



# Kronik Kabızlığı Olan Çocuklarda Besin Allerjisinin Rolü

## Role of Food Allergy in Children with Chronic Constipation

Yunus Sezer BAYAM<sup>1</sup>, Zeynep ARIKAN AYYILDIZ<sup>2</sup>, Şule ÇAĞLAYAN SÖZMEN<sup>3</sup>, Sakine IŞIK<sup>3</sup>, Dilek TEZCAN<sup>3</sup>, Suna ASILSOY<sup>3</sup>, Özkan KARAMAN<sup>3</sup>, Nevin UZUNER<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Pediatrics, Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Izmir, Turkey

<sup>2</sup> Diyarbakır Araştırma ve Eğitim Hastanesi, Pediatrik Alerji ve İmmünoloji Bölümü, Diyarbakır, Türkiye  
Department of Pediatric Allergy and Immunology, Diyarbakır Research and Training Hospital, Diyarbakır, Turkey

<sup>3</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Alerji ve İmmünoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Pediatric Allergy and Immunology, Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Izmir, Turkey

### ÖZ

**Giriş:** Çalışmanın amacı, kronik kabızlık yakınması ile başvuran çocuk hastalarda besin allerjisinin kabızlık etiolojisindeki rolünün araştırılmasıdır. Çalışmada besin allerjisi açısından değerlendirilerek testleri pozitif saptanan olgularda, söz konusu allerjenin diyetten çıkarılarak kabızlık yakınmasına olan etkisi araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Fonksiyonel kabızlığı olan 6 ay-10 yaş arası 75 hasta çalışmaya alındı. Hastaların kabızlık düzeyi kabızlık semptom skoru ile değerlendirildi. Olguların serumunda besin spesifik IgE, süt, yumurta akı, yumurta sarısı, buğday ve soya ile deri ve atopi yama testleri yapıldı. Test sonuçları pozitif çıkan hastalarda 2 ay süre ile allerjen besin diyetten uzaklaştırdı ve ikinci ayın sonunda kabızlık semptom skoru ile hastalar tekrar değerlendirildi.

**Bulgular:** Kabızlığı olan hastalarda kız olgular çoğunlukta idi (%62.7) ve kabız çocukların ortalama yaşı  $4.69 \pm 0.295$  (ortalama  $\pm$ SD) yıl olarak bulundu. Hastaların kabızlık yakınmaları ortalama  $24 \pm 2$  ay (ortalama  $\pm$ SD) olarak saptandı. Atopi yama testi 75 olgunun 4'ünde (%5.3) pozitif bulundu. Hastaların birinde yumurta sarısı ve akı, ikincisinde buğday ve soya, üçüncüsünde sadece buğday ve dördüncü hastada sadece soya pozitif bulundu. Bu hastalara yapılan deri testi hiçbirinde pozitif bulunmadı. Atopi yama testi pozitif olan üç hastada da besin karışımı spesifik IgE düzeyi de anlamlı pozitif geldi (Sırası ile spesifik IgE değerleri 2.31 kU/L, 2.35 kU/L, 0.1 kU/L, 1.16 kU/L idi). Eliminasyon diyeti uygulandıktan iki ay sonra, hastalar kabızlık semptom skoru ile tekrar değerlendirildiğinde sadece soya allerjisi olan hastamızda kabızlık semptom skorunda düzelme olduğu fark edildi.

**Sonuç:** Bulgularımız kronik kabızlıkta besin allerjisinin önemli bir neden olmadığını desteklemektedir. Atopi yama testi, besin allerjisi tanısında ek bir katkı sağlamamıştır.

### ABSTRACT

**Objective:** We aimed to evaluate the role of food allergies in the etiology of constipation in children who presented with chronic constipation. We investigated the effects of the allergens on constipation by eliminating the relevant allergen from diet in cases with positive food allergy testing in the study.

**Materials and Methods:** The study included 75 patients aged 6 months-10 years with functional constipation. The severity of constipation was assessed with the constipation symptom score. Food-specific IgE levels were evaluated in the sera while skin prick and atopy patch tests were performed by using milk, egg white, egg yolk, wheat, and soybean in all patients. For the patients with positive test results, the allergen was eliminated from the diet over 2 months. Two months later, these patients were re-evaluated by using the constipation symptom score.

