boyunca inek sütü tamamen elimine edilmişse ve bebekte semptomlar devam ediyorsa, soya ve ardından yumurta da annenin diyetinden çıkarılmalıdır (144).

Sorumlu besinin ne veya neler olduğu tam teşhis edilemediği durumlarda aşamalı eliminasyon diyetleri (Step-up Empiric Elimination) uygulanır (145). İlk basamak olarak alerji yapma olasılığı yüksek olan besinler (süt ürünleri, buğday, yağlı tohumlar, susam, deniz ürünleri, yumurta, soya) elimine edilir (146). Eliminasyon sonrasında alerjik semptomların devam etmesi durumunda ise ikinci basamağa geçilir. İkinci aşamada kuzu eti dışındaki et ürünleri, balık, kümes hayvanları, yumurta ve sütün dahil olduğu bütün hayvansal proteinler; soya sütü, soya fasulyesi, bezelye, diğer fasulyeler, mercimek, fasulye, lahanalar, domates gibi bitkisel proteinler ; yer fıstığı ve fındık gibi kabuklu kuruyemişler ; tere yağı, margarin, mısırözü yağı, soya yağı, fındık yağı, hayvansal yağlar; çikolata, kahve, çay, kola ve diğer meşrubatlar diyetten çıkarılır (147).

Maternal diyet kısıtlamalarına rağmen bazı bebeklerde semptomlar aralıklı olarak devam ede biliyor. Bu grup için optimal yönetim oluşturulmamıştır ve seçenekler ebeveynlerle tartışılarak hasta bazında değerlendirilmelidir. Seçenekler şunlardır:

- Emzirmeden hidrolize veya amino asit bazlı formüle mamaya geçin. Bu seçenek, emzirmeyi bırakmayı düşünen anneler için uygun olabilir.
- Semptomların devam etmesine rağmen emzirmeye devam edin. Bu tedavi tartışmalıdır, ancak anne diyet kısıtlamalarına rağmen emzirmeye kararlıysa, hafif semptomları olan bebekler için uygun olabilir.
- Formüle mamayla beslenen bebekler için inek sütü veya soya bazlı mamalar, yoğun hidrolize mamalarla değiştirilmelidir. İnek sütüne duyarlı çocukların önemli bir yüzdesi (%15 ila %40) soya proteinine de duyarlı olduğundan, soya bazlı bir formüle geçiş genellikle önerilmez (148-150).

Yoğun hidrolize edilmiş bir formülle beslenen bebeklerin dışkı renginde ve kıvamında (daha gevşek dışkı) bir değişiklik geliştirecektir, bu devam eden koliti göstermez. İnek sütü veya soya kaynaklı proktokoliti olan bebeklerin yaklaşık %5'i,

yoğun hidrolize inek sütü formülü ile beslenmeye yanıt vermez ve kanamaya devam eder. Bu bebeklere amino asit bazlı bir formül verilmelidir (149, 151). Çok sınırlı kanıt, probiyotik takviyesinin (rneğin, Lactobacillus rhamnosus GG) toleransın iyileşmesini veya kazanılmasını destekleyebileceğini düşündürmektedir (152, 153).

Besinleri yeniden diyeteye dahil etmenin zamanlaması olgudan olguya değişiklik gösteriyor. Şüpheli besin proteinin elimine edilmesinden sonra semptomsuz hale gelen bebekler için geleneksel yaklaşımlar, proteini bir yaşımda yeniden diyeteye dahil etmektir. Çoğunlukla bu yaklaşımlar başarılıdır. Bazı klinisyenler sorumlu besin proteinin bir yaşımdan önce ve bazen de altı aylıkken sınırlı miktarlarda yeniden vermeye başlar (100). Bu yaklaşımlar klinik olarak değerlendirilmemiştir ve pediatrik gastroenteroloji pratiğinde yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bununla birlikte, aile tarafından (yanlışlıkla veya değil) gıda yeniden verilirse ve bebek asemptomatik kalırsa, kısıtlamasız diyeteye devam edilebilir.

BPIAP ile başvuran ve hidrolize formül ile başarılı bir şekilde tedavi edilen bebekler için, evde standart inek sütü veya soya bazlı formülün yeniden verilmesi yapılabilir. Emziren bebekler için, bu proteinlerin annenin diyetine yeniden dahil edilir. Amino asit bazlı formül alan hastalarda ise, süt bazlı proteinli bir formül denemeden önce bir ila iki ay boyunca yoğun hidrolize protein içeren bir formüle geçebilirler. Başarısız olunursa, bir seçenek "pişmiş" veya "fırınlanmış" süt ürünlerini bebeğin diyetine sokmaya çalışmaktır. Diyeteye tekrar dahil edildikten sonra hematokezya veya diğer proktokolit semptomları tekrarlırsa, başka bir gıda alımını denemeden önce diyet kısıtlamasını altı ay daha sürdürülüyor.

BPIES'li bebeklerin diyetine yüksek riskli katı gıdaların ne zaman sunulacağına ilişkin karar, kanıtların azlığı göz önüne alındığında, tedavi eden klinisyenin takdirine bırakılmalıdır. Bu gıdalara karşı önceden bir reaksiyon öyküsü yoksa, bu bebeklere süt ve soya verilmesi, bir yaşımdan sonra (tercihen klinisyen gözetiminde) denenebilir. Baklagiller için soya, kümes hayvanları için tavuk veya tahıllar için yulaf gibi her bir yüksek risk grubundan bir gıdaya tolerans, aynı gruptaki diğer gıdalara tolerans olasılığını artırır.

BPIES'li infantlar için DSÖ (Dünya Sağlık rgt) ve APA'nın (Amerikan Pediatri Akademisi) gıda seçimi ile ilgili için ampirik kılavuzlar Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. BPIES'li infantlar için DSÖ ve APA'nın gıda seçimi ile ilgili ampirik kılavuzu

| Yaşlar ve aşamalar | Düşük risk | Orta risk | Yüksek risk |
|----------------------|--|--|---|
| 4 ila 6 ay: Sebzeler | Brokoli, karnabahar, şalgam, turp, kabak | Havuç, beyaz patates, yeşil fasulye | Tatlı patates, bezelye |
| 6 ay: Meyveler | Yaban mersini, çilek, erik, karpuz, şeftali, avokado | Elma, armut, portakal | Muz |
| 8 ay üstü: | Kuzu, darı | Sığır eti, irmik ve mısır gevreği, buğday, arpa gevreği | Pirinç ve yulaf |
| 12 ay üstü: | Kabuklu çerezler, yağlı tohumlar | Fıstık, diğer baklagiller (yeşil bezelye ve yeşil fasulye hariç) | Süt, soya, kümes hayvanları, yumurta, balık |

2.8. Emziren Annelerin Bedensel ve Ruhsal Sağlığı

2.8.1. Annelerde Postpartum depresyon

Anne sütü ve emzirmenin önemi kadar doğum sonrası annenin ruh sağlığı da önemli bir konudur. Annenin bebeğine sağlıklı bir şekilde bakım verebilmesi ve uzun dönem emzirebilmesi için ilk önce kendi beden ve ruh sağlığının yerinde olması gerekir. Hormonal dalgalanmaların olduğu gebelik ve laktasyon dönemleri duygudurum bozukluğu olan kadınlar için riskli dönemlerdir. Postpartum depresyon (PPD) kadınların önemli bir kısmını etkileyen bir sağlık sorunudur. PPD belirtileri doğumdan sonraki ilk 2–4 haftada ortaya çıkar ve 12. aya kadar devam edebilir. Kadınların yaklaşık %13'ü doğum sonrası 12 hafta içerisinde depresyona girmektedirler (154). Bu oran, ilk doğum sonrası bir yıl içerisinde %19,2 gibi yüksek bir değeri bulabilmektedir (155). Türkiye'de yapılan bir çalışmada PPD gelişimi ile, planlanmayan/beklenmeyen gebelikler, bebeğin sadece mama ile beslenmesi, annenin bebeğin uyku düzeninden memnun olmaması, bebek bakımında annenin yalnız

kalması ve aile desteğinin olmaması, evlilik ilişkilerinin kötü olması ve aile içi şiddetin anlamlı derecede ilişkili olduğu saptanmıştır (156).

Bu konu ile ilgili Beck ve ark. 1974-1994 yılları arasında yapılan 44 çalışmayı inceleyerek meta-analiz çalışması sonucunda, PPD'nin en önemli risk faktörlerini göstermiştir (Tablo 12) (157). Literatürde yapılan birçok araştırma PPD'nin diğer risk faktörleri açısından bize yol gösterici nitelikte olup Tablo 13'te belirtilmiştir (158-160).

Tablo 12. Beck'e göre PPD risk faktörleri.

| POSTPARTUM DEPRESYONUN RİSK FAKTÖRLERİ: | |
|---|------------------------------------|
| 1. Prenatal depresyon ve anksiyetenin varlığı | 7. Olumsuz evlilik ilişkileri |
| 2. Geçirilmiş depresyon öyküsü | 8. Düşük benlik saygısı |
| 3. Çocuk bakımına ilişkin yaşanan stresler | 9. Bebeğin huysuzluğu |
| 4. Sosyal destek eksikliği | 10. Annenin evlilikten memnuniyeti |
| 5. Stresli yaşam olayları | 11. Sosyoekonomik durum |
| 6. Annelik hüznü | 12. Gebeliğin istenme durumu |

| POSTPARTUM DEPRESYONUN RİSK FAKTÖRLERİ: | |
|--|--|
| 1. Ailede depresyon öyküsünün bulunması | 14. Sigara kullanımı |
| 2. Eğitim düzeyi | 15. Gebelikte aşırı bulantı |
| 3. Doğum sayısı | 16. İlk gebelik |
| 4. Prematüre doğum | 17. Kadının kendi anne-babasının erken ölümü |
| 5. Şiddetli premenstrüel sendrom | 18. Anne bakım eksikliği |
| 6. Emzirmeme | 19. Kadına gebeliğindeki negatif tutumlar |
| 7. Tiroid hastalıkları | 20. Kocasının yakınlığının kaybı |
| 8. Gebelik komplikasyonları | 21. Yeniden evlenmesi |
| 9. Erkek bebek beklentisinin gerçekleşmemesi | 22. Madde bağımlılığı |
| 10. Fiziksel yorgunluk | 23. Sosyal çevreyle olan yaşanmış güçlükler |
| 11. Ağır aile içi anlaşmazlık | 24. Evlenme yaşı |
| 12. Psikiyatrik tedavi öyküsünün olması | 25. Kadının çocukluğunda babasının aşırı koruması altında olması |
| 13. Sosyal destek yokluğu | |

Tablo 13. PPD risk faktörleri.

PPD'nin anne üzerine olumsuz etkilerinin yanı sıra, bebeklerde/çocuklarda da büyüme ve bilişsel, sosyal duygusal ve davranışsal sorunlara yol açabilmektedir. Gelişmiş ülkelerde yapılmış olan 6 prospektif kohort çalışmasının sonucunda bebeği

emzirmeme ya da emzirmenin erken kesilmesinin de PPD varlığı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (161).

Annelerde eliminasyon diyetiyle PPD sıklığı ilişkisine dair çalışmalar bulunmasa da yapılan çalışmalar bu sonuca işaret etmektedir. Depresif annelerin emzirirken sütlerinin besleyici olması ve miktarının yeterli olması konusunda daha fazla kaygı duydukları belirtilmiştir (162).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2013'te postpartum anne ve bebek sağlığı ile ilgili yayınladığı raporunda PPD sıklığının dünya genelinde yüksek olduğu ve annelere bu konuda destek verilmesi gerektiğini belirtmektedir (163).

PPD için bebeğin beslenme şeklinin bir etmen olup olmadığı çeşitli çalışmalarda araştırılmış ve çeşitli bulgular elde edilmiştir. 1983 yılında İngiltere'de retrospektif yapılmış bir çalışmada, ilk 12 hafta boyunca sadece anne sütü veren kadınlarda hem emziren hem de biberonla besleyen kadınlara kıyasla depresif belirtilerin daha fazla olduğu gösterilmiştir (164). Yeni yapılan çalışmalarda ise bulgular daha farklıdır. 1992 yılında yapılan başka çalışmada biberonla besleyen annelerin %31'inde, sadece emziren annelerin ise %13'ünde depresif belirtilerin olduğu saptanmıştır (165). 2006 senesinde Birleşik Arap Emirliklerinde yapılan bir diğer çalışmada doğum sonrası 12.haftada biberonla besleyen annelerin depresyon ölçek puanları emziren annelerinkinden daha yüksek bulunmuştur (166). Bu konuda farklı ülkelerde yapılmış benzer sonuçların olduğu çalışmalar mevcuttur (167).

2.8.2. Eliminasyon diyeti yapan emziren annelerden sağlık personellerinin önemi

Annenin besin eliminasyonu, özellikle de çoklu besin eliminasyon diyeti yapması bazı sağlık problemlerine yol açabilmektedir. 2012-2013 yıllarında Nachson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada inek sütü protein alerjisi tanısıyla uzun süredir süt kısıtlı diyet yapan yetişkin bireylerin kemik analizleri sonucunda osteoporoz riskinin anlamlı arttığı görülmüştür (168). Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada bir yaşına kadar alerji diyeti yaparak protein kısıtlı beslenen yavrularda hiperfaji geliştiği görülmüştür. Bu sıçanlarda leptin duyarlılığı düşük bulunmuş, buna rağmen kilo alımları yeterli olmamıştır (169). Elimine edilen sorumlu besinlerin başında süt, yumurta, kuruyemiş, et, tavuk, balık ve soya gelmektedir. Bu besinleri annelerin

diyetinden çıkartmak kısa süreliğine anne sağlığında olumsuz etki oluşturmaya bile uzun vadede emziren anne üzerinde sağlık sorunlarına neden olabilir. Nitekim yetersiz, doğru beslenmeme anne sütünün azalmasına/kesilmesine yol açabilir. DSÖ bebeklerin 2 yaşına kadar emzirilmesi öneriyor, fakat alerjili bebek annelerinin eliminasyon diyetinin uzun vadede olması süt miktarını ve içeriğini olumsuz yönde etkileyerek emzirme süresini kısaltabilir (163, 170). Bu süreç anneler için zor bir süreçtir. Özellikle eğitim düzeyi yüksek ve mükemmeliyetçi kişilik özelliğine sahip annelerin sadece anne sütü verme konusunda ısrarcı tutumlarının olduğu ve bu nedenle de yetersiz laktasyon durumunda daha çok endişe duydukları malumdur (171).

Bir taraftan diyetle uyumun zorluğu, annenin alışkın olduğu beslenme şeklini değiştirmek zorunda kalması, diğer taraftan bebekte ortaya çıkan klinik belirtiler ve alerjinin bebek üzerinde olumsuz sonuçlara neden olabileceği endişesi annelerin duygu durumunu olumsuz yönde etkiliyor. Bu süreçte annelere ciddi motivasyon ve destek gerekir. Besin alerjisinin düzgün yönetimi yaşam kalitesini oldukça etkiler, çocuklarda normal büyümeyi destekler ve oluşabilir sağlık sorunlarını engeller. Annelerin yeterli beslenebilmesi ve anne sütünün yeterliliği için gereken beslenmesinin sağlanması için beslenme uzmanının desteği önemlidir (172, 173). Anneyi bebek besleme konusunda eğitmek ve teşvik etmek yanı sıra kaygılarını azaltmaya yönelik tutumlar da gereklilik halinde psikiyatrist ve psikolog desteği oldukça önemlidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Grubu

Çalışma, Eylül 2021-Kasım 2021 tarihleri arasında, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Polikliniğinde besin protein ilişkili proktokolit, enterokolit ve enteropati tanısı alan 1-12 ay aralığındaki 42 çocuk hasta ve anneleri üzerinde gerçekleştirilmiş bir anket çalışmasıdır.

3.2. Çalışma Dizaynı

Çalışmaya katılan anneler çocuklarını besleme şekline göre üç gruba ayrılmıştır; bunlardan biri sadece anne sütü ile besleyen anneler, ikincisi hem anne sütü hem de mama ile besleyen anneler, üçüncü grup ise sadece mama ile besleyen annelerden oluşmaktadır. Aynı zamanda çocuk hastalar klinik olarak da BPIAP, BPIES ve BPE şeklinde gruplanmıştır.

3.2.1. Araştırmaya dahil edilme/ dışlama kriterleri:

Araştırmadan dahil edilme kriterleri:

1-12 ay arası yeni tanı konulmuş, besin protein ilişkili proktokolit, enterokolit ve enteropati tanısı olan hastalar ve anneleri

Araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden anneler araştırma kapsamına alınmıştır.

