

## 0-6 aylık süt çocuklarında inek sütü protein alerjisi varlığının değerlendirilmesi

Merve DÜZGÜN<sup>a</sup>, Banu YAZICI<sup>b</sup>, Sezen SEVDİN<sup>c</sup>, Seda KERMEN<sup>d</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı anne ve bebeklerin beslenmesi, alerji öyküsü ve bebekte var olan inek sütü protein alerjisi semptomlarını saptamaktır. Aynı zamanda, inek sütü protein alerjisi tanısı alan bebeklerde semptomların sıklığı ve aylık ağırlık kazanımları değerlendirilmektedir. **Yöntem:** Çalışma, İstanbul ilinde özel bir hastanenin çocuk sağlığı ve hastalıkları anabilim dalına 2018 yılı Ocak-Mart ayları arasında başvuran 0-6 aylık bebeği olan gönüllü 50 anne ile yapılmıştır. Katılımcılara, araştırmacılar tarafından oluşturulan anket (28 soru) uygulanmıştır. **Bulgular:** Çalışmamızda 0-6 aylık süt çocuğunda inek sütü proteini alerjisi sıklığı %8 olarak belirlenmiştir. İnek sütü protein alerjisi bulunan bebeklerin tamamında kusma ve döküntü/egzema/atopik dermatit, %75'inde solunum güçlüğü öyküsü ve yarısında kanlı/mukuslu dışkı tespit edilmiştir. İnek sütü protein alerjisi tanısı alan bebeklerin yarısında pozitif aile alerji öyküsü gözlemlenmiştir. Süt ve süt ürünlerini tükettikten sonra şikayet yaşayan annelerin bebeklerinde solunum güçlüğü öyküsü ve gastroözofageal reflü hastalığı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmaya katılan annelerin %84'ünün inek sütü protein alerjisi hakkında yetersiz bilgiye sahip olduğu saptanmıştır. **Sonuçlar:** Süt çocukluğunda optimal büyüme ve gelişmeyi sağlamak, gereksiz eliminasyon diyeti ve beraberinde getirdiği besin yetersizliklerini önlemek için inek sütü protein alerjisi tanısı doğru ve özenle konulmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Anne sütü, inek sütü protein alerjisi, Süt proteini spesifik IgE,

### *Evaluation of cow's milk protein allergy in 0-6 months old infants*

### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study was to determine the nutrition of the mother and the baby, the history of allergy and the symptoms of cow's milk protein allergy present in the infants. The frequency of symptoms and monthly weight gain are also evaluated in infants diagnosed with cow's milk protein allergy. **Methods:** This study was conducted on 50 volunteer mothers of 0-6 months old infants who applied to the pediatric department of a private hospital in Istanbul between January and March 2018. The questionnaire (28 questions) was applied to the participants. **Results:** The incidence of cow's milk protein allergy in infants aged 0-6 months was determined as 8% in the study. Vomiting and rash/eczema/atopic dermatitis in all infants with cow's milk protein allergy, history of respiratory distress in 75% and bloody/mucous stool in half were detected. A positive family allergy history was observed in half of the babies diagnosed with cow's milk protein allergy. The history of respiratory distress and gastroesophageal reflux disease were significantly higher in infants of mothers who had complaints after consuming milk and dairy products. It was observed that 84% of the mothers who participated in the study had insufficient knowledge about cow's milk protein allergy. **Conclusions:** To provide optimal growth in infancy, and to prevent unnecessary elimination diets and nutritional deficiencies associated with it, cow's milk protein allergy should be diagnosed accurately and carefully.

**Key words:** Breast milk, cow's milk protein allergy, milk-protein specific IgE

Geliş Tarihi: 13.09.2019

Kabul Tarihi: 08.12.2019

<sup>a</sup>Bağımsız yazar, İstanbul, Türkiye, e-posta: merve\_bhyal@hotmail.com <https://orcid.org/0000-0003-3593-2003>

<sup>b</sup>Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye, e-posta: banu.yazici@florence.com.tr <https://orcid.org/0000-0001-9604-9412>

<sup>c</sup>İstanbul Kültür Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye e-posta: s.sevadin@iku.edu.tr <https://orcid.org/0000-0002-5961-8054>

<sup>d</sup>İstanbul Kültür Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye e-posta: s.kermen@iku.edu.tr <https://orcid.org/0000-0003-1650-0213>

Sorumlu Yazar/Correspondence: Merve Düzgün e-posta: merve\_bhyal@hotmail.com

**Antf:** Düzgün M, Yazıcı B, Sevdin S, Kermen S. 0-6 aylık süt çocuklarında inek sütü protein alerjisi varlığının değerlendirilmesi. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi* 2019;1(2):7-11.