**Results:** There was a female predominance (62.7%) in the study group. The mean age was  $4.69 \pm 0.295$  (mean  $\pm$ SD) years. The mean duration of constipation was  $24 \pm 2$  (mean  $\pm$ SD) months. The atopy patch test was positive in 4 of the 75 (5.3%) patients. Atopy patch test positivity was found for egg white and yolk in the first patient, wheat and soy in the second, wheat alone in the third, and soy alone in the fourth. The skin prick test was found to be negative in all four patients. Food mixed specific IgE levels were positive in three of the four patients with a positive atopy patch test (2.31 kU/L, 2.35 kU/L, 0.1 kU/L and 1.16 kU/L, respectively). When patients were reevaluated after an elimination diet by using the constipation symptom score, the symptom score had improved in only one patient, the one with soy allergy.

**Conclusion:** Our findings support that food allergy has no role in chronic constipation. The atopy patch test did not make an additional contribution to the diagnosis of food allergy.

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Zeynep ARIKAN AYYILDIZ  
Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Pediatrik Alerji ve İmmünoloji Bölümü, Diyarbakır, Türkiye  
e-posta: zarikanayyildiz@gmail.com

**Anahtar kelimeler:** Atopi yama testi, besin allerjisi, kabızlık

**Key words:** Atopy patch test, food allergy, constipation

**Geliş Tarihi:** 14/02/2016 • **Kabul Tarihi:** 23/08/2016

**Received:** 14/02/2016 • **Accepted:** 23/08/2016

## GİRİŞ

Kabızlık çocukluk çağında oldukça sık görülen bir sağlık problemidir (1). Genel pediatri kliniklerine başvuruların %3'ünü ve çocuk gastroenteroloji polikliniklerine başvuruların %30'unu kabızlığı olan hastalar oluşturmaktadır (2,3).

Kabızlık, organik ve fonksiyonel kabızlık olmak üzere ikiye ayrılır. Çocukluk çağındaki kabızlığın %95'inden fazlasından fonksiyonel kabızlık sorumludur (4). Ancak hikaye ve muayene bulgularına göre organik nedenlerin de araştırılması gerekmektedir.

Allerjik sebepler, gastrointestinal semptomlara IgE aracılı ya da geç başlangıçlı hücre aracılı cevap ile sebep olmaktadır. IgE aracılı reaksiyonlarda, allerji deri testleri ile ve kanda spesifik IgE ölçümü ile allerjen araştırılırken, geç başlangıçlı gastrointestinal sistem allerji tespiti için iyi standardize teşhis araçları olmaması nedeniyle tanı ve diyet tavsiyeleri zorlaşmaktadır. Bununla birlikte atopik dermatit ve sindirim problemleri gibi gecikmiş tipte allerjik reaksiyonları değerlendirmede atopi yama testine artan bir ilgi mevcuttur. Literatürde mevcut olan tek bir çalışmada deri testleri, spesifik IgE gibi testlere ek olarak yapılan atopi yama testi ile besin allerjisi tanısı konulan hastalarda, duyarlılık saptanan besin hastaların diyetinden çıkarılmış ve sonrasında hastaların kabızlıklarının düzeldiği gözlenmiştir (5).

Hem kabızlık hem de besin allerjisi çocuklarda sık görülen durumlardır. Pratik uygulamalarda besin allerjisi ve kabızlık arasında ilişki olabileceği düşünülmeyle beraber, bu iki durumun birlikteliği özellikle son zamanlarda bilimsel arenanın ilgi alanı olmaya başlamıştır. Bu çalışmada, kronik kabızlık yakınması olan çocuk hastalarda besin allerjilerinin etiyolojideki rolünün araştırılması planlanmıştır. Besin allerjileri deri testi, spesifik IgE ve atopi yama testi ile araştırılmış, duyarlılık saptanan çocuklarda, söz konusu besinin diyetten çıkarılarak semptomlardaki değişim üzerine olan etkisi araştırılmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde Roma III tanı kriterlerine göre fonksiyonel kabızlık tanısı konulan ve yaşları 6 ay-10 yaş arasında olan 75 çocuk alındı (6). Tüm hastaların sosyodemografik verileri kaydedildi. Kabızlık tanısı konulan her hastada ilk başvuru sırasında organik nedenleri dışlamak amacıyla serum elektrolit düzeyleri, tiroid hormon testleri, gluten sensitif enteropati için antikor taraması, tam idrar tetkiki rutin olarak istedi. Çalışmaya dahil edilen hasta ve ebeveynlerine sözlü ve yazılı bilgi verilerek onamları alındı ve organik kabızlık nedenleri ekarte edildikten sonra hastalara deri testi ve atopi yama testi yapıldı ve kanda besin karışımı spesifik IgE çalışılarak besin allerjisi açısından değerlendirildi.