Araştırmadan dışlama kriterleri:

Besin protein ilişkili proktokolit, enteropati ve enterokolit tanısı konulmayan hastalar

Daha önceden depresyon tanısı alan; farklı bir kronik hastalığı olan ve istemli kilo verme amaçlı diyet altında olan anneler;

Araştırmayı kabul etmeyenler çalışma dışı bırakıldı.

3.2.2. Verilerin Toplanması

Araştırma verileri, Veri Toplama Formu (Ek-1), Beck Depresyon Ölçeği (Ek-2) ve Beck Anksiyete Ölçeği (Ek-3) kullanılarak araştırmacı tarafından poliklinik ortamında, yüz yüze görüşme yöntemi ile toplanmıştır.

Katılımcılara çocuklarını beslenme şekli, ne kadar süre sadece anne sütü ile beslediği, mama ve ek gıdaya ne zaman geçildiği soruldu. Aynı zamanda çocukların term/preterm olması, doğum tartıları, hastane yatışı ve antibiotik kullanımı öyküsü; annenin yaşı, annenin eğitim durumu, ailede çocuk sayısı sorgulanarak kayıt edildi. Başvuru anında ve diyet altında kontrolde hastaların kiloları ölçüldü, klinik bulguları (huzursuzluk, memeyi reddetme, gaz sancıları, kusma, mukuslu dışkılama, kanlı dışkılama, yağlı ishal, kilo alamama, kabızlık) sorgulandı, Comiss skorlaması yapılarak çalışma formuna kayıt edildi.

Annelere diyet öncesi ilk tanı anında ve 2 ay sonra kontrole geldiklerinde diyet altında iken iki kez Beck Depresyon Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeği uygulandı. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) Dr. Aaron T. Beck tarafından oluşturulan ve kişinin durumunun teşhis edilmesinden daha çok tarama amacıyla gerçekleştirilen testtir (174). Türkiye’de geçerlik ve güvenilirlik çalışması, Ulusoy ve ark. (1998) tarafından yapılmıştır (175). 21 soruda yer alan 4 seçenekten (hiç, hafif, orta ve ciddi) birisi seçilir. Son 1 hafta dikkate alınarak yapılacak her seçimde bir puan vardır.

1. Hiç olarak değerlendirilecek seçeneğin testin sonucuna etkisi 0 puandır.
2. Hafif olarak değerlendirilecek seçeneğin testin sonucuna etkisi 1 puandır.
3. Orta olarak değerlendirilecek seçeneğin testin sonucuna etkisi 2 puandır.
4. Ciddi olarak değerlendirilecek seçeneğin testin sonucuna etkisi 3 puandır.

21 sorunun cevaplandırılması sonrasında puanlar toplanır. Puanların 0-7 aralığında olması minimal, 8-15 aralığında olması hafif, 16-25 puan aralığında olması orta ve 26-63 aralığında olması ise kişinin şiddetli düzeyde anksiyete belirtileri gösterdiğini belirtmektedir.

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) değerlendirilmesinde yine aynı puanlama standartlarından yararlanır (174). Puanların 0-16 aralığında ise hafif düzeyde, 17-29

aralığında ise orta düzeyde ve son olarak 30-63 aralığında ise kişinin şiddetli depresif belirtiler gösterdiği işaret edilmektedir. Her iki değerlendirmede görüldüğü üzere test sonuçlarında maksimum alınabilecek puan 63'tür. 17 puan üzerinde ise depresyon riski vardır. BDÖ'nün Türk toplumu için geçerliliği ve güvenilirliği Teğin tarafından yapılmıştır (176).

Diyet öncesi ve sonrasındaki annelerin depresyon ve anksiyete skorlarının çocuklarının beslenme şekilleri (sadece anne sütü, anne sütü ve mama/ek gıda, sadece mama/ek gıda), diyet altında klinik düzelme bulguları ve CoMiSS skorlaması (Ek-4) ile ilişkisi karşılaştırıldı.

3.2.3. Etik Kurul Onayı

Çalışma konusu Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik kurulu tarafından 07.04.2021 tarihinde tez konusu olarak uygun bulunmuştur.

Çalışmanın etik kurulu Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 07.09.2021 tarihinde görüşülerek E-54022451-050.05.04-32162 Nolu sayı ile onaylanmıştır (Ek-5).

Araştırmaya katılan BPIAP, BPE, BPIES tanısı almış çocukların annelerinden de araştırmanın gönüllük esasına dayandığını ve verdikleri bilgilerin bilimsel amaçlı kullanılacağını açıklayan Bilgilendirilmiş Onam Formu (Ek-6) ile araştırma onamı alınmıştır. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonuna bağlı kalınarak yapılmıştır.

3.2.4. Araştırma Verilerinin İstatistiksel Değerlendirilmesi

İstatistiksel yöntem:

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA (Tukey test), Kruskal-Wallis, Mann-Whitney u test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde Wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test, Ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

IgE aracılı olmayan besin alerjisi olan 42 hastanın 16'sı BPIAP, 13'ü BPE, 13'ü BPIES tanısına sahip idi. Semptomlarının başlamasının yaş ortalaması 4 ay idi. Hastalarımızın en büyüğü 8. ayında, en küçüğü 1. ayında bulgu vermeye başlamıştı. Standart Sapma (S.S) 1,9 aydı. Hastaların 26'sı (%61,9) kız, 16'sı (%38,1) erkekti. Her 3 hastalık grubunda kız cinsiyeti hakimiyeti izlendi. BPIAP grubunun 9'u, BPE grubunun 10'u, BPIES grubunun 7'si kız cinsinde idi. Hastaların %23,8'i normal spontan doğumla, %76,2'i sezaryen doğumla doğulmuştu. Ortalama doğum tartıları 3158 gram [min :2150, max:3900] idi. Olguların 36'sı (%85,7) term (>37 gestasyon haftası), 6'sı (%14,3) geç preterm (34-37 gestasyon haftası arasında) doğulmuştu (Tablo 14).

Hastaların annelerinin ortalama yaşı 28 yaştı [min: 22 yaş, max: 43 yaş]. Standart Sapma 5 yıldı. Annelerin 8'i (%19) ilkokul; 15'i (%35,7) lise; 19'u (%45,2) ise üniversite mezunu idi. Annelerin 22'si (%52,4) tek çocuk, 20'si (%47,6) ise iki ve daha çok çocuk sahibi idi. Atopi öyküsü 25 hastanın ailesinde (anne, baba veya kardeş) pozitif idi. Ailede atopiyi sorguladığımızda 12 hastanın annesinde, 7 hastanın babasında, 3 hastanın kardeşinde, 3 hastanın hem kardeş hem velisinde atopi öyküsü vardı (Tablo 15).

Çocuklarını besleme şekline göre gruplara ayırdığımızda 21 anne sadece anne sütü ile, 14'ü anne sütü ve mama takviyesi ile, 7'si ise sadece mama ile besleyen anneydi (Tablo 15).

Hastaların ortalama tanı ayları tanı gruplarına göre ayrıldığında BPIAP için 3 ay, BPE için 5 ay, BPIES 4 aydı. Gruplar arasında tanı ayı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi. Hastalık grupları arasında annelerinin yaşı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi. BPIAP'lı hastaların %62,5'i, BPIES'li hastaların %61,5'i, BPE'li hastaların ise %30,8'i ailenin tek çocuğu idi. BPIAP, BPE ve BPIES grupları arasında ailede çocuk sayısı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık gösterdi (Tablo 16).

Tablo 14. Bebeklerin demografik verileri

| | Min-Mak | Medyan | Ort.±ss/n-% |
|---------------------|-------------|--------|-------------|
| Semptom Başlama Ayı | 1,0 - 8,0 | 3,1 | 3,6 ± 1,6 |
| Tanı Ayı | 1,0 - 10,0 | 4,0 | 4,2 ± 1,9 |
| Cinsiyet | Erkek | | 16 38,1% |
| | Kız | | 26 61,9% |
| Doğum Tartısı | 2150 - 3900 | 3158 | 3088 ± 467 |
| Doğum Şekli | NSD | | 10 23,8% |
| | C/S | | 32 76,2% |
| Doğum Zamanı | Term | | 36 85,7% |
| | Geç Preterm | | 6 14,3% |

Tablo 15. Annelerin demografik verileri

| | Min-Mak | Medyan | Ort.±ss/n-% |
|---------------------------|-------------------|--------|-------------|
| Anne Yaşı | 22,0 - 43,0 | 28,0 | 29,8 ± 5,0 |
| Annenin Eğitim Durumu | İlkokul | | 8 19,0% |
| | Lise | | 15 35,7% |
| | Üniversite | | 19 45,2% |
| Ailede Çocuk | Tek Çocuk | | 22 52,4% |
| | 2≤ Çocuk | | 20 47,6% |
| Ailede Atopi Öyküsü | Yok | | 25 59,5% |
| | Var | | 17 40,5% |
| Etiket Okuma Oranı | Tam Okuyanlar | | 37 88,1% |
| | Kısmen Okuyanlar | | 5 11,9% |
| Çocuklarını besleme şekli | Sadece Anne Sütü | | 21 50,0% |
| | Anne Sütü ve Mama | | 14 33,3% |
| | Sadece Mama | | 7 16,7% |

Tablo 16. Hasta gruplarına göre tanı ayı

| | | BPİAP | BPE | BPİES | p |
|----------------------------|---------|------------|------------|------------|---------------------|
| Tanı Ayı | Ort.±ss | 3,5 ± 1,5 | 4,8 ± 1,8 | 4,5 ± 2,4 | 0,120 ^k |
| | Medyan | 3,0 | 5,0 | 4,0 | |
| Anne Yaşı | Ort.±ss | 28,3 ± 3,7 | 31,5 ± 6,7 | 29,9 ± 4,3 | 0,457 ^k |
| | Medyan | 28,0 | 31,0 | 28,0 | |
| <i>Ailede Çocuk</i> | | | | | |
| Tek Çocuk | n-% | 10 62,5% | 4 30,8% | 8 61,5% | 0,171 ^{x²} |
| 2≤ Çocuk | n-% | 6 37,5% | 9 69,2% | 5 38,5% | |

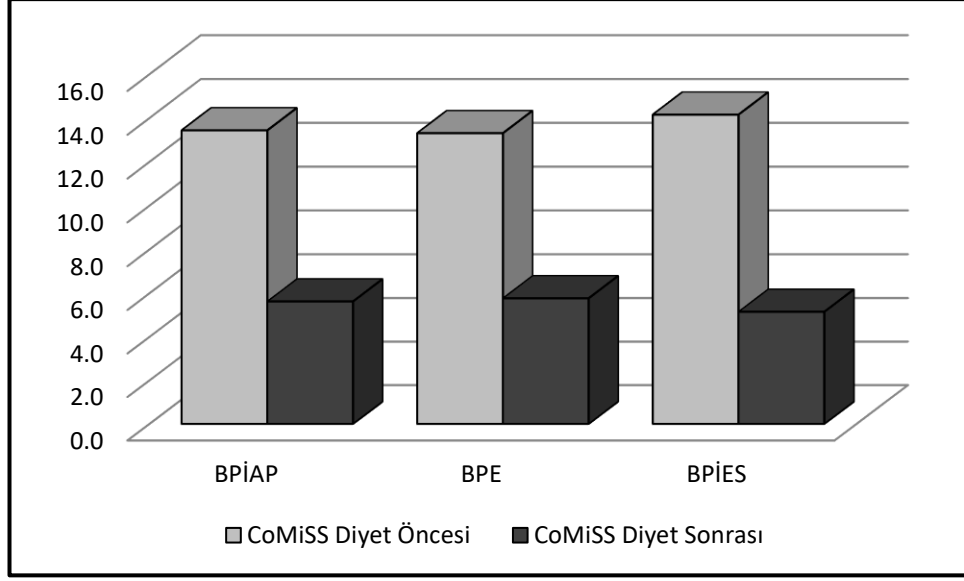
^k Kruskal-wallis / ^{x²} Ki-kare test

BPİAP, BPE ve BPİES grupları arasında diyet öncesi ve diyet sonrası CoMiSS skoru anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi. Tüm gruplarda diyet öncesi ile diyet sonrası kıyaslandığında CoMiSS değeri diyet öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş gösterdi (Şekil 5). BPİAP, BPE ve BPİES grupları arasında diyet sonrası CoMiSS değişimi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi (Tablo17).

Tablo 17. CoMiSS skorunun hastalık gruplarında diyet öncesi ve sonrasında değişikliği

| | | BPİAP | BPE | BPİES | P |
|--------------------------------|---------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| <i>CoMiSS</i> | | | | | |
| Diyet Öncesi | Ort.±ss | 13,4 ± 0,5 | 13,3 ± 0,5 | 14,2 ± 1,3 | 0,176 ^k |
| | Medyan | 13,0 | 13,0 | 14,0 | |
| Diyet Sonrası | Ort.±ss | 5,6 ± 1,7 | 5,8 ± 2,2 | 5,2 ± 1,8 | 0,758 ^k |
| | Medyan | 6,0 | 5,0 | 4,0 | |
| D.Ö./D.S.Değişim | Ort.±ss | -7,8 ± 1,6 | -7,5 ± 2,1 | -9,0 ± 1,1 | 0,079 ^k |
| | Medyan | -8,0 | -8,0 | -9,0 | |
| <i>Grup İçi Değişim</i> | | | | | |
| <i>p</i> | | 0,000^w | 0,001^w | 0,001^w | |

^k Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ^w Wilcoxon test



Şekil 5. CoMiSS skorunun gruplara göre diyet öncesi ve sonrasındaki oranları

Hastaların annelerine diyet öncesinde uygulanan Beck anksiyete ölçeği sonucuna göre ortalama anksiyete puanı BPIAP'lı hastaların annelerinde 7, BPE'li hastaların annelerinde 7.5, BPIES'li hastaların annelerinde ise 8 saptandı. BPIAP, BPE ve BPIES grupları arasında diyet öncesi anksiyete puanı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi. İki aylık diyet sonrasında annelere tekrardan uygulanan Beck anksiyete ölçeği sonucuna göre ortalama anksiyete puanı BPIAP'lı hastaların annelerinde 10, BPE'li hastaların annelerinde 8, BPIES'li hastaların annelerinde ise 8 saptandı. BPIAP, BPE ve BPIES grupları arasında diyet sonrası anksiyete puanı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık izlenmedi. Her 3 grupta diyet sonrası anksiyete puanı diyet öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim saptanmadı. BPIAP, BPE ve BPIES grupları arasında diyet sonrası anksiyete puanı değişimi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi (Tablo18) (Şekil 6).

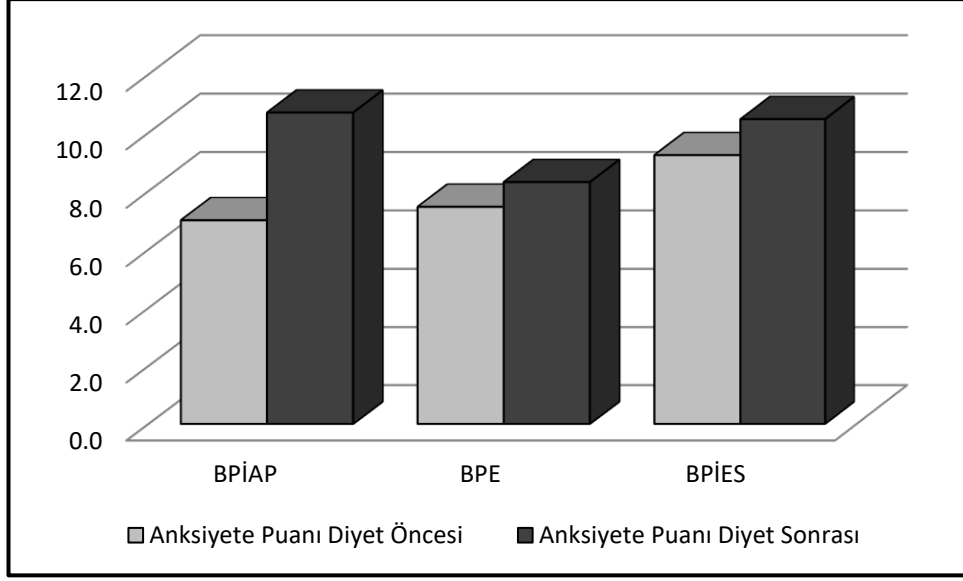
Hastaların annelerine diyet öncesinde uygulanan Beck depresyon ölçeği sonucuna göre ortalama depresyon puanı BPIAP'lı hastaların annelerinde 8.9, BPE'li hastaların annelerinde 5.8, BPIES'li hastaların annelerinde ise 6,8 hesaplandı. Gruplar arasında diyet öncesi depresyon puanı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmadı. 2 aylık diyet sonrasında annelere tekrardan uygulanan Beck depresyon ölçeği sonucuna göre ortalama depresyon puanı BPIAP'lı hastaların annelerinde 12.1, BPE'li hastaların annelerinde 6.2, BPIES'li hastaların annelerinde ise 8.4 saptandı. Gruplar arasında diyet sonrası depresyon puanı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi. Her 3 grupta

diyet sonrası depresyon puanı diyet öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermedi. BPIAP, BPE ve BPIES grupları arasında diyet sonrası depresyon puanı değişimi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 18, Şekil 7).