**Citation:** Duzgun M, Yazici B, Sevdin S, Kermen S. Evaluation of cow's milk protein allergy in 0-6 months old infants. *Journal of Health and Life Science* 2019;1(2):7-11.

## GİRİŞ

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de besin alerjilerinin sıklığı giderek artmaktadır.<sup>1</sup> İnek sütü protein alerjisi (İSPA), inek sütünde bulunan proteinlere karşı immünolojik mekanizmalarla oluşan reaksiyonlardır. Bebek ve küçük çocuklar arasında en sık rastlanan besin alerjisidir. Çocukta genellikle inek sütünde bulunan birden fazla proteine karşı duyarlılık gelişir. Yaşamın ilk yılında pik yapan İSPA'nın süt çocukluğu döneminde yaklaşık %2-3 olduğu ve altı yaş ve üzerinde ise %1'in altına düştüğü bildirilmiştir.<sup>2</sup> İSPA prevalansı, bildirilen araştırmalar arasında dramatik olarak değişir. Bu durum tanı için kullanılan yöntemlerden veya incelenen nüfusun yaşlarındaki farklılıklardan ileri gelebilir. Ayrıca coğrafi faktörler de prevalansı etkileyebilir.<sup>3</sup>

İSPA genellikle anne sütü veya inek sütü ile beslenen bebeklerde, inek sütü proteini alınmasını takiben ilk haftalar içerisinde; çoğunlukla sindirim sistemi, cilt ve solunum sistemine ait belirtilerle ortaya çıkar.<sup>4</sup> İSPA ile ilişkili çeşitli belirti ve bulgular farklı organ sistemlerine ait olabilir. Çünkü İSPA bulguları oldukça değişkendir ve çoğu zaman non-spesifiktir. Disfaji, kusma, regürjitasyon, dispepsi, erken doyma, gıda reddi, diyare, rektal kanama, gelişme geriliği, karın ağrısı, ciddi kolik ve inatçı kabızlık gibi bulguları içerir. Sadece anne sütü ile beslenen bebekler de insan sütüne inek sütü proteini transferi yolu ile klinik olarak anlamlı İSPA geliştirebilir.<sup>5</sup> Türk Pediatri Dergisi'nde yayımlanan bir rapora göre, İSPA'nın en yaygın klinik bulgusu kanlı dışkıdır.<sup>6</sup>

İSPA'nın doğru teşhisi, etkilenen bebeklere uygun diyetin verilmesini ve böylece normal büyüme ve gelişmelerinin desteklenmesini sağlar.<sup>7</sup> Dikkatli alınmış anamnez, süte özgü IgE dahil ilgili alerji testleri, tanı eliminasyon diyeti ve oral besin yükleme testleri çoğu durumda tanıya yardımcı olmaktadır.<sup>8</sup> İSPA'nın doğrulanması hastanın beslenmesinden inek sütü proteinlerinin çıkarılmasını zorunlu kılar.<sup>9</sup>

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Birliği (ESPGHAN) ve Avrupa Pediatrik Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği (ESPA), bir hipoalerjenik formülün %95 güven aralığı ile İSPA'lı bebeklerin %90'ı tarafından tolere edilmesi gerektiğini belirtmektedir.<sup>10</sup>

İnek sütü protein alerjisi, çocukluk çağında en sık görülen besin alerjileri arasında yer almasına rağmen prognozu genellikle iyidir. Ancak hastaların tolerans kazanma süreleri genel olarak bilinmemektedir. İSPA'nın tanı ve yönetimi ile ilgili mevcut kılavuzların çoğu, süt alerjili çocukların 6-12 ayda bir yeniden değerlendirilmesini ve negatif oral besin yükleme testinin ardından hastanın beslenmesine yeniden inek sütünün dahil edilmesini önermektedir. Süt alerjili çocuklarda inek sütüne yeniden ne zaman ve nasıl

başlanacağı konusu hala şüphelidir, hem klinisyenleri hem de ebeveynleri aydınlatacak daha ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir.<sup>11</sup> Bu çalışmanın amacı anne ve bebeklerin beslenmesi, alerji öyküsü ve bebekte var olan inek sütü protein alerjisi (İSPA) semptomlarını saptamaktır. Aynı zamanda, İSPA tanısı alan bebeklerde semptomların sıklığı ve aylık ağırlık kazanımlarını değerlendirmektir.