Besin allerjisi öyküsüne bakılmaksızın ebeveynleri tarafından onay verilen tüm hastalara günlük süt, tam buğday unu, soya unu, yumurta akı ve yumurta sarısı ile doğrudan prik to prik şeklinde deri testi uygulandı. Ortalama çapı 3 mm ve üzerinde olan ödem reaksiyonu pozitif olarak kabul edildi. Hastalara deri testi yapıldığı gün aynı allerjenler ile sırta atopi yama testi uygulandı. Test odacığı olarak Finn Chamber kullanıldı. Toz halinde olan allerjenler serum fizyolojik ile sulandırılarak, diğerleri direkt olarak odacık içerisine yerleştirildi ve yama uygulandı. Hastalar 48. saat ve 72. saatlerde çağrıldı ve değerlendirildi. Testin değerlendirilmesi, Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubunun belirlediği kriterlere göre yapıldı (7). Spesifik IgE beşli besin karışım (yumurta akı, süt, morino balığı, buğday yer fıstığı ve soya) için çalışıldı ve 0.35 kU/l üzerindeki değerler (ImmunoCAP eşik değeri) pozitif olarak değerlendirildi.

Hastanın bu allerjenlerden herhangi birine duyarlı olduğu tesbit edildiğinde, ilgili besin 8 hafta boyunca diyetten çıkarıldı (eliminasyon), bu hastaların yakınmaları ve kabızlık semptom skorları değerlendirildi. Yakınmaları geçen hastalara tekrar allerjen besin verilmesi (provokasyon) ve kabızlığın tekrarlayıp tekrarlamadığının görülmesi planlandı. Bu tanının konulması sonrasında hastanın diyetinden besin sürekli olarak uzaklaştırılarak klinik takip yapılması planlandı.

Çalışmada, Clayden ve ark. (8) tarafından 2000 yılında geliştirilen konstipasyon semptom skoru (KSS) kullanıldı. Bu skorlama sisteminde dışkılama sıklığı, soiling, dışkılama sırasında ağrı, laksatif ve lavman kullanım sıklığı, çocuğun genel sağlık durumu, fizik muayene sırasında batında sert dışkı saptanıp saptanmadığı skorlanarak 0 (en iyi) ile 65 (en kötü) arasında bir sayı elde edilmektedir. Kabızlık semptom skorlaması besin duyarlılığı saptanan hastalarda eliminasyon sonrası tekrarlandı.

Çalışmada tanımlayıcı bulgular için sayımla belirtilen değişkenler, sayı ve yüzdeler ile ölçümle belirtilen değişkenler ise ortalama, ortanca, en düşük değer, en yüksek değer ile belirtilmiştir. İstatistikler için SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya, fonksiyonel kabızlığı olan 75 çocuk hasta alındı.

Araştırmaya alınan tüm çocukların 28'ini (%37.3) erkek ve 47'sini (%62.7) kızlar oluşturmaktadı. Araştırmaya alınan kabızlık hastaları beş yaş altı ve beş yaş üstü olarak değerlendirdiğimizde kabız hastaların 54'nün (%72) beş yaş altı, 21'nin (%28) beş yaş üstü ve kabız çocukların ortalama yaşının  $4.69 \pm 0.295$  yıl (0.5-10) olduğu görüldü. Hastaların kabızlık yakınmaları ortalama olarak  $2.32 \pm 0.64$  yıl idi.

Kabız hastaların 75'ine hem deri testi hem de atopi yama testi yapıldı. Deri testi yapılan hastaların 75'inde de deri testi negatif bulundu. Atopi yama testi yapılan 75 hastanın 4'ünde test (%5.3) pozitif bulundu (Tablo I). Dört hastadan birinde yumurta sarısı ve akı, ikincisinde buğday ve soya, üçüncüsünde sadece buğday ve dördüncü hastada sadece soya pozitif bulundu (Tablo II). Bu hastaların kabızlık semptom skorları sırasıyla 38, 35,42 ve 44 idi.