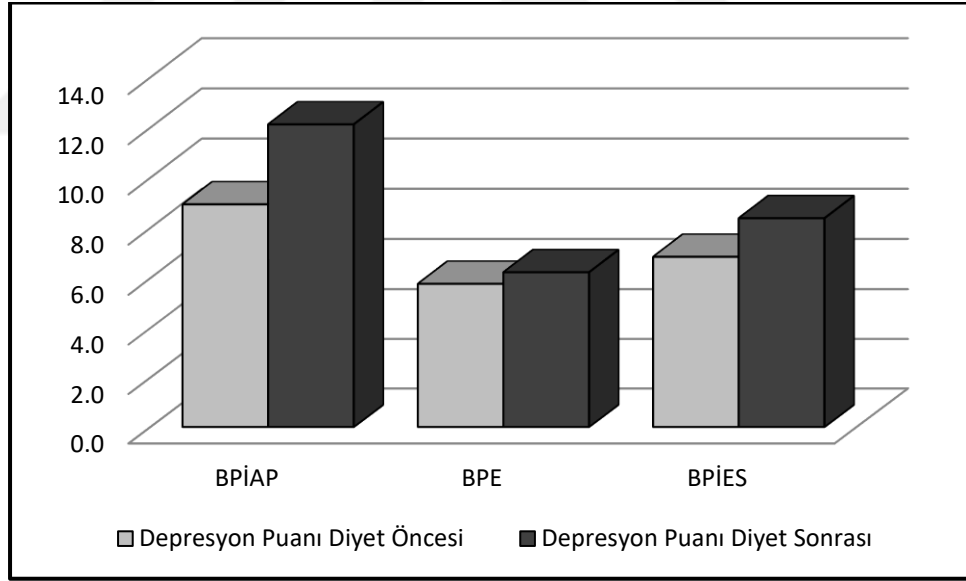
Tablo 18. Annelerin diyet öncesi ve sonrasındaki ölçülen anksiyete ve depresyon puanlarının çocuklarının hastalık grubu ile ilişkisi

| | | BPIAP | BPE | BPIES | P |
|---------------------------|---------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Anksiyete Puanı | | | | | |
| Diyet Öncesi | Ort.±ss | 7,0 ± 7,6 | 7,5 ± 3,8 | 9,2 ± 8,1 | 0,415 ^k |
| | Medyan | 4,0 | 8,0 | 8,0 | |
| Diyet Sonrası | Ort.±ss | 10,7 ± 5,8 | 8,3 ± 4,4 | 10,5 ± 9,2 | 0,662 ^k |
| | Medyan | 10,0 | 8,0 | 8,0 | |
| D.Ö./D.S.Değişim | Ort.±ss | 3,7 ± 8,9 | 0,8 ± 6,1 | 1,2 ± 8,0 | 0,381 ^k |
| | Medyan | 5,0 | 2,0 | 0,0 | |
| <i>Grup İçi Değişim p</i> | | 0,131 ^w | 0,688 ^w | 0,875 ^w | |
| Depresyon Puanı | | | | | |
| Diyet Öncesi | Ort.±ss | 8,9 ± 7,2 | 5,8 ± 3,2 | 6,8 ± 4,7 | 0,684 ^k |
| | Medyan | 5,0 | 5,0 | 6,0 | |
| Diyet Sonrası | Ort.±ss | 12,1 ± 7,2 | 6,2 ± 3,2 | 8,4 ± 6,4 | 0,065 ^k |
| | Medyan | 11,5 | 6,0 | 9,0 | |
| D.Ö./D.S.Değişim | Ort.±ss | 3,2 ± 8,2 | 0,5 ± 4,6 | 1,5 ± 8,3 | 0,608 ^k |
| | Medyan | 2,5 | 0,0 | 1,0 | |
| <i>Grup İçi Değişim p</i> | | 0,147 ^w | 0,875 ^w | 0,552 ^w | |

^k Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ^w Wilcoxon test



Şekil 6. BPIAP'lı, BPE'li, BPIES'li hastaların annelerinde diyet öncesi ve sonrasındaki anksiyete puanları



Şekil 7. BPIAP'lı, BPE'li, BPIES'li hastaların annelerinde diyet öncesi ve sonrasındaki depresyon puanları

16 BPIAP'lı hastanın 9'u (%56,3'ü) kız, 7'si (%43,8'i) erkekti; 13 BPE'li hastanın 10'u (%76,9'u) kız, 3'ü (%23,1'i) erkek; 13 BPIES'li hastanın ise 7'si(%53,8'i) kız, 6'sı (%46,2'si) erkekti. Doğum şekline göre sorguladığımızda

BPIAP'lı hastaların %62,5'i, BPE'li hastaların %76,9'u, BPIES'li hastaların %92,3'ü sezaryen doğumla doğmuştu (Tablo 19).

BPIAP, BPE ve BPIES grupları arasında cinsiyet dağılımı, hastaların doğum tartısı, doğum şekli, doğum zamanı, sadece anne sütü alma süreleri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmadı (Tablo 19).

BPIAP'lı hastaların %31,3'nün, BPE'li hastaların %38,5'nin, BPIES'li hastaların %53,8'nin ailesinde atopi öyküsü vardı. BPIAP, BPE ve BPIES grupları arasında ailede atopi öykü oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık izlenmedi (Tablo 19).

Tablo 19. Hastalık gruplarına göre demografik özelliklerin karşılaştırılması

| | | | BPIAP | | BPE | | BPIES | | P |
|------------------------------|-------------|---------|------------|-------|------------|-------|------------|-------|---------------------|
| | | | n | % | n | % | n | % | |
| Cinsiyet | Erkek | n-% | 7 | 43,8% | 3 | 23,1% | 6 | 46,2% | 0,403 χ^2 |
| | Kız | n-% | 9 | 56,3% | 10 | 76,9% | 7 | 53,8% | |
| Doğum Tartısı | | Ort.±ss | 3261 ± 480 | | 2933 ± 414 | | 3030 ± 465 | | 0,148 A |
| | | Medyan | 3260 | | 2920 | | 2980 | | |
| Doğum Şekli | NSD | n-% | 6 | 37,5% | 3 | 23,1% | 1 | 7,7% | 0,172 χ^2 |
| | C/S | n-% | 10 | 62,5% | 10 | 76,9% | 12 | 92,3% | |
| Doğum Zamanı | Term | n-% | 14 | 87,5% | 11 | 84,6% | 11 | 84,6% | $p > 0.05$ χ^2 |
| | Geç Preterm | n-% | 2 | 12,5% | 2 | 15,4% | 2 | 15,4% | |
| Ailede Atopi Öyküsü | Yok | n-% | 11 | 68,8% | 8 | 61,5% | 6 | 46,2% | 0,460 χ^2 |
| | Var | n-% | 5 | 31,3% | 5 | 38,5% | 7 | 53,8% | |
| Sadece Anne Sütü Alma Süresi | | Ort.±ss | 4,2 ± 1,8 | | 4,3 ± 2,3 | | 2,9 ± 2,1 | | 0,125 K |
| | | Medyan | 5,0 | | 5,0 | | 3,0 | | |

^AANOVA / ^KKruskal-wallis / ^{X²}Ki-kare test

BPIAP, BPE ve BPIES grupları arasında beslenme şekli dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. BPIAP, BPE ve BPIES grupları arasında hastalara ek gıdanın başlanmış olup olmaması anlamlı ($p > 0.05$) farklılık izlenmedi (Tablo 20).

Sadece anne sütü alan hastaların %68,8'de BPIAP görülürken, diyetinde formüle mama olanlarda BPE (%53,9) ve BPIES (%69,2) sıklığı daha fazla olduğu görüldü (Tablo 20).

Tablo 20. Beslenme şeklinin tanı grupları ile ilişkisi

| | BPIAP | | BPE | | BPIES | | p | |
|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------------|---------------------|
| | n | % | n | % | n | % | | |
| Beslenme Türü | | | | | | | | |
| Sadece anne sütü | 11 | 68,8% | 6 | 46,2% | 4 | 30,8% | 0,119 ^{x2} | |
| Anne sütü ve mama | 4 | 25,0% | 3 | 23,1% | 7 | 53,8% | | |
| Sadece mama | 1 | 6,3% | 4 | 30,8% | 2 | 15,4% | | |
| Ek Gıda | Yok | 11 | 68,8% | 5 | 38,5% | 8 | 61,5% | 0,242 ^{x2} |
| | Var | 5 | 31,3% | 8 | 61,5% | 5 | 38,5% | |

^{x2} Ki-kare test (Fischer test)

BPIAP grubunda huzursuzluk, gaz problemleri oranı BPIES grubundan anlamlı (**p < 0.05**) olarak daha yüksekti. BPE grubunda huzursuzluk gaz problem oranı BPIAP ve BPIES grubundan anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklı değildi (Tablo 21).

BPIES grubunda kusma oranı BPIAP ve BPE grubundan anlamlı (**p < 0.05**) olarak daha yüksekti. BPIAP ve BPE grupları arasında kusma oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmadı (Tablo 21).

BPIAP grubunda mukuslu dışkılama oranı BPIES grubundan anlamlı (**p < 0.05**) olarak daha yüksekti. BPE grubunda mukuslu dışkılama oranı BPIAP ve BPIES grubundan anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklı değildi (Tablo 21).

BPIAP grubunda kanlı dışkılama oranı BPIES ve BPE grubundan anlamlı (**p < 0.05**) olarak daha yüksekti. BPIES ve BPE grupları arasında kanlı dışkılama oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 21).

BPIAP grubunda yağlı ishal ve kilo alamama oranı BPIES ve BPE grubundan anlamlı (**p < 0.05**) olarak daha düşüktü. BPIES ve BPE grupları arasında yağlı ishal ve kilo alamama oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi. BPIAP, BPE ve BPIES grupları arasında memeyi reddetme oranı, kabızlık, diaper dermatit, ciltte döküntü oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmadı (Tablo 21).

Tablo 21. Gruplar üzere klinik özellikler

| | BPIAP | | BPE | | BPIES | | p | |
|------------------|-------|--------|-----|-------|-------|--------|----------------|----------------|
| | n | % | n | % | n | % | | |
| Huzursuzluk, gaz | 15 | 93,8% | 9 | 69,2% | 8 | 61,5% | <i>p</i> <0.05 | X ₂ |
| Memeyi reddetme | 0 | 0,0% | 2 | 15,4% | 0 | 0,0% | <i>p</i> >0.05 | X ₂ |
| Kusma | 2 | 12,5% | 1 | 7,7% | 13 | 100,0% | <i>p</i> <0.05 | X ₂ |
| Mukuslu ishal | 16 | 100,0% | 10 | 76,9% | 9 | 69,2% | <i>p</i> <0.05 | X ₂ |
| Kanlı ishal | 11 | 68,8% | 2 | 15,4% | 4 | 30,8% | <i>p</i> <0.05 | X ₂ |
| Yağlı ishal | 0 | 0,0% | 6 | 46,2% | 5 | 38,5% | <i>p</i> <0.05 | X ₂ |
| Kilo alamama | 0 | 0,0% | 6 | 46,2% | 6 | 46,2% | <i>p</i> <0.05 | X ₂ |
| Kabızlık | 1 | 6,3% | 4 | 30,8% | 2 | 15,4% | <i>p</i> >0.05 | X ₂ |
| Diaper dermatit | 3 | 18,8% | 1 | 7,7% | 4 | 30,8% | <i>p</i> >0.05 | X ₂ |
| Ciltte döküntü | 4 | 25,0% | 3 | 23,1% | 5 | 38,5% | <i>p</i> >0.05 | X ₂ |

^X2 Ki-kare test
(Fischer test)

Bebeklerini sadece anne sütü ile besleyen, anne sütü ve mama ile besleyen, sadece mama ile besleyen anne grupları arasında diyet öncesi anksiyete puanı anlamlı (*p*> 0.05) farklılık saptanmadı.

Bebeklerini sadece mama ile besleyen grupta diyet sonrası anksiyete puanı diğer 2 anne grubuna göre anlamlı (*p* <0.05) olarak daha düşüktü.

Sadece anne sütü ile besleyen grupta diyet sonrası anksiyete puanı diyet öncesine göre anlamlı (*p*> 0.05) değişim göstermedi. Anne sütü ve mama ile besleyen anne grubunda diyet sonrası anksiyete puanı diyet öncesine göre anlamlı (*p* <0.05) artış gösterdi.

Sadece anne sütü ile besleyen, anne sütü ve mama takviyesi ile besleyen gruplar arasında diyet sonrası anksiyete puanı anlamlı (*p*> 0.05) farklılık göstermedi (Tablo 22).

Sadece mama ile besleyen grupta diyet sonrası anksiyete puanı diyet öncesine göre anlamlı (*p* <0.05) düşüş gösterdi (Şekil 8). Sadece mama ile besleyen grupta diyet sonrası anksiyete puan düşüş miktarı diğer 2 gruptan anlamlı (*p* <0.05) olarak daha

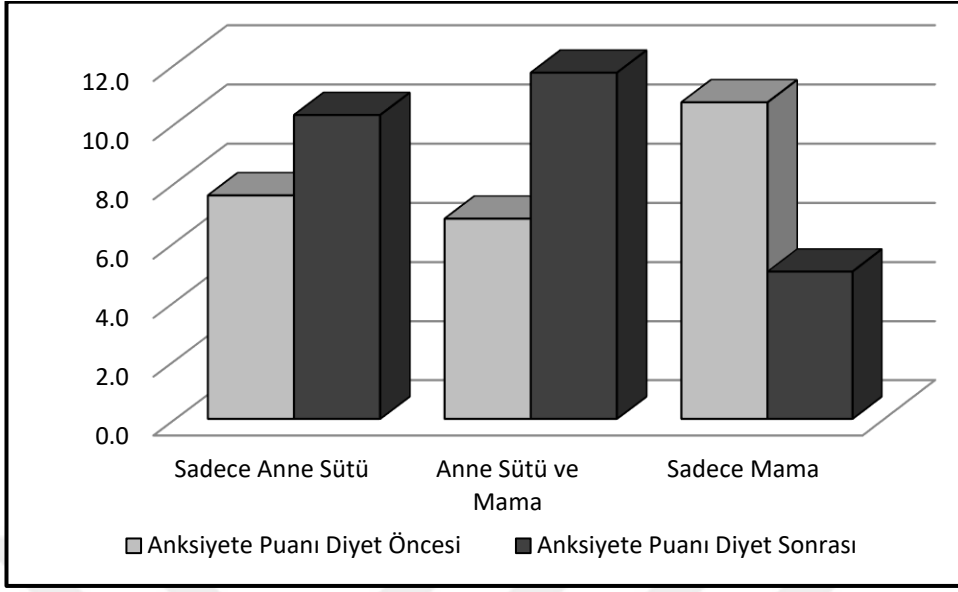
yüksekti. Sadece anne sütü ile besleyen, anne sütü ve mama ile besleyen gruplar arasında diyet sonrası anksiyete puan değişimi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 22).

Her 3 grup arasında diyet öncesi depresyon puanı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık izlenmedi. Sadece anne sütü ile besleyen, anne sütü ve mama ile besleyen grupta diyet sonrası depresyon puanı sadece mama ile besleyen gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Sadece anne sütü ile besleyen, anne sütü ve mama ile besleyen gruplar arasında diyet sonrası depresyon puanı anlamlı ($p < 0.05$) artış gösterdi. Sadece anne sütü ile besleyen grupta diyet sonrası depresyon puanı diyet öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi. Anne sütü ve mama ile besleyen grupta diyet sonrası depresyon puanı diyet öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış gösterdi (Şekil 9). Sadece mama ile besleyen grupta diyet sonrası depresyon puanı diyet öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş gösterdi (Şekil 9). Sadece mama ile besleyen grupta diyet sonrası depresyon puan düşüş miktarı diğer iki gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Sadece anne sütü ile besleyen, anne sütü ve mama ile besleyen gruplar arasında diyet sonrası depresyon puan değişimi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 22).