## YÖNTEM

Bu çalışma, İstanbul ilinde özel bir hastanenin çocuk sağlığı ve hastalıkları anabilim dalında 2018 yılı Ocak-Mart ayları arasında yürütülmüştür. Çalışmanın etik kurul onayı yerel klinik araştırmalar etik kurulundan 09.01.2018/01-10 sayılı karar numarası ile alınmıştır. Katılımcılara çalışmanın gönüllülük esasına dayandığı belirtilerek çalışma hakkında bilgi verilmiştir. Gönüllü katılımcıların yazılı onamları alınmıştır.

Çalışmaya 0-6 aylık bebeği olan 50 anne katılmıştır. Annelere araştırmacılar tarafından hazırlanan 28 sorudan oluşan anket formu yüz yüze uygulanmıştır. Anket kapsamında annenin sosyo-demografik özellikleri (yaş ve eğitim düzeyi), doğum sayısı, İSPA hakkındaki bilgi düzeyi; anne ve bebeğin beslenmesi ve bebeğin aylık ağırlık kazanımları, dışkılama sıklığı ve İSPA semptomlarının görülme sıklığı gibi değişkenlerle ilgili sorulara yer verilmiştir.

## İstatistiksel Değerlendirme

IBM SPSS Statistics 23 programı kullanılarak veri seti oluşturulmuştur. Sayısal değişkenler için merkezi eğilim ölçülerinden ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri verilmiştir. Kategorik değişkenler için frekans dağılımları verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde ise Ki-kare analizi kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında ve anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Annelerin ortalama yaşı 31.7 yıl (minimum 20 yıl ve maksimum 41 yıl) ve bebeklerin ortalama yaşı 4.2 ay (minimum 1 ay ve maksimum 6 ay) olarak bulunmuştur. Bebeklerin %52'si erkek ve %48'i kızdır. Çalışmaya katılan annelerin %58'i üniversite/yüksek okul, %28'i lise ve %14'ü ilköğretim mezunudur. Annelerin %16'sı İSPA hakkında yeterli bilgiye sahipken, %84'ü yeterli bilgiye sahip değildir. Doğum sıklığına bakıldığında ise annelerin %56'sı 1 doğum, %28'i 2 doğum, %10'u 3 doğum, %6'sı ise 4 ve daha fazla doğum yapmıştır. Bebeklerin %66'sı sezaryen doğum ve %34'ü ise normal doğum ile dünyaya gelmiştir.

Çalışma kapsamında annelerin süt ve süt ürünlerini tüketme durumları sorgulanmış ve tamamının tükettiği bulunmuştur. Annelerin %58'si günde 3 porsiyon süt ve süt ürünü tüketirken %32'si günde 1 porsiyon, %6'sı haftada 3-4 porsiyon ve %4'ü haftada 1 porsiyon tüketmektedir. Bebeklerin %60'ı sadece anne sütü, %10'u sadece formül ve %30'u hem anne sütü hem formül ile beslenmektedir.

Annelerin %26'sında süt ve süt ürünlerini tükettikten sonra şikayet (gaz, kabızlık, ishal vb.) gözlemlenirken, %74'ünde herhangi bir şikayet gözlemlenmemiştir. Aynı zamanda, annelerin %92'sinde süt ve süt ürünlerine karşı alerji yokken, %8'i alerjisi olup olmadığını bilmemektedir. Annelerin %14'ünde astım öyküsü ve %22'sinde bilinen başka bir alerji öyküsü varken, %4'ü başka bir alerjisi olup olmadığını bilmemektedir. Bebeklerin %32'sinde aile alerji öyküsü bulunmaktadır.