Atopi yama testi pozitif olan üç hastada besin karışım spesifik IgE düzeyi de anlamlı pozitif bulundu (Sırası ile spesifik IgE değerleri 2.31kU/L, 2.35 kU/L, 1.1 kU/L, 1.16 kU/L idi).

Atopi yama testi pozitif çıkan 4 hastaya 2 ay süre ilgili besinler ile eliminasyon diyeti uygulandı. Bu hastaların içinde sadece soya ile atopi yama testi pozitif bulunan hastanın 2 aylık eliminasyon diyeti ile kabızlık semptom skoru 44'den 30'a geriledi ve provokasyonla tekrar kabızlık yakınmalarının başladığı ve skorunun 46'ya yükseldiği görüldü. Diğer hastaların kabızlık semptom skorlarında değişiklik gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, kabızlığı olan çocuk hastalarda besin allerjisinin varlığı deri testi, spesifik IgE ve atopi yama testi ile araştırılmış ve ardından yapılan eliminasyon provokasyon testleri sonucunda çalışmaya alınan 75 hastanın sadece birinde besin allerjisi ile kabızlık ilişkilendirilmiştir.

Literatürde kronik kabızlık ve besin allerjisi ilişkisinin araştırıldığı çalışmaların daha çok inek sütü üzerine yoğunlaştığı görülmektedir. Kabızlık ile inek sütü ilişkisini araştıran çalışmalara bakıldığında ilgili allerji testleri yapılmaksızın anlamlı ilişki olduğunu vurgulayan birçok çalışmaya rastlanmaktadır. Erken çocukluk döneminde yapılan çalışmalarda kabızlığı olan hastalara uygulanan inek sütü eliminasyon diyeti ile %68-72.8 oranında semptomlarda gerileme olduğu gösterilmiştir. (9,10). Bu çalışmalarda daha önce belirtildiği gibi inek sütü diyeti, inek sütü allerjisinin laboratuvar ve klinik tanısı olmaksızın yapılmış, eliminasyon sonrası provokasyon ile kabızlığın nedeninin inek sütü ilişkili olduğu görülmüştür.

Iaconno ve ark.nın (11) 1995 yılında yaptıkları bir çalışmada inek sütü diyeti kabızlığı olan hastalara verilmiş ve inek sütü allerjisinin spesifik IgE ve deri testi pozitifliği ile gösterildiği hastalarda daha yüksek oranda düzelme olduğu gösterilmiştir. Kronik kabızlığı olan ve detaylı allerji testlerinin yapılarak inek sütü eliminasyonunun

**Tablo I: Kabızlığı olan hastalarda atopik yama testi ve deri testi sonuçları**

	Hasta (n)	(%)
<b>Atopi yama testi</b>		
Pozitif	4	5.3
Negatif	71	94.7
<b>Deri testi</b>		
Pozitif	-	0
Negatif	75	100

**Tablo II: Kabızlığı olan hastalarda atopi yama testi sonuçları**

	Yaş	Atopi yama testi	Spesifik IgE (kU/L)
<b>Kız</b>	4	Yumurta sarısı ve yumurta akı	2.31
<b>Erkek</b>	3	Buğday ve soya	2.35
<b>Kız</b>	3	Buğday	1.1
<b>Kız</b>	8	Soya	1.16

uygulandığı başka bir çalışmada ise hastaların %28'inde kabızlık semptomlarının gerilediği raporlanmıştır. Diğer çalışmanın aksine bu çalışmada, hastaların diyetle cevabının atopi hikayesi ve inek sütü deri testi ve inek sütü spesifik IgE pozitifliği ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (12).

Besin allerjisinin hangi mekanizma ile kabızlığa yol açtığı halen açık değildir. İmmünolojik mekanizmaların kabızlıkta rol oynadığı düşünülmektedir. Kabızlığı olan hastaların kolon biyopsilerinde kontrollere göre daha yüksek oranda eozinofiller ve T hücreleri gözlenmesi de allerjik etiyojolojiyi düşündürmüştür (13) Allerjiye yönelik çalışmalarda spesifik IgE ve deri testi ile IgE aracılı mekanizma, atopi yama testi (APT) ile de T hücre aracılı mekanizmalar araştırılmıştır. Kronik kabızlığı olan hastalarda IgE aracılı ve T hücre aracılı besin allerjisine yönelik testlerin pozitif bulunabilmesi eozinofilik özofajit ve atopik dermatit de olduğu gibi ikili bir mekanizmanın patogenezi de rol alabileceğini düşündürmüştür (5).