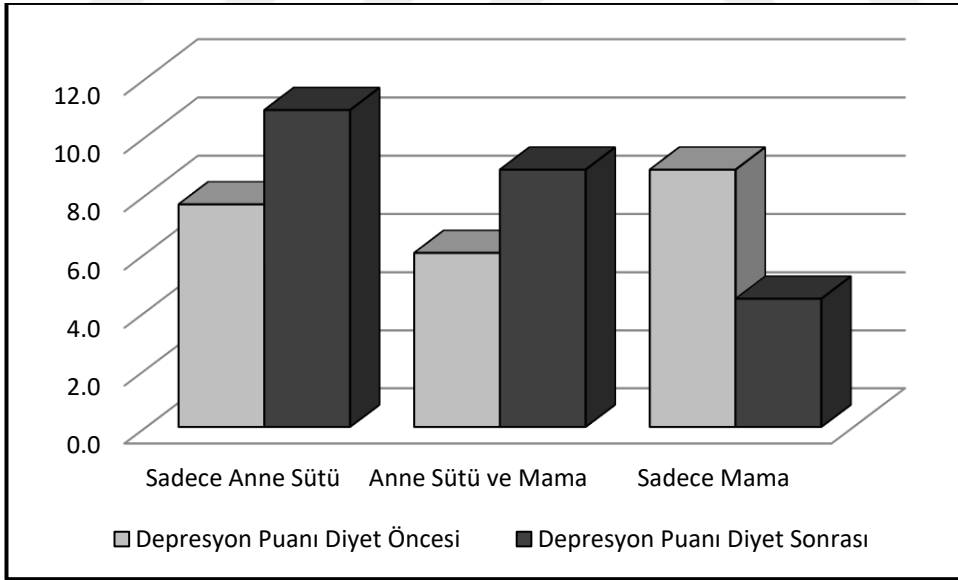
Tablo 22. Annelerin anksiyete ve depresyon puanlarının diyet ve beslenme şekline göre değişmesi

| | | Sadece AS ile Besleyen | AS ve Mama ile Besleyen | Sadece Mama ile Besleyen | p |
|---------------------------|---------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Anksiyete Puanı | | | | | |
| Diyet Öncesi | Ort.±ss | 7,6 ± 5,8 | 6,8 ± 8,0 | 10,7 ± 6,7 | 0,207 ^k |
| | Medyan | 5,0 | 3,5 | 11,0 | |
| Diyet Sonrası | Ort.±ss | 10,3 ± 5,6 | 11,7 ± 8,4 | 5,0 ± 2,4 | 0,045^k |
| | Medyan | 10,0 | 10,5 | 5,0 | |
| D.Ö./D.S.Değişim | Ort.±ss | 2,7 ± 7,4 | 4,9 ± 6,2 | -5,7 ± 7,2 | 0,019^k |
| | Medyan | 3,0 | 4,0 | -6,0 | |
| <i>Grup İçi Değişim</i> | | ^w | ^w | ^w | |
| <i>p</i> | | 0,121 | 0,009 | 0,042 | |
| Depresyon Puanı | | | | | |
| Diyet Öncesi | Ort.±ss | 7,7 ± 6,2 | 6,0 ± 5,0 | 8,9 ± 4,4 | 0,297 ^k |
| | Medyan | 5,0 | 4,5 | 8,0 | |
| Diyet Sonrası | Ort.±ss | 10,9 ± 6,6 | 8,9 ± 6,5 | 4,4 ± 1,5 | 0,045^k |
| | Medyan | 11,0 | 9,5 | 5,0 | |
| D.Ö./D.S.Değişim | Ort.±ss | 3,2 ± 7,5 | 2,9 ± 6,4 | -4,4 ± 4,8 | 0,035^k |
| | Medyan | 3,0 | 1,5 | -4,0 | |
| <i>Grup İçi Değişim p</i> | | 0,048^w | 0,141 ^w | 0,041^w | |

^kKruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ^wWilcoxon test



Şekil 8. Annelerin anksiyete puanının, çocuklarını besleme şekline göre diyet öncesi ve sonrasında değişimi



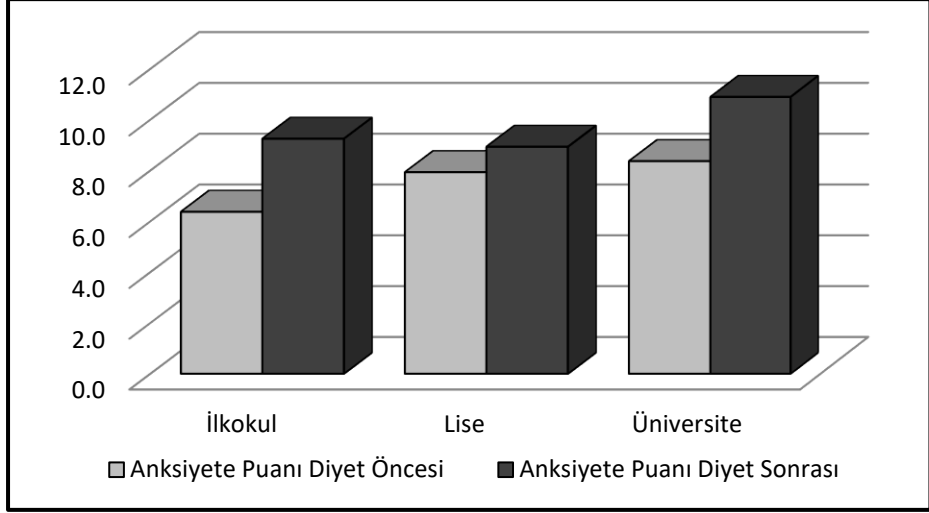
Şekil 9. Annelerin depresyon puanının, çocuklarını besleme şekline göre diyet öncesi ve sonrasında değişimi

Eğitim durumuna göre diyet öncesi ve diyet sonrası anksiyete puanı arasında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmadı (Şekil 10) (Tablo 23). Eğitim durumuna göre diyet öncesi ve diyet sonrası depresyon puanı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi (Şekil 11), (Tablo 23).

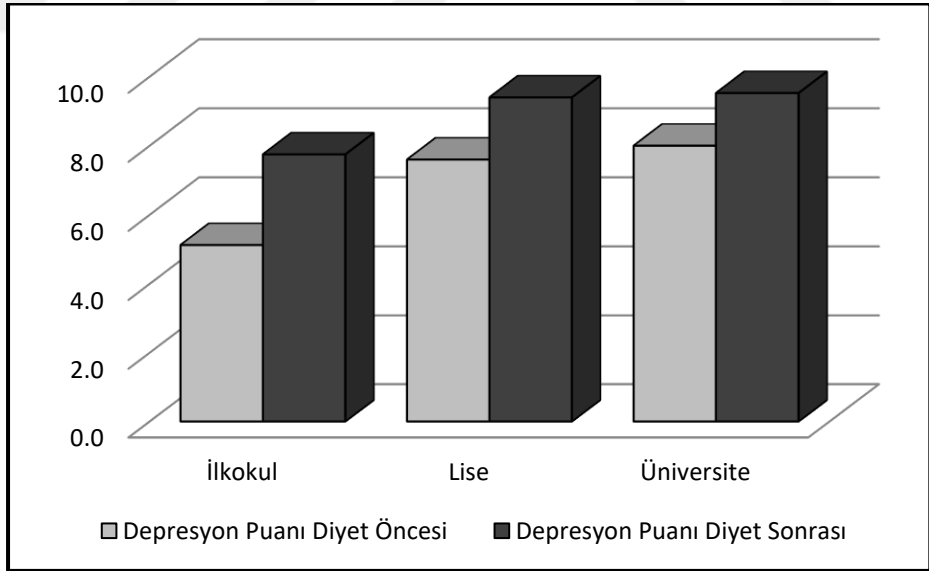
Tablo 23. Annelerin eğitim seviyesine göre diyet öncesi ve sonrasında anksiyete ve depresyon puanlarının değişimi

| | | İlkokul | Lise | niversite | p |
|---------------------------|---------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Anksiyete Puanı | | | | | |
| Diyet ncesi | Ort.±ss | 6,4 ± 4,0 | 7,9 ± 7,1 | 8,4 ± 7,5 | 0,974 ^k |
| | Medyan | 6,0 | 5,0 | 7,0 | |
| Diyet Sonrası | Ort.±ss | 9,3 ± 5,6 | 8,9 ± 4,4 | 10,9 ± 8,4 | 0,975 ^k |
| | Medyan | 10,0 | 8,0 | 8,0 | |
| D../D.S.Değişim | Ort.±ss | 2,9 ± 8,2 | 1,0 ± 7,8 | 2,5 ± 7,9 | 0,934 ^k |
| | Medyan | 3,0 | 4,0 | 2,0 | |
| <i>Grup İçi Değişim p</i> | | ^w 0,352 | ^w 0,509 | ^w 0,325 | |
| Depresyon Puanı | | | | | |
| Diyet ncesi | Ort.±ss | 5,1 ± 3,7 | 7,6 ± 4,3 | 8,0 ± 6,9 | 0,455 ^k |
| | Medyan | 4,0 | 8,0 | 5,0 | |
| Diyet Sonrası | Ort.±ss | 7,8 ± 4,7 | 9,4 ± 5,3 | 9,5 ± 7,8 | 0,792 ^k |
| | Medyan | 7,5 | 8,0 | 8,0 | |
| D../D.S.Değişim | Ort.±ss | 2,6 ± 6,7 | 1,8 ± 7,5 | 1,5 ± 7,5 | 0,928 ^k |
| | Medyan | 2,5 | 0,0 | 1,0 | |
| <i>Grup İçi Değişim p</i> | | ^w 0,327 | ^w 0,463 | ^w 0,445 | |

^k Kruskal-wallis / ^w Wilcoxon test

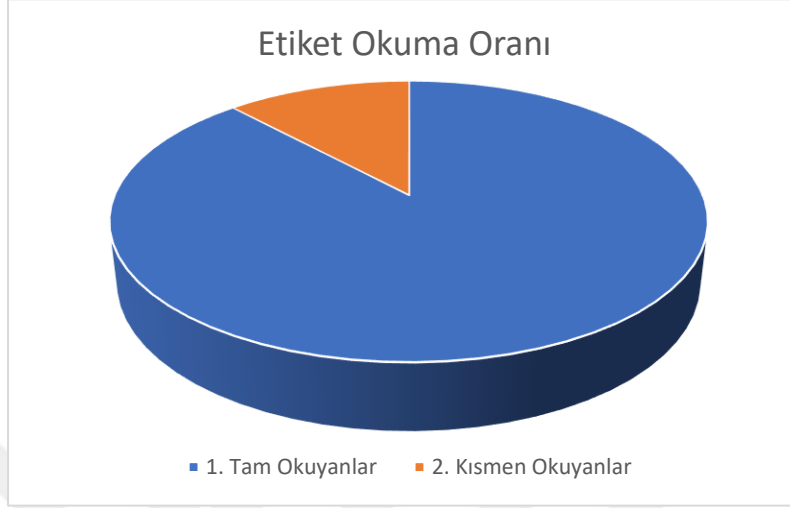


Şekil 10. Eğitim seviyesi farklı olan gruplarda diyet öncesi ve sonrasında anksiyete puanları



Şekil 11. Eğitim seviyesi farklı olan gruplarda diyet öncesi ve sonrasında depresyon puanları

Tanı aldıktan sonra kontrolde sorguladığımızda annelerin %88,1'i aldıkları market ürünlerinin etiketlerini okuyordu (Şekil 12).



Şekil 12. Annelerin etiket okuma oranları

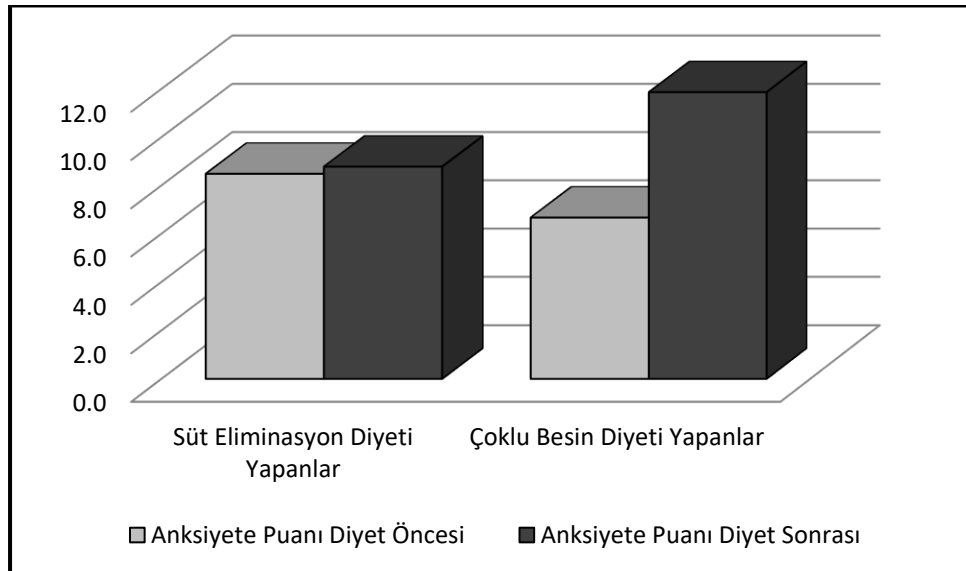
Çoklu besin eliminasyon diyeti yapan grupta diyet sonrası anksiyete skoru sadece süt eliminasyon diyeti yapan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Şekil 13). Sadece süt eliminasyon diyeti yapanlarda diyet sonrası anksiyete skoru diyet öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermedi. Çoklu besin eliminasyon diyeti yapan grupta diyet sonrası anksiyete skoru diyet öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış gösterdi (Tablo 24).

Çoklu besin eliminasyon diyeti yapan grupta diyet sonrası depresyon skoru sadece süt eliminasyon diyeti yapan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Şekil 14). Sadece süt eliminasyon diyeti yapanlarda diyet sonrası depresyon skoru diyet öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermedi. Çoklu besin eliminasyon diyeti yapanlarda diyet sonrası depresyon skoru diyet öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış gösterdi. Çoklu besin eliminasyon diyeti yapan grupta diyet sonrası depresyon skoru artışı sadece süt eliminasyon diyeti yapan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 24).

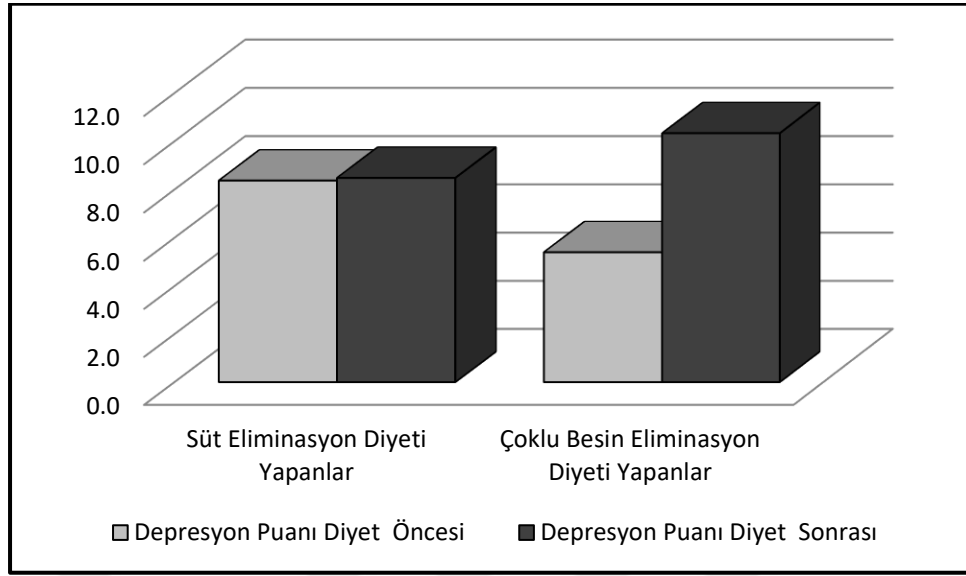
Tablo 24. Eliminasyon tipine göre anksiyete ve depresyon puanı değişimi

| | Süt Eliminasyonu Diyeti Yapanlar | | Çoklu Besin Eliminasyonu Yapanlar | | p |
|------------------------|-------------------------------------|--------|---|--------|---------------------------|
| | Ort.±ss | Medyan | Ort.±ss | Medyan | |
| Anksiyete Puanı | | | | | |
| Diyet Öncesi | 8,5 ± 6,9 | 7,0 | 6,7 ± 6,4 | 5,0 | 0,502 ^m |
| Diyet Sonrası | 8,8 ± 5,9 | 8,0 | 11,9 ± 7,5 | 12,0 | 0,226 ^m |
| D.Ö./D.S.Değişim | 0,3 ± 8,0 | 0,0 | 5,2 ± 6,5 | 7,0 | 0,032 ^m |
| Grip İçi Değişim p | 0,951 ^w | | 0,014 ^w | | |
| Depresyon Puanı | | | | | |
| Diyet Öncesi | 8,4 ± 6,2 | 8,0 | 5,4 ± 3,6 | 5,0 | 0,201 ^m |
| Diyet Sonrası | 8,5 ± 6,0 | 8,0 | 10,3 ± 7,1 | 9,0 | 0,415 ^m |
| D.Ö./D.S.Değişim | 0,1 ± 5,9 | 0,0 | 4,9 ± 8,5 | 5,0 | 0,047 ^m |
| Grip İçi Değişim p | 0,936 ^w | | 0,049 ^w | | |

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test



Şekil 13. Eliminasyon tipine göre anksiyete puan değişimi



Şekil 14. Eliminasyon tipine göre depresyon puan değişimi

Diyet öncesi dönemde CoMiSS skoru ile anksiyete skoru arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmedi. Diyet sonrası dönemde CoMiSS skoru ile anksiyete skoru arasında anlamlı pozitif ($p < 0.05$) korelasyon gözlendi (Tablo 25). Diyet öncesi dönemde CoMiSS skoru ile depresyon skoru arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmedi. Diyet sonrası dönemde CoMiSS skoru ile depresyon skoru arasında anlamlı pozitif ($p < 0.05$) korelasyon gözlendi (Tablo 25).