Çalışmaya katılan bebeklerin %8'i İSPA tanısı almıştır. Bu bebeklerin %25'i antialerjik formül başlanarak tanı alırken, %25'i deri prick testi ve %50'si IgE testi ile tanı almıştır. Bebeklerin cinsiyeti, doğum şekli, aile alerji öyküsü ile İSPA tanısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir ( $p>0,05$ ). İSPA tanısı alan bebeklerin yarısı kız yarısı erkektir ve tamamı sezaryen doğum ile doğmuştur. İSPA'lı bebeklerin yarısında aile alerji öyküsü bulunmaktadır.

Bebeklerin dışkılama sıklıklarına bakıldığında %88'inin dışkısını her gün, %8'inin 3 günde bir ve %4'ünün ise haftada bir yaptığı bulunmuştur. Bebeklerin %70'inin dışkısı sulu, %16'sının dışkısı katı ve %14'ünün dışkısı tanecikler halindedir.

Tablo 1'de çalışmada yer alan bebeklerde çeşitli İSPA semptomlarının görülme sıklığı gösterilmiştir. Bebeklerde en sık görülen semptom kusmadır. Bunu sırasıyla döküntü/egzema/atopik dermatit, kanlı/mukuslu dışkı, beslenmeyi reddetme ve solunum güçlüğü öyküsü takip etmektedir.

Bebeklerde görülen semptomlar ile bebeklerin beslenme şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Sadece formül ile beslenen bebeklerin %80'inde döküntü/egzema/atopik dermatit görülürken sadece anne sütüyle beslenen bebeklerin %33'ünde bu semptomlar görülmüştür.

Tablo 2'de İSPA tanısı alan bebeklerin aylık ağırlık kazanımları yer almaktadır. Bu tabloya göre ortalama±standart sapma değerleri 1. ayda 875±250 gr, 3. ayda 783.33±292.973 gr ve 6. ayda 735±403.051 gr olarak bulunmuştur.

İSPA tanısı alan bebeklerde görülen semptomlar değerlendirildiğinde ise bebeklerin %50'sinde kanlı/mukuslu dışkı ve %75'inde solunum güçlüğü

görülmüştür. Buna karşılık kusma ve döküntü/egzema/atopik dermatit İSPA tanısı alan bebeklerin tamamında gözlemlenen semptomlar olmuştur. Ayrıca, İSPA'lı bebeklerin hiçbirinde beslenmeyi reddetmeye rastlanmamıştır.

**Tablo 1. Bebeklerde İSPA semptomlarının görülme sıklığı**

		s	%
Beslenmeyi Reddetme	Hiç bir zaman	39	78.0
	Bazen	9	18.0
	Sık sık	2	4.0
Kusma	Hiç bir zaman	11	22.0
	Bazen	23	46.0
	Sık sık	9	18.0
	Her zaman	7	14.0
Döküntü/Egzema/Atopik Dermatit	Hiç bir zaman	30	60.0
	Bazen	9	18.0
	Sık sık	7	14.0
	Her zaman	4	8.0
Solunum Güçlüğü Öyküsü	Hiç bir zaman	41	82.0
	Bazen	7	14.0
	Sık sık	1	2.0
	Her zaman	1	2.0
Kanlı/Mukuslu Dışkı	Hiç bir zaman	38	76.0
	Bazen	11	22.0
	Sık sık	1	2.0

**Tablo 2. İSPA tanısı alan bebeklerin aylık ağırlık kazanımları (gr)**

	Ort.	Ss	Min	Max
1.ay	875.00	250.000	500	1000
2.ay	866.67	230.940	600	1000
3.ay	783.33	292.973	450	1000
4.ay	1150.00	70.711	1100	1200
5.ay	730.00	353.553	480	980
6.ay	735.00	403.051	450	1020

Bebeklerin %14'ünde gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) bulunmakta ve %71'i reflü ilacı kullanmaktadır. Bebeklerde GÖRH ile İSPA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir ( $p=0.068$ ). İSPA tanısı alan bebeklerin yarısı GÖRH tanısı da almıştır.