Syrigou ve ark.nın (5) kronik kabızlığı olan 54 hasta ile yaptıkları çalışmada, 32 hastada besin allerjenleri ile APT pozitif bulunmuştur. Çalışmalarında T hücre aracılı besin allerjisinin birçok hastada kabızlık nedeni olduğunu ve APT sonuçlarının spesifik IgE sonuçlarına göre tedaviye yanıtın izlenmesinde daha faydalı olacağını düşündüklerini belirtmişlerdir. APT'nin negatife dönmesi veya azalmasının klinik sonuçlar ve tolerans ile paralel seyrettiğini bildirmişlerdir (5). Yaptıkları çalışmada spesifik IgE ve APT arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Majamaa ve ark.nın (14) gastrointestinal semptomları olan 2 yaşın altındaki 143 inek sütü allerjisi tanısı alan hastalar ile yaptıkları çalışmada birçok hastada deri testi negatif iken APT pozitif bulunmuştur. APT'nin gastrointestinal semptomları olan hasta grubunda deri testi ve RAST'a göre sensitivitesi daha yüksek bulunmuş olup inek sütü allerjisinin erken tanısında anlamlı olabileceği belirtilmiştir. De Boissieu ve ark.nın (15) gastrointestinal semptomları olan 35 hasta ile yaptıkları çalışmada 24 hastada inek sütü allerjisi tespit edilmiş, bu grup hastada APT testinin sensitivitesini ve spesifitesinin yüksek olduğu raporlanmıştır.

Çalışmamızda Rome III kriterlerine göre seçilmiş ve fonksiyonel kabızlığı olan 75 hastada besin allerjisi varlığı hem atopi yama testi hem de deri testi ve besin karışım spesifik IgE ile değerlendirilmiştir. Atopi yama testi pozitif çıkan hastalar 8 hafta eliminasyon diyeti öncesi ve sonrası kabızlık semptom skoru ile değerlendirildi. Hastalarımızın

hiçbirinde deri testi pozitifliği saptanmazken, APT pozitifliği saptanan dört hastanın birinde yumurta sarısı ve akı, diğerinde buğday ve soya, bir diğerinde sadece buğday ve dördüncü hastada sadece soya pozitifliği mevcuttu. Eliminasyon diyeti uygulandıktan sonra hastalar tekrar kabızlık semptom skoru ile değerlendirildi. Bu dört hastadan sadece soya duyarlılığı olan hastada kabızlık semptom skurunda düzelme ve provokasyon ile semptomlarda artış olduğu görüldü. Besin allerjisi ve kabızlık ilişkisini araştıran ve atopi yama testinin yol gösterici bulunduğu Syrigou ve ark.nın çalışmasında ise yumurta beyazı ve sarısı, buğday, pirinç, soya, mısır, inek sütü allerjisi tespiti için kullanılan APT 54 hastanın 32'sinde APT pozitif bulunmuştur. Buğday, yumurta ve pirinç en sık pozitiflik saptanan gıdalar olup 17 hastada çoklu besin duyarlılığı saptanmıştır. Sekiz haftalık eliminasyon diyeti sonrasında semptomların %60 oranında gerilediği raporlanmıştır.

Çalışmamızda APT testi pozitif gelen dört hastanın üçünde spesifik IgE düzeyleri de anlamlı bulundu. Ancak hastaların diyetle cevap vermemiş olması nedeniyle bu pozitiflikler klinik cevap ile ilişkili bulunamadı. Diğer yapılan çalışmalara göre eliminasyon diyeti sonrası klinik düzelmenin daha az olma sebebi olarak çalışmaya dahil olma kriterlerinin (yaş, klinik hikaye) ve ülkeler arasında besin allerjisi sıklığının etkisinin olabileceği düşünüldü.