Tablo 25. CoMiSS skoru ile anksiyete ve depresyon skor arasındaki korelasyon

| | Anksiyete | | D.Ö./D.S. Değişim |
|--------|--------------|---------------|----------------------|
| | Diyet Öncesi | Diyet Sonrası | |
| CoMiSS | 0,196 | 0,467 | 0,151 |
| | 0,213 | 0,002 | 0,338 |
| | Depresyon | | D.Ö./D.S. Değişim |
| | Diyet Öncesi | Diyet Sonrası | |
| CoMiSS | 0,166 | 0,461 | 0,286 |
| | 0,294 | 0,002 | 0,067 |

Spearman Korelasyon

5. TARTIŞMA

Çalışma grubumuzda IgE aracılı olmayan besin alerjisi tanısı alan 42 hastanın 16'sı (%38) BPİAP, 13'ü (%30,9) BPE, 13'ü (%30,9) ise BPİES tanısı aldı.

Arık ve ark. çalışmasında 37 BPİAP, 27 BPİES tanılı hasta değerlendirilmiş, BPİAP için ortalama semptom başlama tarihi 2.ay (1-3ay), BPİES içinse 4. ay (1.5-6ay) olarak bulunmuştur (123). Erdem ve ark. retrospektif tek merkezli çalışmasında BPİAP için ortalama tanı yaşı $3,3 \pm 4,7$ ay (177), Kaya ve ark. 2015 yılında BPİAP'lı çocuklarla ilgili yaptıkları çalışmada tanı yaşı $1,7 \pm 1,3$ ay olarak bulunmuştur (114). BPİES'te semptom başlama zamanı alerjen maruziyet zamanına göre değişmekle birlikte, İtalya'da yapılan çok merkezli çalışmada inek sütü ve soya ilişkili BPİES olgularının, katı gıda ilişkili BPİES olgularına ($10,6 \pm 6,7$ ay) kıyasla tipik olarak daha genç yaşta ($3,5 \pm 2,4$ ay) başladığı gözlemlenmiştir. Sebebini ise bu maddelerin genellikle diyeteye daha erken dahil edilmesi ile açıklamışlar (74). Japonya ve Kore'den arşiv kayıtlarında birkaç yenidoğan başlangıçlı BPİES olgusu (<28 gün) bildirilmiştir (70). Londra'daki Queen Elizabeth Çocuk Hastanesinde yapılan çalışmada BPE için tanı yaşı 8. ayda pik olmak üzere 6-18 ay arası bulunmuştur(178).

Bizim çalışmamızdaki 42 hastanın ortalama tanı alma ayları 4 ay olarak bulundu. Hastaların ortalama tanı ayları tanı gruplarına göre ayrıldığında BPİAP için 3 ay, BPE için 5 ay, BPİES 4 ay olarak saptandı. Semptom başlama ve tanı alma yaş ortalamaları literatür ile kıyaslandığında benzer bulundu.

Sezaryen ile doğumun özellikle alerjik yatkınlığı olan çocuklarda, gıda alerjenlerine karşı immun yanıtı arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur (179). Çalışmamızda olguların %76,2'nin doğum şeklinin sezaryen olması literatürü destekleyen nitelikte idi.

IgE aracılı olmayan besin alerjisi genel olarak kadın ve erkek cinsiyeti benzer oranlarda etkilemektedir. Literatürde inek sütü ilişkili BPİES ile ilgili yapılan bir çalışmada sıklık erkeklerde %52,3, kızlarda %47,7, inek sütü ilişkili BPİAP ile ilgili yapılan bir çalışmada ise sıklık erkeklerde %57, kızlarda %43 olarak bildirilmiştir (180).

BPIAP'lı vakaların cinsiyete göre dağılımı Camargo ve ark. çalışmasında %52,2 kız, %47,8 erkek (181), Concha ve ark. çalışmasında vakaların %52'si erkek, %48'i kız olarak görülmüştür (182). Büyüktiryaki ve ark. çalışmasında BPIAP tanısı alan 257 hastadan 129'u kız, 128'si erkek olarak saptanmış (183). Katz ve ark. BPIES ile ilgili yapılan bir çalışmada cinsiyet dağılımı erkeklerde %52,3, kadınlarda %47,7 idi (184).

Çalışmamızdaki tüm hastaların 26'sı (%61,9) kız, 16'sı (%38,1) erkekti. Her üç hastalık grubunda da kızların oranı daha fazla bulundu. BPIAP grubundaki 9 (%56,3), BPE grubundaki 10 (%76,9), BPIES grubundaki 7 hasta (%53,8) kız cinsiyette idi.

Ailede atopi öyküsünün pozitifliği çocuklarda alerjik hastalıkların gelişmesi açısından önemli bir risk faktörüdür (185). Nowak ve ark. 2003 yılında yaptığı çalışmada BPIES'li hastaların %40-80'inde, BPIAP'lı hastaların ise %25'e varan oranda ailelerinde atopi öyküsü saptanmıştır (115).

Çalışmamızda anne, baba veya kardeşlerinden herhangi birinde alerjik hastalık olması halinde ailede atopi öyküsü var kabul ettiğimizde BPIAP'lı hastaların %31,3'ünün, BPE'li hastaların %38,5'inin, BPIES'li hastaların ise %53,8'inin ailesinde atopi öyküsü saptadık ve literatürle uyumlu bulduk.

Johann ve ark. tarafından Finlandiya'da İSPA olan çocukların risk faktörlerini değerlendiren bir çalışmada ilk çocuk sonrasındaki her doğan çocukta sırasıyla İSPA riskinin orantılı azaldığı bulunmuştur (186).

Çalışmamızda 22 (%52,4) olgu evin tek çocuğu idi, 20 (%47,6) olgunun ise bir ve daha fazla sayıda kardeşi vardı. Çalışmamızda besin alerjili çocukları kardeş sayısı açısından karşılaştırıldığımızda anlamlı farklılık bulunmadı.

Anne eğitim seviyesi ile besin alerjisi prevalansı arasında ilişki olduğu ve yüksek eğitim seviyesine sahip ebeveynlerin yaşam tarzı değişiklikleri nedeni ile çocuklarında daha sık alerji görüldüğü bildirilmektedir. Ben-Shoshan ve ark. tarafından 2012 yılında Kanada'da yapılan çalışmada annenin eğitim seviyesi ile besin alerjileri prevalansı karşılaştırıldığında yüksek eğitilmiş annelerin çocuklarında daha sık besin alerjisi görülmüştür ve bu da yaşam tarzı değişiklikleri ile açıklanmıştır (187). Birdi ve ark. 2016 yılında yaptıkları çalışmada besin alerjisi olan hastanın annelerinin çoğunluğunun üniversite mezunu olduğu belirlenmiştir ve bunu da yüksek sosyoekonomik durum ve yüksek eğitim seviyesi olan annelerin sağlık hizmetine daha sık başvurusu ile ilişkilendirmiştir. Fakat ebeveyn teşhisli ve doktor teşhisli besin

alerjili hastaların annelerinin eğitim durumu arasında anlamlı fark bulunamamıştır (188).

Çalışmamızda katılımcı annelerin 8'i (%19) ilkokul, 15'i (%35,7) lise ve 19'u (%45,2) ise üniversite mezunu idi. Verilerimiz literatürlerle uyumlu idi.

BPIAP'lı hastaların polikliniğimize başvurma şikayetleri arasında %100 mukuslu dışkılama, %93,8 huzursuzluk, gaz problemleri, %68,8 kanlı dışkılama, %6,3 kabızlık, %18,8 diaper dermatit vardı. BPE'li hastalar daha çok huzursuzluk (%69,2), yağlı ishal (%46,2), kilo alamama (%46,2), kabızlık (%30,8) ve memeyi reddetme (%15,4) şikayetleri ile başvurmuştu. BPIES'li hastalar ise en çok kusma (%100), kilo alamama (%46,2) ve ishal (%38,5) şikayeti ile polikliniğimize başvurmuşlardı.

Kırsacıoğlu ve ark. çalışmasında BPIAP'lı bebeklerin beşinde başka nedenle açıklanamayan transaminaz yüksekliği (normalin 1,5 katı) saptamışlar. Bu hastalarda inek sütü eliminasyon diyetinin ilk ayında transaminaz değerleri normale gelmiş veya önemli ölçüde azalmıştı. Hem ALT hem de AST'nin normalleşmesi, eliminasyon diyetinin başlamasından ortalama 3.4 ± 2 ay sürmüştü (189).

Saito ve ark. inek sütü bazlı formüllerin elimine edilmesinden sonra düzelen izole hipertransaminazemi göstermişler. Bunu inek sütü proteinine özgü lenfosit proliferasyonunun artması ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun inek sütüne karşı gecikmiş tip hipersensitivite ile ilişkili olabileceğini ile açıklamışlar (190).

Makromoleküller bağırsak mukozası tarafından alınır ve sınırlı oranda periferik kanda tespit edilebilir. Bebeklerde bağırsak mukozasının tam olgunlaşmaması veya gıda alerjenlerinin etkisi ile proinflamatuvar sitokinlerin salınması sonucu bağırsak geçirgenliğinin artması sonucunda makromolekül alımı artar. Gıda kaynaklı antijenler bağırsaklardan emilir, karaciğerdeki T hücreleri ile etkileşime girer ve karaciğer hasarını başlatabilir (191).

Çalışmamıza alınan BPIAP'lı hastaların üçünde başka nedenlerden dolayı alınmış olan kan tahlillerinde ALT ve AST değerlerinin 1,5 kat arttığı tespit edildi. Eliminasyon diyetinin 2. ayında bakılan kontrol kan tetkiklerinde transaminaz değerlerinin normal döndüğünü saptadık.

Sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde alerjik proktokolit gelişimi olduğunu bildiren birçok çalışma vardır. Camargo ve ark. infantlarda alerjik proktokolit ile ilgili çalışmasında BPIAP'lı bebeklerin %73'ü (192), Arvola ve ark. çalışmasında BPIAP'lı bebeklerin %68'i (18) sadece anne sütü ile besleniyordu. Bu oran çalışmamızda %68,8 olup diğer çalışmalar ile benzerdir. En yaygın tetikleyici besin inek sütü proteini

olmakla beraber, diğere IgE aracılı olmayan besin alerjilerinde olduğu gibi, soya, yumurta ve buğday BPIAP gelişiminden sorumlu diğere besinlerdir . Bu alerjenlerin anne sütü ile bebeğe geçişi inflamatuvar yanıtı ve BPIAP ile ilişkili semptomları indüklemekten sorumlu olduğu düşünölmektedir (150).

Sadece anne sütüyle beslenen bebeklerde BPIES daha az görölmektedir. Bunun sebebi anne sütünde olan TGF-beta ve IgA tarafından besin alerjenlerinin kısmi sindirilmesi ve işlenmesi ile ilgili olabilir (115). Nadir de olsa sadece anne sütü ile beslenen olgularda da BPIES görölmüştür (70). Bizim de BPIES'li vakalarımızın %23'ü sadece anne sütü ile besleniyordu.

Annenin veya bebeğin diyetinden sorumlu besin sıkı bir şekilde elimine edildiğinde vakaların çoğunda semptomlar geriler ve alerjen gıdaya karşı gelişen tolerans genellikle bir yıl içinde gerçekleşir (100).

Çalışmamızda hastaların başvuru anında ve eliminasyon diyeti sonrasında klinik semptomlarını karşılaştırmak için CoMiSS skorlaması yaptık. Annelerin ve hastaların diyetinden sorumlu besinlerin sıkı bir şekilde elimine edildiğinde hastaların büyük kısmında semptomların gerilediği, CoMiSS skorunun azaldığını tespit ettik.

Beken ve ark. Trakya Üniversitesinde besin alerjisi olan 0-24 ay çocukların annelerinin ve kontrol sağlıklı grubun annelerinin Durumluk-Sürekli Kaygı Envanterinin (STAI) doğrulanmış Türkçe versiyonunu kullanarak duygu durumlarını ölçerek karşılaştırmıştır. İlk anksiyete skorlarının her iki grupta karşılaştırılması sonucunda annenin yaşı, eğitim seviyesi, bebeğinin yaşı, ailede çocuk sayısı, ailede atopi öyküsü, çocuklarının klinik bulguları (proktokolit, egzema, ürtiker, anjioödem, anafilaksi vb.) ile ilişkisi bulunmamıştır. İkinci STAI-S skoru ise BYT testi ile kanıtlanmış alerjisi olan çocukların annelerinde anksiyete puanları anlamlı derecede artmıştır (193). Sağlık uzmanları tarafından bilgilendirildikten sonra bile, ebeveynler bilgileri ve başa çıkma yetenekleri konusunda kendilerini güvensiz hissettiklerini bildirmiştir (194).

Biz çalışmamızda hastalarımızın annelerinin duygu durumunu ölçmek için diyet öncesinde ve diyet altında iken 2 kez Beck anksiyete ve Beck depresyon envanterlerini kullandık. Çalışmamızda diyet öncesinde annelerin anksiyete skorlarının anne yaşı, annenin eğitim seviyesi ile anlamlı bir ilişkisi yoktu. Hastaların tanı gruplarına göre baktığımızda ortalama anksiyete ve depresyon puanları arasında diyet öncesinde ve sonrasında anlamlı bir fark bulamadık. BPIAP'lı hastaların annelerinde diyet sonrasında ortalama anksiyete puanında 6 puanlık bir artış söz

konusu idi, BPE ve BPIES'li hasta annelerinde ise hem diyet öncesinde hem diyet sonrasında ortalama anksiyete puanında değişiklik saptamadık. Diyet öncesi depresyon puanı ise her üç tanı grubunun annesinde ortalama 5 puan idi. Diyet sonrasında BPIAP'lı hastaların annelerinin depresyon puanı diğer iki gruba göre daha çok (6,5 puan) artmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Abrams ve ark. inek sütü alerjisi olan çocuklarla ilgili çalışmasında diğer besin alerjileri ile kıyaslandığında süt alerjisinin sosyal açıdan en sınırlayıcı, en fazla planlama gerektiren ve en fazla kaygıya neden olduğunu bulmuş. Aileler yüksek kalsiyum, yüksek enerji içeren aynı zamanda lezzetli alternatif kaynaklar bulmakta zorlandıklarını ve bu besinlerin daha maliyetli olduğunu ifade etmişlerdir (195).

Biz IgE aracılı olmayan besin alerjilerinde temel tedavisi olan eliminasyon diyetinde en sık suçlanan besin inek sütü proteini olduğu için anne ve çocukların diyetinden ilk olarak inek sütünü elimine ettik. Bebeklerini besleme şekline göre gruplara ayırdığımızda anne sütü ve mama ile besleyen annelerde eliminasyon diyeti sonrasında anksiyete ve depresyon puanı anlamlı derecede yükseldiğini gördük. Sadece anne sütü ile besleyen annelerimizde ise diyet sonrasında anksiyete ve depresyon puanlarında artış olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Diyet yapmanın süt miktarlarını ve süt içeriğini olumsuz etkileyebileceği endişesi, bebeklerini yeterli besleyememe ve bebeğinin büyüememe korkusu, alerjinin düzelme zamanının belirsiz olması gibi birçok etkenler anne sütü ile besleyen annelerde diyet sonrasında depresyon puan artışını açıklıyordu.