Süt ve süt ürünlerini tükettikten sonra şikayet yaşayan annelerin bebeklerinde %77 kusma, %54 döküntü/egzema/atopik dermatit ve %46 kanlı/mukuslu dışkı görülmüştür. Aynı zamanda, bebeklerin %39'unda GÖRH ve solunum güçlüğü öyküsü tespit edilmiştir. Annelerde süt ve süt ürünlerini tükettikten sonra şikayet görülmesi ile

bebeklerde solunum güçlüğü öyküsü ve GÖRH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Buna göre süt ve süt ürünlerini tükettikten sonra şikayet yaşayan annelerin bebeklerinde solunum güçlüğü öyküsü ve GÖRH görülme durumu anlamlı derecede daha yüksektir.

## TARTIŞMA

Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) ve Dünya Alerji Örgütü (WAO)'ne göre, inek sütüne karşı bağışıklık sistemini içeren aşırı duyarlılık reaksiyonu İSPA olarak adlandırılabilir.<sup>2</sup> İSPA tanısı için birinci adım ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayenedir. Tanı koymaya yardımcı bir dizi doğrulayıcı test vardır.<sup>7</sup>

Anne sütü ile beslenme, bebekler için optimal büyüme ve gelişmeyi sağlayan en ideal beslenme şeklidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF) bebeklerin doğumdan itibaren ilk altı ay boyunca sadece anne sütüyle beslenmesini önermektedir. Bartolini ve ark.'nın yaptıkları tanımlayıcı bir çalışmada <6 aylık bebeklerin %91.8'i anne sütü almıştır. Bu bebeklerin %33.4'ü aynı zamanda inek sütü/soya sütü veya formül tüketimine bu dönemde başlamıştır.<sup>12</sup> Çalışmamızda ise buna benzer şekilde 0-6 aylık bebeklerin anne sütü alma oranı %90, anne sütüne ek formül veya inek sütü tüketimi %30 oranında saptanmıştır.

Çalışmamızda cilt semptomlarının görülme sıklığı sadece anne sütüyle beslenen bebeklerde %33.3, anne sütü ve formülle beslenen bebeklerde %40, sadece formül ile beslenen bebeklerde ise %80 olarak saptanmıştır. Sadece formül ile beslenen bebeklerin tamamında kusmaya rastlanmıştır. 2017 yılında yapılan IgE aracılı İSPA'lı 72 hastanın tıbbi kayıtlarının incelendiği retrospektif çalışmada en sık rastlanan semptomlar ürtiker (%54.2) ve kusma (%30.6) olmuştur. Bu semptomlar modifiye süt ve süt ürünleri ile beslenen hastaların %89'unda görülürken, emzirilen hastaların sadece %11'inde görülmüştür.<sup>13</sup>

İSPA süt çocuklarında farklı şiddette semptomlar oluşturabilir. Klinikte sıklıkla deri, gastrointestinal sistem ve solunum sistemi semptomlarına rastlanmaktadır. Çalışmamızda İSPA'lı bebeklerin tamamında kusma ve döküntü/egzema/atopik dermatit varlığı saptanmıştır. Bebeklerin %75'inde solunum güçlüğü öyküsü %50'sinde ise kanlı/mukuslu dışkıya rastlanmıştır. 2013 yılında yapılan bir çalışmada 27 İSPA'lı bebekte egzema (%37) ve döküntü (%55.6) en yaygın cilt semptomları; diyare (%29.6), kusma (%25.9) ve alt gastrointestinal kanama (%22.2) ise en yaygın gastrointestinal semptomlar olarak saptanmıştır.<sup>14</sup> 2017 yılında yapılan başka bir çalışmada ise yenidoğan döneminde İSPA tanısı alan 110 bebekte en yaygın semptomlar ekzantem (%48.2),

kusma (%35.5) ve kanlı dışkı (%29.1) olarak saptanmıştır.<sup>15</sup>

Benzer şekilde 2016 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada İSPA şüphesi ile tedavi edilen 106 bebekte görülen en yaygın semptomlar kusma (%63), kolik (%49) ve kanlı dışkı (%41) olarak saptanmıştır. Bebeklerin %34'ünde aile besin alerjisi öyküsü mevcuttur (16). Çalışmamızda ise İSPA'lı bebeklerin aile besin alerjisi öyküsü %50 olarak bulunmuştur.