Literatürde farklı ülkelerde besin prevalans çalışmalarına bakıldığında ülkemizden büyük yaş grubu verileri dikkati çekmekte ve bu oranların %0.8 ve %0.15 olduğu (16,17); Avrupa'da ise bu oranın %4 civarında olduğu görülmektedir (18). Coğrafi koşullar, beslenme alışkanlıkları, besinle olan karşılaşma yaşları gibi birçok etkenler ülkeler arasındaki besin allerji sıklığını farklı olmasına, kabızlık ve besin allerjisi ilişkisinin anlamlı olmamasına ve APT test pozitifliğinin düşük çıkmasına neden olmuş olabilir. Pozitif yama testi sonuçları spesifik IgE pozitifliği ile ilişkili gibi görünse de sayının azlığı ve klinik yanıtın yetersizliği bu konu ile ilgili pozitif yorum yapmayı engellemektedir. Pozitif yama testi bulunan hastaların diyetle cevapsızlıklarında diyetle uyum faktörünün de göz ardı edilemeyeceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak ülkemizden ilk kez yapılmış olan besin allerjisinin kronik kabızlık ile ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmada deri testi, spesifik IgE ile atopi yama testleri ile değerlendirilen hastalarda besin allerjisi ve kronik kabızlık arasında kanıt olarak değerlendirilebilecek bir ilişki bulunamamıştır.



## KAYNAKLAR

1. Van den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2401-9.
2. Partin JC, Hamill SK, Fischel JE, Partin JS. Painful defecation and fecal soiling in children. *Pediatrics* 1992;89:1007-9.
3. Sonnenberg A, Koch T. Physician visits in the United States for constipation: 1958 to 1986. *Dig Dis Sci* 1989;34:606-11.
4. Tabbers MM, Boluyt N, Berger MY, Benninga MA. Clinical practice: Diagnosis and treatment of functional constipation. *Eur J Pediatr* 2011;170:955-63.
5. Syrigou E, Pitsios C, Panagiotou I, Chouliaras G, Kitsiou S, Kanariou M, et al. Food allergy-related paediatric constipation: The usefulness of atopy patch test. *Eur J Pediatr* 2011;170:1173-8.
6. Devanarayana NM, Adhikari C, Pannala W, Rajindrajith S. Prevalence of functional gastrointestinal diseases in a cohort of Sri Lankan adolescents: Comparison between Rome II and Rome III criteria. *J Trop Pediatr* 2011;57:34-9.
7. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: Present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006;61:1377-84.
8. Clayden GS, Keshtgar AS, Carcani-Rathwell I, Abhyankar A. The management of chronic constipation and related faecal incontinence in childhood. *Arch Dis Childhood (Educ Pract)* 2005;90:58-67.
9. Dolka E, Pyziak K, Blomberg A. Food allergy as a cause of constipation in children in the first three years of life - own observations. *Med Wieku Rozwoj* 2011;15(2):157-61.
10. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M, et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 1998;339(16):1100-4.
11. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Cantarero MD, Notarbartolo A. Chronic constipation as a symptom of cow milk allergy. *J Pediatr* 1995;126(1):34-9.
12. Daher S, Tahan S, Solé D, Naspitz CK, Da Silva Patrício FR, Neto UF, et al. Cow's milk protein intolerance and chronic constipation in children. Cow's milk protein intolerance and chronic constipation in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:339-42.
13. Turunen S, Karttunen TJ, Kokkonen J. Lymphoid nodular hyperplasia and cow's milk hypersensitivity in children with chronic constipation. *J Pediatr* 2004;145:606-11.
14. Majamaa H, Moisiö P, Holm K, Kautiainen H, Turjanmaa K. Cow's milk allergy: Diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999;54:346-51.
15. De Boissieu D, Waguet JC, Dupont C. The atopy patch tests for detection of cow's milk allergy with digestive symptoms. *J Pediatr* 2003;142:203-5.
16. Orhan F, Canitez Y, Bakirtas A, Yılmaz O, Boz AB, Can D, et al. Anaphylaxis in Turkish children: A multi-centre, retrospective, case study. *Clin Exp Allergy* 2011;41(12):1767-76.
17. Kaya A, Erkokoglu M, Civelek E, Cakır B, Kocabas CN. Prevalence of confirmed IgE-mediated allergy among adolescents in Turkey. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24(5):456-62.
18. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, et al. The epidemiology of food allergy in Europe. Systematic review and meta-analysis. In: *Food Allergy and Anaphylaxis guidelines*. Muraro A, Roberts G (eds). Switzerland:European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2014.