Anne sütü ve mama ile besleyen anne grubunda sütün diyetle azalıp kesilme korkusu, bebeklerini yetersiz besleme endişesi, bebeklerinin formül mamanın tadını sevememe, mamayı reddetme durumu, annelerin mamayı nasıl yedirebilirim kaygısı ile anksiyete ve depresyon puanlarının arttığını düşündük.

Tüm sosyal etkinliklerin önceden planlanması gerekliliği, çapraz bulaşma riski nedeniyle nadiren dışarıda yemek yeme durumu anneleri sosyal olarak zorlayan başka unsurlardı. Çalışmamızdaki anneler de bu zorlukları sıklıkla belirtiyorlardı.

Eliminasyon diyet türüne göre sadece süt eliminasyonu ve çoklu besin eliminasyon diyeti yapan grupları kıyasladığımızda çoklu besin eliminasyon diyet sonrası anksiyete ve depresyon skoru sadece süt eliminasyon diyeti yapan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Bu durum annelerin alacağı besinlerin çeşitliliğinin az olması, daha az besin tüketeceği ve anne sütüne olabilecek negatif etki kaygısı gibi düşüncelerle ilişkilendirdik.

Sadece kanıtlanmış gıda alerjisinin değil, aynı zamanda gıda alerjisi şüphesinin de yüksek düzeyde anksiyete ve depresyon ile ilişkisi gösterilmiştir. Kajornrattana ve ark. da ebeveyn tarafından teşhis edilen besin alerjisinin yüksek ebeveyn stresi ile ilişkili olduğunu ve BYT'nin bunu azalttığını bildirmiştir (196). Zijlstra ve ark. şüpheli fıstık ve fındık alerjisi olan çocuklara besin yükleme testi yapmış, çocuklarda pozitif veya negatif sonuca bakılmaksızın durumluk kaygının azaldığını bildirmiştir. Sadece teşhisin doğrulanması bile annelerde anksiyeteni azaltmıştır (197).

Çalışmamızda diyet öncesi anksiyete ve depresyon puanlarının ortalaması çocuklarını sadece mama ile besleyen anne grubunda daha yüksek idi. Aynı yaş ortalamasına sahip ve aynı eğitim seviyesinde olan bu annelerin sütleri erken dönemde kesildiği için çocuklarının hastalıklarından kendilerini sorumlu tutmaları ile ilişkilendirdik. Yine bu grupta diyet sonrası anksiyete ve depresyon puan seviyesinin anlamlı derecede azaldığı görüldü. Tanı konulması ile annelerin çocuklarının semptomlarına karşı daha bilinçli olmaları, eliminasyon diyeti ile çocuklarının semptomlarının gerilemesi, annelerin kendi beslenme alışkanlıklarında değişiklik yapılmaması, sosyal kısıtlamanın olmaması bu grupta depresyon ve anksiyete düzeyinin diğer iki gruba nazaran azalmasını açıklar.

Besin alerjisi olan çocukların anneleri diyete maruz kaldığında ruhsal durumlarında bozulma görülebilmektedir. Çocuklarda diyet tedavisi ile klinik iyileşme sağlanırken, bu süreçte diyet yapmak durumunda kalan annelere de multidisipliner yaklaşımda bulunmak ve gereklilik halinde ruhsal açıdan desteklemek önemlidir.

6. SONUÇ

1. Tüm hastalarda diyet öncesi ile diyet sonrası kıyaslandığında CoMiSS değeri diyet öncesine göre anlamlı düşüş göstermiştir.
2. BPIAP grubunda huzursuzluk, gaz problemleri oranı BPIES grubundan anlamlı olarak daha yüksekti.
3. BPIES grubunda kusma oranı BPIAP ve BPE grubundan anlamlı olarak daha yüksekti.
4. BPIAP grubunda mukuslu dışkılama oranı BPIES grubundan anlamlı olarak daha yüksekti.
5. BPIAP grubunda kanlı dışkılama oranı BPIES ve BPE grubundan anlamlı olarak daha yüksekti.
6. BPIAP grubunda yağlı ishal ve kilo alamama oranı BPIES ve BPE grubundan anlamlı olarak daha düşüktü.
7. Anne sütü ve mama ile besleyen anne grubunda diyet sonrası anksiyete puanı diyet öncesine göre anlamlı artmıştı.
8. Bebeklerini sadece mama ile besleyen annelerde diyet sonrası anksiyete puanı diyet öncesine göre anlamlı düşüş göstermiş ve diğer iki gruba göre bu puanlar anlamlı olarak daha düşüktü.
9. Sadece mama ile besleyen grupta diyet sonrası anksiyete puan düşüş miktarı diğer iki anne grubundan anlamlı olarak daha yüksekti.
10. Sadece anne sütü ile besleyen, anne sütü ve mamayla besleyen grupta diyet sonrası depresyon puanı sadece mama ile besleyen gruptan anlamlı olarak daha yüksekti.
11. Anne sütü ve mama ile besleyen grupta diyet sonrası depresyon puanı diyet öncesine göre anlamlı artış gösterdi. Sadece mama ile besleyen grupta diyet sonrası depresyon puanı diyet öncesine göre anlamlı olarak düşüktü.

12. Sadece mama ile besleyen grupta diyet sonrası depresyon puan düşüş miktarı diğer iki gruptan anlamlı olarak daha yüksekti.
13. Çoklu besin eliminasyon diyeti yapan grupta diyet sonrası anksiyete ve depresyon skoru sadece süt eliminasyon diyeti yapan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti.
14. Çoklu besin eliminasyon diyeti yapan grupta diyet sonrası anksiyete ve depresyon skoru diyet öncesine göre anlamlı artış gösterdi.
15. Diyet sonrası dönemde CoMiSS skoru ile anksiyete skoru, depresyon skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi.

Besin alerjisi olan çocukların anneleri diyete maruz kaldığında ruhsal durumlarında bozulma olabileceğini gördük. Çocuklarda diyet tedavisi ile klinik iyileşme sağlanırken, bu süreçte diyet yapmak durumunda kalan annelere de multidisipliner yaklaşımda bulunmak ve gereklilik halinde ruhsal açıdan desteklemek önemlidir.

7. EKLER

Ek-1 Veri Toplama Formu

| | BAŞVURU ANINDA | KONTROLDE |
|--|----------------|-----------|
| Ad soyad: | | |
| Cinsiyet: | | |
| Doğum tarihi: | | |
| Hasta ayı: | | |
| Anne yaşı: | | |
| Anne eğitim durumu: Orta okul/Lise mezunu/Üniversite mezunu | | |
| Kardeş sayısı: | | |
| Ailede atopi öyküsü: | | |
| Doğum şekli: nsd, c/s | | |
| Doğum zamanı: Term/preterm | | |
| Doğum tartısı: | | |
| YDYBÜ yatış öyküsü: | | |
| Beslenme şekli:Sadece anne sütü,Sadece mama,Anne sütü ve mama | | |
| Sadece anne sütü süre: | | |
| Mama süre: | | |
| Ek gıda var/yok: | | |
| Diyet süresi kaç aydır? | | |
| Tartı persentili: | | |
| Etiket okuma oranı: Tam okuma/Kısmen okuma | | |
| Huzursuzluk (gaz problemleri): | | |
| Memeyi reddetme: | | |
| Kusma: | | |
| Mukuslu dışkılama: | | |
| Kanlı dışkılama: | | |
| Yağlı, köpüklü ishal: | | |
| Pişik: | | |
| Kilo alamama: | | |
| Kabızlık: | | |
| Ciltte döküntü: | | |
| Diaper dermatit: | | |
| Alt-ast yüksekliği: | | |
| CoMiSS skoru: | | |

Ek-2 Beck Depresyon Ölçeği

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- 1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
- 2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsarıyım.
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4 (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Herşeyden sıkılıyorum.
- 5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6 (0) Kendimden memnunum.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgınım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum.
- 7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Herşeyi yanlış yapıyor muyum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.
- 8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılır ve kızıyorum.
(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.
- 11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.
- 12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
- 13 (0) Her zamankinden farklı görüldüğümü sanmıyorum.
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14 (0) Eskisi kadar iyi iş gücü yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
- 15 (0) Uykum her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17 (0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19 (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 20 (0) Sekse karşı ilgidim herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla sekse ilgidim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
- 21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarımın dolayı cezalandırılabileceğimi düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam BECK-D skoru:.....

Ek-3 Beck Anksiyete Ölçeği

BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ

İSİM:

TARİH:

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin **BUGÜN DAHİL SON BİR HAFTADIR** sizi ne kadar rahatsız ettiğimi yandaki uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

| | Hiç | Hafif Düzeyde <i>Beni pek Etkilemedi</i> | Orta Düzeyde <i>Hoş değildi ama Katlanabildim</i> | Ciddi Düzeyde <i>Dayanmakta çok zorlandım</i> |
|--|-----|---|--|--|
| 1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma | | | | |
| 2. Sıcak/ateş basmaları | | | | |
| 3. Bacaklarda halsizlik, titreme | | | | |
| 4. Gevşeyememe | | | | |
| 5. Çok kötü şeyler olacak korkusu | | | | |
| 6. Baş dönmesi veya sersemlik | | | | |
| 7. Kalp çarpıntısı | | | | |
| 8. Dengeyi kaybetme duygusu | | | | |
| 9. Dehşete kapılma | | | | |
| 10. Sinirlilik | | | | |
| 11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu | | | | |
| 12. Ellerde titreme | | | | |
| 13. Titreklik | | | | |
| 14. Kontrolü kaybetme korkusu | | | | |
| 15. Nefes almada güçlük | | | | |
| 16. Ölüm korkusu | | | | |
| 17. Korkuya kapılma | | | | |
| 18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi | | | | |
| 19. Baygınlık | | | | |
| 20. Yüzün kızarması | | | | |
| 21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan) | | | | |

Ek-4 CoMiSS skorlaması

KLİNİK UYGULAMADA CoMiSS FARKINDALIK TESTİ

Soyad: _____ Ad: _____ Yaş: _____ Tarih: _____

AMAÇ

CoMiSS inek sütü ilişkili semptomlar için basit, hızlı ve kullanımı kolay bir farkındalık testidir. İnek sütü proteini alerjisinin (İSPA) en yaygın belirtileri ile ilgili farkındalığı artırır ve sonrasında erken tanı koymaya yardımcı olur. CoMiSS ayrıca tedavi sırasında belirtilerin gelişimini değerlendirmede ve ölçmede de kullanılabilir.

TALİMATLAR

İnek sütüne bağlı semptomlardan şüpheleniliyorsa, her bir semptom türü için en uygun puanı seçerek gözlemlenen / bildirilen semptomları değerlendirin. Tamamlandığında, puanları bir araya getirin ve toplamı puanlama formunun altındaki kutuya koyun.

| Belirti | Skoru | | Skoru | | |
|-----------------------------------|-------|---|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| Ağlama | 0 | ≤ 1 saat/gün | Skoru <input type="text"/> | | |
| | 1 | 1 - 1.5 saat/gün | | | |
| | 2 | 1.5 - 2 saat/gün | | | |
| | 3 | 2 - 3 saat/gün | | | |
| | 4 | 3 - 4 saat/gün | | | |
| | 5 | 4 - 5 saat/gün | | | |
| | 6 | ≥ 5 saat/gün | | | |
| Regurjitasyon | 0 | 0 - 2 atak/gün | Skoru <input type="text"/> | | |
| | 1 | ≥ 3 - ≤ 5 küçük hacim | | | |
| | 2 | > 5 atak > 1 çay kaşığı | | | |
| | 3 | > 5 atak: besinin yarısı < besinin yarısı | | | |
| | 4 | Her beslenmeden > 30 dakika sonra küçük hacimlerde devamlı regurjitasyonu | | | |
| | 5 | Beslenmelerin en az yarısında tam hacmin yarısının regurjitasyonu | | | |
| | 6 | Her beslenmeden sonra beslenmenin tamamının regurjitasyonu | | | |
| Gayta (Bristol skalası) | 4 | Tip1: Birbirinden ayrı sert yumrular, hıdkı gibi (sert geçiş) | Skoru <input type="text"/> | | |
| | 0 | Tip2: Sosis şeklinde fakat yumuk (4 puan) | | | |
| | 2 | Tip 5: Keskin uçlarla birlikte yumuşak damlalar (kolayca çıkar) (2 puan) | | | |
| | 4 | Tip 6: Uçları köpüksü yumuşak parçalar, peltemsi gayta (4 puan) | | | |
| | 6 | Tip 7: Uçları köpüksü yumuşak parçalar, peltemsi gayta (6 puan) | | | |
| | 6 | Tip 7: Uçları köpüksü yumuşak parçalar, peltemsi gayta (6 puan) | | | |
| Cilt belirtileri | 0 - 6 | Atopik egzama | Skoru <input type="text"/> | | |
| | | Baş, Boyun ve Gövde | | Kollar, Eller, Bacaklar ve Ayaklar | |
| | | Yok | 0 | | |
| | | Hafif | 1 | | |
| | | Orta | 2 | | |
| | | Ağır | 3 | | |
| | 0 - 6 | Ürtiker | Hayır | Evet | Skoru <input type="text"/> |
| | | | 0 | 6 | |
| Solumun belirtileri | 0 | Solumusal semptom yok | Skoru <input type="text"/> | | |
| | 1 | Çok hafif semptomlar | | | |
| | 2 | Hafif semptomlar | | | |
| | 3 | Ağır semptomlar | | | |

* Ağlama, yalnızca, herhangi bir başka sebep olmaksızın, ebeveynler tarafından değerlendirilen çocuğun 1 hafta veya daha uzun süre ağladığında göz önünde bulundurulur.

TOPLAM SKOR

CoMiSS SKORLAMASI

CoMiSS skoru 0 ile 33 arasında değişir. Her semptomun en yüksek skoru 6'dır. Solumun belirtileri hariç en yüksek olabilecek skor 3'tür.

Toplam skurun 12'den büyük olması belirtilerin inek sütü ile ilişkili olmasının muhtemel olduğunu gösterir. İSPA ihtimali yüksektir. Toplam skurun 12'den küçük olması belirtilerin inek sütü ile ilişkili olma ihtimalinin daha düşük olduğunu gösterir.

İSPA teşhisi sadece bir beslenme diyetiyle ve ardından oral bir gıda zorluğuyla teyit edilebilir.

Vandenplas, Y., Dupont, C., Eigermann, P., Host, A., Kultunen, M., Ribes-Koninck, C., Shah, N., Shamir, R., Stalano, A., Szajewska, H. and Von Berg, A. (2015), A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. Acta Paediatrica. doi: 10.1111/apa.12902

EK-5 Etik kurul kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 16.09.2021-32162



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-54022451-050.05.04-32162
Konu : Etik Kurul Kararı - Güzide DOĞAN

16.09.2021

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Güzide DOĞAN
Gastroenteroloji ve Hepatoloji Anabilim Dalı Başkanlığı - Doktor Öğretim Üyesi

2021/332 numaralı "Besin proteini ilişkili proktokolit, enteropati ve enterokolit sendromu olan çocukların annelerinin diyet eliminasyonu tedavisi sırasındaki ruhsal durumlarının çocuklarının klinik bulguları ile ilişkili olarak değerlendirilmesi" başlıklı başvurunuz Üniversitemiz Etik Kurullar Birimi'nin 07.09.2021 tarihli, 19 sayılı Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş olup, mevcudun oybirliğiyle onaylanmasına karar verilmiştir.

Gereğini ve bilgilerinizi arz/rica ederim.

Prof.Dr. İsmail MERAL
Başkan

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu :BS445A41J3 Pin Kodu :50622 Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&eD=BS445A41J3&eS=32162>
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi) Fatih / İstanbul Bilgi için: Zübeyde ÖZDEMİR
Telefon No:0 (212) 523 22 88 Faks No:0 (212) 533 23 26 Uzman: Memur
e-Posta:info@bezmialem.edu.tr İnternet Adresi:www.bezmialem.edu.tr



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Ek-6 bilgilendirilmiş onay formu

| | | | |
|--|---|---|---|
|  <p>BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU</p> | | | |
|  |  |  |  |

ÇALIŞMANIN ADI: Besin proteini ilişkili proktokolit, besin proteini ilişkili enteropati ve enterokolit sendromu olan çocukların annelerinin diyet eliminasyonu tedavisi sırasında ruhsal durumlarının çocuklarının klinik bulguları ile ilişkili olarak değerlendirilmesi

Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmayı istemektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neyi içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamamız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı verirsiniz, **Çalışmaya Katılma Onayı Formu**'nu imzalarınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir. Araştırmada kullanılacak tüm malzemeler ve yapılabilecek tüm harcamalar araştırmacı tarafından karşılanacaktır.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI

Besin alerjisi olan bebeklerin bilinen tek tedavisi, belirtilere neden olan sorumlu besin veya besinlerin annenin ve bebeğin diyetinden çıkarılmasıdır. Besin proteini kısıtlı diyet yaparak annelerin diyetinden sırasıyla süt, yumurta, soya, deniz ürünleri, fındık, ceviz gibi sert kabuklu yemişler, buğday, et, tavuk gibi ürünler tek-tek elimine edilir ve ya hepsi birden diyetten çıkarılarak sonrasında tek-tek diyetle eklenir.