Birçok semptomun ortak olması nedeniyle İSPA ve GÖRH'ni klinik olarak ayırt etmek her zaman kolay değildir. Çalışmamızda İSPA tanısı alan bebeklerin yarısında GÖRH saptanmıştır. GÖRH belirti ve semptomlarını taşıyan hastaların dahil edildiği bir çalışmada <6 aylık 47 bebekten 19'unun İSPA tanısı alırken 28'inin GÖRH tanısı aldığı saptanmıştır.<sup>17</sup>

## SONUÇ

İSPA, erken çocukluk döneminde en sık görülen besin alerjisidir. Çalışmamızda 0-6 aylık süt çocuklarında İSPA sıklığı %8 olarak belirlenmiştir. Süt çocukluğunda optimal büyüme ve gelişmeyi sağlamak, İSPA yokluğunda gereksiz eliminasyon diyeti ve beraberinde getirdiği besin yetersizliklerini önlemek için tanı doğru ve özenle konulmalıdır. Gözlemsel ve kohort çalışma verileri eliminasyon diyeti uygulayan ve yeni teşhis edilen besin alerjisi olan çocuklarda malnütrisyonun varlığını göstermektedir. Bu durumun yönetilmesini veya önlenmesini sağlamak için beslenme danışmanlığına gereksinim duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1105-1118.
2. Koca T, Akçam M. İnek sütü protein alerjisi. *Dicle Tıp Dergisi.* 2015;42(2):268-273.
3. Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Spitzauer S, Valenta R. Cow's milk allergy: from allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods.* 2014;66(1):22-23.
4. De Greef E, Veereman-Wauters G, Devreker T, Hauser B, Vandenplas Y. Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *World J Pediatr.* 2012;8(1):19-24.
5. Koletzko S, Niggeman B, Arato A, et al. Çocuklarda inek sütü proteini alerjisinin tanısı yaklaşımı ve tedavisi: ESPGHAN GI Komitesi Uygulama Kılavuzu, 2012.
6. Aktaş S, Ergenekon E, Ünal S, Türkyılmaz C, Hirfanoğlu İM, Atalay Y. Different presentations of cow's milk protein allergy during neonatal period. *The Turkish Journal of Pediatrics.* 2017;59:322-328.
7. Vandenplas Y, Steenhout P, Planoudis Y, Grathwohl D, Althera Study Group. Treating cow's milk protein allergy: a double-blind randomized trial comparing two extensively hydrolysed formulas with probiotics. *Acta Paediatr.* 2013;102(10):990-8.

8. Luyt D, Ball H, Makwana N, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy. *Clinical & Experimental Allergy*. 2014;44:642-672.
9. Dupont C, Chouraqui JP, De Boissieu D, et al. Dietary treatment of cow's milk protein allergy in childhood: a commentary by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *British Journal of Nutrition*. 2012;107:325-338.
10. Venter C. Cow's milk protein allergy and other food hypersensitivities in infants. *Journal of Family Health Care*. 2009;19(4):128-134.
11. Nicolaou N, Tsaouri S, Priftis KN. Reintroduction of cow's milk in milk-allergic children. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014;14(1):54-62.
12. Bartolini GA, Vitolo MR, Gubert MB, Santos LMP. Early cow's milk consumption among Brazilian children: results of a national survey. *J Pediatr (Rio J)* 2013;89(6):608-613.
13. Petrizz NA, Parisi CAS, Busaniche JN, Evangelista P, Mehaudy R, Orsi M. Natural history of immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy in a population of Argentine children. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(4):331-335.
14. Sommanus S, Kerddonfak S, Kamchaisation W, et al. Cow's milk protein allergy: Immunological response in children with cow's milk protein tolerance. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2013;32:171-7.
15. Nosan G, Jakic M, Jager M, Paro-Panjan D. Prognostic accuracy of clinical signs and diagnostic tests in cow's milk allergy in newborns. *Pediatrics and Neonatology*. 2017;58:449-454.
16. Errázuriz G, Lucero Y, Ceresa S, Gonzalez M, Rossel M, Vives A. Clinical characteristics and management of infants less than 1-year-old suspected with allergy to cow's milk protein. *Rev Chil Pediatr*. 2016;87(6):449-454.
17. Farahmand F, Najafi M, Ataee P, Modarresi V, Shahraki T, Rezaei N. Cow's milk allergy among children with gastroesophageal reflux disease. *Gut and Liver*. 2011;5(3):298-301.