Annelerin alıştığı beslenme düzeninin değişmesi, diyetin uzun sürmesi, diyet kapsamını kendi kendilerine genişletmeleri, sürekli etiket okuma ve süütün kesileceği kaygısı doğum sonrası depresyon seviyesini daha da artırabilir. Bu araştırmanın amacı besin alerjisi olan çocukların annelerinin diyet altındaki kaygı düzeylerinin artıp artmadığını göstermek ve psikolojik desteğe ihtiyacı olan anneleri belirlemektir. Çalışmaya tekmerkezli olarak Bezmialem Çocuk Gastroenteroloji polikliniğine gelen besin proteini ilişkili proktokolit ve enterokolit sendromu tanısı alan 42 hastanın annelerinin alınması planlanmıştır.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ

Anket çalışması olup, katılımcılara herhangi bir risk oluşturmamaktadır. Annelere yönlendirilen sorulara cevaplandırmaları istenilmektedir.

ÇALIŞMADA YER ALMAMAN YARARLARI NELERDİR?

Bu çalışmaya katıldığınızda düzenli takiple çocuğunuzun klinik bulgularındaki değişiklikler gözlemlenecek, siz diyet yapıyor iken sizde oluşabilecek ruhsal durum değişiklikleri değerlendirilecek, bir sorun gördüğünde psikolojik destek için yönlendirileceksiniz.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAMAN MALİYETİ NEDİR?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

| | | | |
|--|---|---|---|
|  <p>BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU</p> | | | |
|  |  |  |  |

ÇALIŞMAYA KATILMALI MIYIM?

Bu çalışmada yer alıp almayacağınızı size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmaya bırakılmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya çalışmadan ayrılmazsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmaya yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayımlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BASVURULACAK KİŞİLER:

ADI : Dr. Nigar Bayramova

GÖREVİ : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistan Doktor

TELEFON :

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıdaki bilgileri ilgili araştırmacı ile ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş onay belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kalmaz. Araştırmacı, saktığım için bu belgenin bir kopyasını bana teslim etmiştir.

| | |
|--------------------|---------------|
| Gönüllü Adı Soyadı | Tarih ve İmza |
| Telefon | |

++

| | |
|---------------------------|---------------|
| Vasi (var ise) Adı Soyadı | Tarih ve İmza |
| Telefon | |

| | |
|---------------------------|---------------|
| Görüşme Tanığı Adı Soyadı | Tarih ve İmza |
| Telefon | |

| | |
|------------------------|---------------|
| Araştırmacı Adı Soyadı | Tarih ve İmza |
| Telefon | |

8. KAYNAKLAR

1. Leung DY, Sampson H, Geha R, Szefer SJ. Pediatric allergy: principles and practice E-Book: Elsevier Health Sciences; 2010.
2. Burks A, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann P, Ebisawa M, et al. "ICON: Food allergy." *J. Allergy Clin. Immunol.* 129: 906-920. 2012.
3. Feuille E, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome, allergic proctocolitis, and enteropathy. *Current allergy and asthma reports.* 2015;15(8):1-11.
4. Labrosse R, Graham F, Caubet J-C. Non-Ige-Mediated gastrointestinal food allergies in children: An update. *Nutrients.* 2020;12(7):2086.
5. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2015;135(5):1114-24.
6. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2014;134(2):382-9. e4.
7. Iyngkaran N, Yadav M, Boey C, Lam K. Severity and extent of upper small bowel mucosal damage in cow's milk protein-sensitive enteropathy. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 1988;7(5):667-74.
8. Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, Food Protein-Induced Enteropathy, Proctocolitis, and Infantile Colic. *Food Allergy: Expert Consult Basic.* 2011;32(1):143.
9. Burks A, Casteel H, Fiedorek S, Williams L, Pumphrey C. Prospective oral food challenge study of two soybean protein isolates in patients with possible milk or soy protein enterocolitis. *Pediatric Allergy and Immunology.* 1994;5(1):40-5.
10. McDonald PJ, Goldblum RM, Van Sickle GJ, Powell GK. Food protein-induced enterocolitis: altered antibody response to ingested antigen. *Pediatric research.* 1984;18(8):751-5.
11. Lopes JP, Cox AL, Baker MG, Bunyavanich S, Oriel RC, Sicherer SH, et al. Peanut-induced food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) in infants with early peanut introduction. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2021;9(5):2117-9.
12. Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2017;28(1):6-17.
13. Alanne S, Laitinen K, Söderlund R, Paavilainen E. Mothers' perceptions of factors affecting their abilities to care for infants with allergy. *Journal of clinical nursing.* 2012;21(1-2):170-9.
14. Arvola T, Tahvanainen A, Isolauri E. Concerns and expectations of parents with atopic infants. *Pediatric allergy and immunology.* 2000;11(3):183-8.

15. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(1):175-92.
16. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(1):41-58.
17. 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. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;41(1):16-22.
18. 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-e8.
19. Eggesbø M, Halvorsen R, Tambs K, Botten G. Prevalence of parentally perceived adverse reactions to food in young children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 1999;10(2):122-32.
20. Sicherer SH, Simons FER. Self-injectable epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. *Pediatrics*. 2007;119(3):638-46.
21. Caubet J-C, Nowak-Węgrzyn A. Current understanding of the immune mechanisms of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Expert review of clinical immunology*. 2011;7(3):317-27.
22. Caubet J-C, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis to hen's egg. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;128(6):1386.
23. Shek L, Bardina L, Castro R, Sampson H, Beyer K. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. *Allergy*. 2005;60(7):912-9.
24. Nowak-Węgrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2009;9(4):371-7.
25. Ruffner MA, Ruymann K, Barni S, Cianferoni A, Brown-Whitehorn T, Spergel JM. Food protein-induced enterocolitis syndrome: insights from review of a large referral population. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2013;1(4):343-9.
26. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *The Journal of pediatrics*. 1998;133(2):214-9.
27. Berin MC, editor *Mucosal antibodies in the regulation of tolerance and allergy to foods*. *Seminars in immunopathology*; 2012: Springer.
28. Sekerkova A, Fuchs M, Cecrdlova E, Svachova V, Kralova Lesna I, Striz I, et al. High prevalence of neutrophil cytoplasmic autoantibodies in infants with food protein-induced proctitis/proctocolitis: autoimmunity involvement? *Journal of immunology research*. 2015;2015.
29. Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterology Clinics*. 2014;43(2):257-68.
30. Prussin C, Lee J, Foster B. Eosinophilic gastrointestinal disease and peanut allergy are alternatively associated with IL-5+ and IL-5- TH2 responses. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;124(6):1326-32. e6.
31. Hogan SP, Mishra A, Brandt EB, Foster PS, Rothenberg ME. A critical role for eotaxin in experimental oral antigen-induced eosinophilic gastrointestinal allergy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(12):6681-6.

32. Desreumaux P, Bloget F, Seguy D, Capron M, Cortot A, Colombel JF, et al. Interleukin 3, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interleukin 5 in eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterology*. 1996;110(3):768-74.
33. Talley NJ, Kephart GM, McGovern TW, Carpenter HA, Gleich GJ. Deposition of eosinophil granule major basic protein in eosinophilic gastroenteritis and celiac disease. *Gastroenterology*. 1992;103(1):137-45.
34. Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *New England Journal of Medicine*. 1991;324(16):1110-8.
35. Waserman S, Bégin P, Watson W. IgE-mediated food allergy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2018;14(2):1-11.
36. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics*. 1987;79(5):683-8.
37. Bock SA. Natural history of severe reactions to foods in young children. *The Journal of pediatrics*. 1985;107(5):676-80.
38. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D, et al. Adverse reactions to food. *Allergy*. 1995;50(8):623-35.
39. Sehgal V, Rege V. An interrogative study of 158 urticaria patients. *Annals of allergy*. 1973;31(6):279-83.
40. Champion R, Roberts S, Carpenter R, Roger J. Urticaria and angio-oedema: a review of 554 patients. *British Journal of Dermatology*. 1969;81(8):588-97.
41. Jovanovic M, Oliwiecki S, Beck M. Occupational contact urticaria from beef associated with hand eczema. *Contact Dermatitis*. 1992;27(3):188-9.
42. Fisher A. Contact urticaria from handling meats and fowl. 1982.
43. Pouessel G, Jean-Bart C, Deschildre A, Van der Brempt X, Tanno LK, Beaumont P, et al. Food-induced anaphylaxis in infancy compared to preschool age: A retrospective analysis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2020;50(1):74-81.
44. Sapan N, Demir E, Tamay Z, Akçakaya N, Güler N, Yazıcıoğlu M, et al. "Çocuk alerji ve astım akademisi" besin alerjisi tanı ve tedavi yöntemi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2013;48(4):270-4.
45. Koutri E, Papadopoulou A. Eosinophilic gastrointestinal diseases in childhood. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2018;73(4):18-28.
46. Reed CC, Dellon ES. Eosinophilic esophagitis. *Medical Clinics*. 2019;103(1):29-42.
47. Putnam P. Eosinophilic esophagitis. *Minerva gastroenterologica e dietologica*. 2010;56(2):139-57.
48. Erwin EA, James HR, Gutekunst HM, Russo JM, Kelleher KJ, Platts-Mills TA. Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2010;104(6):496-502.
49. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut*. 2013;62(4):489-95.
50. Wechsler JB, Bolton SM, Amsden K, Wershil BK, Hirano I, Kagalwalla AF. Eosinophilic esophagitis reference score accurately identifies disease activity and treatment effects in children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(7):1056-63.

51. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(1):3-20.
52. Syrigou E, Angelakopoulou A, Zande M, Panagiotou I, Roma E, Pitsios C. Allergy-test-driven elimination diet is useful in children with eosinophilic esophagitis, regardless of the severity of symptoms. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2015;26(4):323-9.
53. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, Kirby C, Jameson SC, Buckmeier BK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2006;131(5):1381-91.
54. Aceves SS, Furuta GT, Spechler SJ. Integrated approach to treatment of children and adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2008;18(1):195-217.
55. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2013;108(5):679-92.
56. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2008;6(2):165-73.
57. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005;3(12):1198-206.
58. Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD, Dellon ES. Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis: estimates from a national administrative database. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016;62(1):36.
59. Talley N, Shorter R, Phillips S, Zinsmeister A. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut*. 1990;31(1):54-8.
60. Klein NC, Hargrove RL, Slesinger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine*. 1970;49(4):299-320.
61. Chen M-J, Chu C-H, Lin S-C, Shih S-C, Wang T-E. Eosinophilic gastroenteritis: clinical experience with 15 patients. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2003;9(12):2813.
62. Perez-Millan A, Martin-Lorente JL, Lopez-Morante A, Yuguero L, Saez-Royuela F. Subserosal eosinophilic gastroenteritis treated efficaciously with sodium cromoglycate. *Digestive diseases and sciences*. 1997;42(2):342.
63. Quack I, Sellin L, Buchner NJ, Theegarten D, Rump LC, Henning BF. Eosinophilic gastroenteritis in a young girl—long term remission under Montelukast. *BMC gastroenterology*. 2005;5(1):1-5.
64. Kim Y-J, Prussin C, Martin B, Law MA, Haverly TP, Nutman TB, et al. Rebound eosinophilia after treatment of hypereosinophilic syndrome and eosinophilic gastroenteritis with monoclonal anti-IL-5 antibody SCH55700. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;114(6):1449-55.
65. Schoonbroodt D, Horsmans Y, Laka A, Geubel A, Hoang P. Eosinophilic gastroenteritis presenting with colitis and cholangitis. *Digestive diseases and sciences*. 1995;40(2):308-14.

66. 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. *Clinical pediatrics*. 1990;29(2):77-80.
67. Patenaude Y, Bernard C, Schreiber R, Sinsky AB. Cow's-milk-induced allergic colitis in an exclusively breast-fed infant: diagnosed with ultrasound. *Pediatric radiology*. 2000;30(6):379-82.
68. Odze RD, Bines J, Leichtner AM, Goldman H, Antonioli DA. Allergic proctocolitis in infants: a prospective clinicopathologic biopsy study. *Human pathology*. 1993;24(6):668-74.
69. Nowak-Węgrzyn A, editor Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy and asthma proceedings*;2015: OceanSide Publications.
70. 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. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(3):685-8. e8.
71. Powell GK. Milk-and soy-induced enterocolitis of infancy: clinical features and standardization of challenge. *The Journal of pediatrics*. 1978;93(4):553-60.
72. Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics*. 2009;123(3):e459-e64.
73. Murray KF, Christie DL. Dietary protein intolerance in infants with transient methemoglobinemia and diarrhea. *The Journal of pediatrics*. 1993;122(1):90-2.
74. Sopo SM, Giorgio V, Iacono ID, Novembre E, Mori F, Onesimo R. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clinical & Experimental Allergy*. 2012;42(8):1257-65.
75. Nowak-Węgrzyn A, Warren CM, Brown-Whitehorn T, Cianferoni A, Schultz-Matney F, Gupta RS. Food protein-induced enterocolitis syndrome in the US population-based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;144(4):1128-30.
76. Bingemann TA, Sood P, Järvinen KM. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Immunology and Allergy Clinics*. 2018;38(1):141-52.
77. 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. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(3):647-53. e3.
78. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary—Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;139(4):1111-26. e4.
79. Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2000;30(1):S61-S6.
80. Walker-Smith J. Cow milk-sensitive enteropathy: predisposing factors and treatment. *The Journal of pediatrics*. 1992;121(5):S111-S5.

81. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: oral food challenge testing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123(6):S365-S83.
82. ÖZEFLANİLİ A. Besin Alerjisi Tanısı Almış Çocukların Ebeveynlerinin Diyet Uyumu ve Kaygı Düzeylerinin Belirlenmesi: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2018.
83. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update—2014. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;134(5):1016-25. e43.
84. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;129(4):906-20.
85. Panel N-SE. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126(6):S1-S58.
86. Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999;103(6):981-9.
87. Chapman JA, Bernstein IL, Lee RE, Oppenheimer J, Nicklas RA, Portnoy JM, et al. Food allergy: a practice parameter. *Annals of allergy, asthma & immunology*. 2006;96(3):S1-S68.
88. Boyle JT. Gastrointestinal bleeding in infants and children. *Pediatrics in review*. 2008;29(2):39.
89. Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*. 2016;16(12):751-65.
90. 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.
91. Sampson HA. Update on food allergy. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;113(5):805-19.
92. Özçelik Ö. Besin Alerjilerinde Tanı Testleri (Taha Gökmen Ülger, Ayşe. *Academic Studies on Natural and Health Sciences*. 2019:275.
93. Kulis M, Wright BL, Jones SM, Burks AW. Diagnosis, management, and investigational therapies for food allergies. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1132-42.
94. Meyer R, Chebar Lozinsky A, Fleischer DM, Vieira MC, Du Toit G, Vandenplas Y, et al. Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants—An EAACI Position Paper. *Allergy*. 2020;75(1):14-32.
95. Onesimo R, Dello Iacono I, Giorgio V, Limongelli M, Miceli Sopo S. Can food protein induced enterocolitis syndrome shift to immediate gastrointestinal hypersensitivity? A report of two cases. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2011;43(2):61-3.
96. Malin SW, Lutfi R, Friedman ML, Teagarden AM. Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome causing hypovolemic shock and methemoglobinemia. *Case reports in critical care*. 2018;2018.
97. Beşer ÖF, Sancak S, Erkan T, Kutlu T, Çokuğraş H, Çokuğraş FÇ. Can fecal calprotectin level be used as a markers of inflammation in the diagnosis and follow-up of cow's milk protein allergy? *Allergy, asthma & immunology research*. 2014;6(1):33-8.

98. Lee YM, Min C-Y, Choi YJ, Jeong SJ. Delivery and feeding mode affects fecal calprotectin levels in infants < 7 months old. *Early human development*. 2017;108:45-8.
99. Hwang J-B, Lee SH, Kang YN, Kim SP, Suh S-I, Kam S. Indexes of suspicion of typical cow's milk protein-induced enterocolitis. *Journal of Korean medical science*. 2007;22(6):993-7.
100. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2000;30(1):S58-S60.
101. Winter HS, Antonioli DA, Fukagawa N, Marcial M, Goldman H. Allergy-related proctocolitis in infants: diagnostic usefulness of rectal biopsy. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1990;3(1):5-10.
102. Goldman H, Proujansky R. Allergic proctitis and gastroenteritis in children. Clinical and mucosal biopsy features in 53 cases. *The American journal of surgical pathology*. 1986;10(2):75-86.
103. Jenkins H, Pincott J, Soothill J, Milla P, Harries J. Food allergy: the major cause of infantile colitis. *Archives of Disease in Childhood*. 1984;59(4):326-9.
104. Gryboski JD. Gastrointestinal milk allergy in infants. *Pediatrics*. 1967;40(3):354-62.
105. Halpin TC, Byrne WJ, Ament ME. Colitis, persistent diarrhea, and soy protein intolerance. *The Journal of pediatrics*. 1977;91(3):404-7.
106. Monaco S, Bersani G, Romano A, Fantacci C. Proposal for management of the infant with suspected food protein-induced allergic proctocolitis. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2018;29(2):215-8.
107. Greenhawt M, Shaker M, Wang J, Oppenheimer JJ, Sicherer S, Keet C, et al. Peanut allergy diagnosis—a 2020 practice parameter update, systematic review, and GRADE analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020.
108. na Monti G, Castagno E, Liguori SA, Lupica MM, Tarasco V, Viola S, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(3):679.
109. Barni S, Sarti L, Liccioli G, Giovannini M, Liotti L, Novembre E, et al. Oral food challenge protocol for food protein-induced enterocolitis syndrome: time for a change? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(8):2842-3.
110. Pena LE, Guffey D, Minard CG, Anvari S, Davis CM, editors. The role of intravenous access during oral food challenges in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Allergy & Asthma Proceedings*; 2017.
111. Powell G. Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. *Compr Ther*. 1986;12:28-37.
112. Holbrook T, Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Wood RA. Use of ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;132(5):1219-20.
113. Sampson HA, Van Wijk RG, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology–European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130(6):1260-74.

114. Kaya A, Toyran M, Civelek E, Misirlioglu E, Kirsaciloglu C, Kocabas CN. Characteristics and prognosis of allergic proctocolitis in infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2015;61(1):69-73.
115. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics*. 2003;111(4):829-35.
116. Kaya A, Toyran M, Civelek E, Mısırlıoğlu ED, Kırsacıoğlu CT, Kocabaş CN. Food protein-induced enterocolitis syndrome in two exclusively breastfed infants. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016;27(7):749-50.
117. Lake AM. Dietary protein enterocolitis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 1999;19(3):553-61.
118. Ovia A, Nahum A, Tasher D, Abiri S, Epov L, Kessel A, et al. Sesame: an unrecognized trigger of food protein-induced enterocolitis syndrome. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2019;7(1):305-6.
119. Miceli Sopo S, Monaco S, Badina L, Barni S, Longo G, Novembre E, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish and/or shellfish in Italy. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2015;26(8):731-6.
120. Serafini S, Bergmann MM, Nowak-Węgrzyn A, Eigenmann PA, Caubet J-C. A case of food protein-induced enterocolitis syndrome to mushrooms challenging currently used diagnostic criteria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2015;3(1):135-7.
121. Monti G, Viola S, Tarasco V, Lupica MM, Cosentino V, Castagno E. A case of severe allergic reaction to cooked potato. *Acta Paediatrica*. 2011;100(11):e236-e8.
122. Hwang J-B, Kang KJ, Kang YN, Kim AS. Probiotic gastrointestinal allergic reaction caused by *Saccharomyces boulardii*. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2009;103(1):87-8.
123. Yilmaz EA, Soyer O, Cavkaytar O, Karaatmaca B, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, et al., editors. Characteristics of children with food protein-induced enterocolitis and allergic proctocolitis. *Allergy & Asthma Proceedings*; 2017.
124. Bingol A, Uygun DFK, Akdemir M, Erengin H, Buyuktiryaki B, Sackesen C, et al., editors. Clinical phenotypes of childhood food allergies based on immune mechanisms: A multicenter study. *Allergy and asthma proceedings*; 2021: OceanSide Publications.
125. Mehr S, Frith K, Barnes EH, Campbell DE, Allen K, Barnes E, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study, 2012-2014. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;140(5):1323-30.
126. Hsu P, Mehr S. Egg: A frequent trigger of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;131(1):241-2.
127. Ocak M, Akarsu A, Sahiner UM, Soyer O, Sekerel BE, editors. Phenotypes and natural history of food protein-induced enterocolitis syndrome in the east Mediterranean region. *Allergy & Asthma Proceedings*; 2020.
128. Mehr SS, Kakakios A, Kemp AS. Rice: a common and severe cause of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Archives of disease in childhood*. 2009;94(3):220-3.
129. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(1):149-56.

130. González-Delgado P, Caparrós E, Moreno MV, Clemente F, Flores E, Velásquez L, et al. Clinical and immunological characteristics of a pediatric population with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) to fish. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016;27(3):269-75.
131. Robbins KA, Ackerman OR, Carter CA, Uygungil B, Sprunger A, Sharma HP. Food protein-induced enterocolitis syndrome to peanut with early introduction: a clinical dilemma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018;6(2):664-6.
132. Su K-W, Patil SU, Stockbridge JL, Martin VM, Virkud YV, Huang J-L, et al. Food aversion and poor weight gain in food protein-induced enterocolitis syndrome: A retrospective study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;145(5):1430-7. e11.
133. Fernandes BN, Boyle RJ, Gore C, Simpson A, Custovic A. Food protein-induced enterocolitis syndrome can occur in adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130(5):1199.
134. Sopo SM, Battista A, Greco M, Monaco S. Ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *International archives of allergy and immunology*. 2014;164(2):137-9.
135. Jarocka-Cyrta E, Valverde-Monge M, Nowak-Węgrzyn A. Management of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES): Current Approach and Future Needs. *Current Treatment Options in Allergy*. 2017;4(3):383-94.
136. Waserman S, Watson W. Food allergy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2011;7(1):1-7.
137. Burton OT, Rivas MN, Zhou JS, Logsdon SL, Darling AR, Koleoglou KJ, et al. Immunoglobulin E signal inhibition during allergen ingestion leads to reversal of established food allergy and induction of regulatory T cells. *Immunity*. 2014;41(1):141-51.
138. Koletzko S, Niggemann B, Arató A, Dias J, 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. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;55(2):221-9.
139. Thompson T, Kane RR, Hager MH. Food allergen labeling and consumer protection act of 2004 in effect. *Journal of the American dietetic association*. 2006;106(11):1742-4.
140. Fiocchi A, Restani P, Leo G, Martelli A, Bouygue GR, Terracciano L, et al. Clinical tolerance to lactose in children with cow's milk allergy. *Pediatrics*. 2003;112(2):359-62.
141. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(2):291-307. e5.
142. Lozinsky AC, Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Godwin H, Reeve K, et al. Time to symptom improvement using elimination diets in non-Ig E-mediated gastrointestinal food allergies. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2015;26(5):403-8.
143. Pumberger W, Pomberger G, Geissler W. Proctocolitis in breast fed infants: a contribution to differential diagnosis of haematochezia in early childhood. *Postgraduate medical journal*. 2001;77(906):252-4.
144. Lake AM, Whittington PF, Hamilton SR. Dietary protein-induced colitis in breast-fed infants. *The Journal of pediatrics*. 1982;101(6):906-10.

145. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: the 2-4-6 study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(4):1365-72.
146. Berry MJ, Adams J, Voutilainen H, Feustel PJ, Celestin J, Järvinen KM. Impact of elimination diets on growth and nutritional status in children with multiple food allergies. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2015;26(2):133-8.
147. Gübür S. Besin intoleransı saptanan kilolu ve obez kişilere uygulanan eliminasyon diyetinin, vücut kompozisyonu ve biyokimyasal parametrelere etkisinin belirlenmesi: İstanbul Bilim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.; 2012.
148. Vandenas Y. Prevention and management of cow's milk allergy in non-exclusively breastfed infants. *Nutrients*. 2017;9(7):731.
149. Pediatrics AAO. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*. 2000;106:346-9.
150. 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 gastroenterology*. 2011;11(1):1-7.
151. Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman SS, Mack DR, Antonson DL, Corkins MR, et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas:: An underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *The Journal of pediatrics*. 1997;131(5):741-4.
152. Baldassarre ME, Laforgia N, Fanelli M, Laneve A, Grosso R, Lifschitz C. Lactobacillus GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone. *The Journal of pediatrics*. 2010;156(3):397-401.
153. Qamer S, Deshmukh M, Patole S. Probiotics for cow's milk protein allergy: a systematic review of randomized controlled trials. *European journal of pediatrics*. 2019;178(8):1139-49.
154. O'hara MW, Swain AM. Rates and risk of postpartum depression—a meta-analysis. *International review of psychiatry*. 1996;8(1):37-54.
155. Gaynes BN, Gavin N, Meltzer-Brody S, Lohr KN, Swinson T, Gartlehner G, et al. Perinatal depression: Prevalence, screening accuracy, and screening outcomes: Summary. *AHRQ evidence report summaries*. 2005.
156. Poçan AG, Aki ÖE, Parlakgümüs AH, Gereklioglu C, Dolgun AB. The incidence of and risk factors for postpartum depression at an urban maternity clinic in Turkey. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. 2013;46(2):179-94.
157. Beck CT. A meta-analysis of predictors of postpartum depression. *Nursing research*. 1996;45(5):297-303.
158. Evins GG, Theofrastous JP. Postpartum depression: a review of postpartum screening. *Primary Care Update for Ob/Gyns*. 1997;4(6):241-6.
159. YÜCESOY G, ÖZKAN S, YILDIZ M, ÇAKIROĞLU Y, BODUR H. Postpartum depression: Prevalence and contributing risk factors. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2011;21(1):6-12.
160. Erdem O, Bucaktepe GE, Ozen S, Kara I. Evaluation of anxiety and depression levels of mothers during prepartum and postpartum periods. *Düzce Medical Journal*. 2010;12(3):24-31.
161. Adegboye ARA, Linne YM. Diet or exercise, or both, for weight reduction in women after childbirth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(7).

162. Annagür BB, Annagür A. Doğum sonrası ruhsal durumun emzirme ile ilişkisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2012;4(3):279-92.
163. Organization WH. WHO recommendations on postnatal care of the mother and newborn: World Health Organization; 2014.
164. Alder EM, Cox JL. Breast feeding and post-natal depression. *Journal of Psychosomatic Research*. 1983;27(2):139-44.
165. Hannah P, Adams D, Lee A, Glover V, Sandler M. Links between early post-partum mood and post-natal depression. *The British Journal of Psychiatry*. 1992;160(6):777-80.
166. Green K, Broome H, Mirabella J. Postnatal depression among mothers in the United Arab Emirates: socio-cultural and physical factors. *Psychology, health & medicine*. 2006;11(4):425-31.
167. Gross KH, Wells CS, Radigan-Garcia A, Dietz PM. Correlates of self-reports of being very depressed in the months after delivery: results from the Pregnancy Risk Assessment Monitoring System. *Maternal and child health journal*. 2002;6(4):247-53.
168. Nachshon L, Goldberg MR, Schwartz N, Sinai T, Amitzur-Levy R, Elizur A, et al. Decreased bone mineral density in young adult IgE-mediated cow's milk-allergic patients. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;134(5):1108-13. e3.
169. Qasem RJ, Li J, Tang HM, Pontiggia L, D'mello AP. Maternal protein restriction during pregnancy and lactation alters central leptin signalling, increases food intake, and decreases bone mass in 1 year old rat offspring. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2016;43(4):494-502.
170. Colleran HL, Lovelady CA. Use of MyPyramid menu planner for moms in a weight-loss intervention during lactation. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2012;112(4):553-8.
171. Hatton DC, Harrison-Hohner J, Coste S, Dorato V, Curet LB, McCarron DA. Symptoms of postpartum depression and breastfeeding. *Journal of Human Lactation*. 2005;21(4):444-9.
172. Anderson J. Food-chemical intolerance in the breastfed infant. *Breastfeeding Review*. 2013;21(1):17-20.
173. Venter C, Laitinen K, Vlieg-Boerstra B. Nutritional Aspects in diagnosis and management of food hypersensitivity—the dietitians role. *Journal of allergy*. 2012;2012.
174. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1988;56(6):893.
175. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmen H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: psychometric properties. *Journal of cognitive psychotherapy*. 1998;12(2):163.
176. Tegin B. Depresyonda bilişsel süreçler: Beck modeline göre bir inceleme. *Psikoloji Dergisi*. 1987;6(21):116-23.
177. Erdem S, Nacaroglu H, Karaman S, Erdur C, Karkıner C, Can D. Tolerance development in food protein-induced allergic proctocolitis: single centre experience. *Allergologia et immunopathologia*. 2017;45(3):212-9.
178. Harrison M, Kilby A, Walker-Smith J, France N, Wood C. Cows' milk protein intolerance: a possible association with gastroenteritis, lactose intolerance, and IgA deficiency. *Br Med J*. 1976;1(6024):1501-4.

179. Papathoma E, Triga M, Fouzas S, Dimitriou G. Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016;27(4):419-24.
180. 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. *Pediatric allergy and immunology*. 2012;23(8):765-9.
181. CAMARGO LS, SILVEIRA JA, TADDEI JA, FAGUNDES NETO U. Proctocolite alérgica em lactentes: Análise da evolução do estado nutricional. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2016;53:262-6.
182. Concha S, Cabalin C, Iturriaga C, Pérez-Mateluna G, Gomez C, Cifuentes L, et al. Diagnostic validity of fecal occult blood test in infants with food protein-induced allergic proctocolitis. *Rev Chil Pediatr*. 2018;89(5):630-7.
183. Buyuktiryaki B, Celik IK, Erdem SB, Capanoglu M, Civelek E, Guc BU, et al. Risk Factors Influencing Tolerance and Clinical Features of Food Protein induced Allergic Proctocolitis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2020;70(5):574-9.
184. Tamay Z. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Journal of Child*. 2019;19(1):1-9.
185. Wang S-G, Zhang X-S, Zhao Y-F, Sun L, Pan X-T, Wan N. Risk factors for allergic diseases in children aged 0-24 months in the Wuhu urban area, Anhui Province, China. *Zhongguo Dang dai er ke za zhi= Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. 2017;19(3):303-7.
186. Johanna M, Annamari L, Minna K, Gissler M, Timo K. Maternal and perinatal characteristics and the risk of cow's milk allergy in infants up to 2 years of age: A case-control study nested in the Finnish population. 2010.
187. Ben-Shoshan M, Harrington D, Soller L, Fragapane J, Joseph L, Pierre YS, et al. Demographic predictors of peanut, tree nut, fish, shellfish, and sesame allergy in Canada. *Journal of allergy*. 2012;2012.
188. Birdi G, Cooke R, Knibb R. Quality of life, stress, and mental health in parents of children with parentally diagnosed food allergy compared to medically diagnosed and healthy controls. *Journal of allergy*. 2016;2016.
189. Tuna Kirsaclioglu C, Hizal G, Kocabas C. Transient hypertransaminasemia related to cow's milk protein antigen induced proctocolitis in infants. *Allergol immunopatol*. 2016:280-1.
190. Saito M, Obi M, Kimura M. Infantile hepatic dysfunction improved by elimination of cows' milk formulas. *Pediatric allergy and immunology*. 2005;16(5):445-8.
191. Heyman M. Gut barrier dysfunction in food allergy. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2005;17(12):1279-85.
192. Camargo LS, Silveira JA, Taddei JA, FAGUNDES U. ALLERGIC PROCTOCOLITIS IN INFANTS: analysis of the evolution of the nutritional status. *Arquivos de gastroenterologia*. 2016;53:262-6.
193. Beken B, Celik V, Gokmirza Ozdemir P, Sut N, Gorker I, Yazicioglu M. Maternal anxiety and internet-based food elimination in suspected food allergy. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2019;30(7):752-9.
194. Hu W, Grbich C, Kemp A. Parental food allergy information needs: a qualitative study. *Archives of disease in childhood*. 2007;92(9):771-5.
195. Abrams EM, Kim H, Gerds J, Protudjer JLP. Milk allergy most burdensome in multi-food allergic children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2020;31(7):827-34.

196. Kajornrattana T, Sangsupawanich P, Yuenyongviwat A. Quality of life among caregivers and growth in children with parent-reported food allergy. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*. 2018;36(1):22-6.

197. Zijlstra WT, Flinterman AE, Soeters L, Knulst AC, Sinnema G, L'Hoir MP, et al. Parental anxiety before and after food challenges in children with suspected peanut and hazelnut allergy. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2010;21(2p2):

e439-e45.

