

Çocuklarda inek sütü alerjisine yaklaşım

Approach to cow's milk allergy in childhood

Deniz Özçeker, Zeynep Tamay

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de besin alerjilerinin sıklığı giderek artmaktadır. Çocuklarda en sık alerjiye neden olan besinler inek sütü ve yumurtadır. İnek sütü alerjisi; IgE aracılı, IgE aracılı olmayan (hücre sel) ve karma tip reaksiyonlar olarak sınıflandırılabilir. Ancak klinik uygulamada, tek başına öykü ve fizik muayeneye dayanarak bu ayrımı kesin olarak yapmak mümkün değildir. Bu makalede bu alandaki güncel bilgiler ışığında inek sütü alerjisi olan çocuğa yaklaşım gözden geçirilecektir.

Anahtar sözcükler: Alerji; çocuk; inek sütü.

ABSTRACT

The incidence of food allergy is increasing in the worldwide and also in our country. Cow's milk and eggs are the most common foods that cause allergy in children. Cow's milk allergy can be classified as IgE mediated, non-IgE mediated and mixed type reactions. However, in clinical practice, type of immunologic reactions cannot be easily classified just based on history and clinical findings. In this article approach to a child with cow's milk allergy is reviewed based on the current knowledge in this field.

Keywords: Allergy; children; cow's milk.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de besin alerjilerinin sıklığı giderek artmaktadır. Çocuklarda en sık alerjiye neden olan besinler inek sütü ve yumurtadır.^[1] İnek sütüne karşı gelişen istenmeyen reaksiyonlar doğumdan itibaren her yaşta görülebilir. Ancak tüm reaksiyonlar alerji değildir. Öncelikle alerji ve intolerans ayrımı yapılmalıdır. İnek sütü alımından sonra inek sütü proteinlerinden bir veya daha fazlasına karşı görülen immünojenik reaksiyonlar inek sütü alerjisi (İSA) olarak tanımlanırken, "intolerans" terimi ile alerjik olmayan reaksiyonlar tanımlanmaktadır.

Tarihçe

Besine bağlı istenmeyen reaksiyonlar ilk kez Hipokrat tarafından yaklaşık 2000 yıl önce tanımlanmıştır, sonraki dönemlerde de alerjik olduğu düşünülen besinin diyetten çıkarılmasıyla

semptomların düzeldiği fark edilmiştir. Ancak 50 yıl önce çift kör kontrollü oral besin yükleme testinin yapılmaya başlanması ile hastalara kesin tanı konulmaya başlanmıştır.^[2]

Epidemiyoloji

Besin alerjilerinin olduğu gibi İSA'nın da gerçek prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Ancak hem gelişmiş ülkelerde hem de gelişmekte olan ülkelerde prevalans artış eğilimindedir.^[3] Genel olarak besin alerjileri çocuklarda, erişkinlere oranla daha sık görülür. Danimarka'da yapılan kohort çalışmasında 1749 çocuk ilk üç yaş izlenmiş; öykü, deri prick test, spesifik immünglobulin E (IgE) ve oral provokasyon test (OPT) sonuçları değerlendirilmiş ve çocukların %2.2'sine kesin İSA tanısı konulmuştur. Rona ve ark. yaptıkları meta analiz çalışmasında

Geliş tarihi: 13 Ocak 2015 **Kabul tarihi:** 27 Mart 2015

İletişim adresi: Dr. Deniz Özçeker, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, 34093 Çapa, Fatih, İstanbul, Türkiye. Tel: 0212 - 414 20 00 e-posta: denizozceker@gmail.com

süt çocuğu ve erken çocukluk yaşlarında İSA'yı %2-3 arasında bulunmuşlardır.^[4] Altı yaş ve üzerindeki çocuklarda ise prevalans <%1 olarak bildirilmiştir.^[5] Matricardi ve ark.^[6] Almanya'da yaptıkları çok merkezli çalışmalarında İSA sıklığını ikinci yaşta %4, 10. yaşta %1 olarak bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise 543 çocuk doğumdan itibaren ilk üç yaşına kadar takip edilmiş ve İSA ikinci yaşta %0.92, üçüncü yaşta ise %0.55 olarak bulunmuştur.^[7] Ülkemizde Altıntaş ve ark.^[8] çalışmasında ise İSA sıklığı %1.55 olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak İSA çocuklarda %1-2 arasında görülmektedir.

Etyoloji ve fizyopatoloji

İnek sütünde alerjiye neden olabilecek 20'den fazla protein bulunur.^[9] En önemlileri whey ve kazein proteinleridir. Kazein inek sütündeki proteinlerin %80'ini oluşturur. Geçmiş yıllarda insan sütünde bulunmaması nedeni ile bir whey proteini olan β -laktoglobulinin en önemli alerjen olduğu kabul edilirdi, ancak günümüzde hastaların çoğunluğunun α -kazeine hassas olduğu bilinmektedir. Süt alerjenlerinin çoğunluğu kaynatma, pastörizasyon ve evaporasyon işlemlerinden sonra da biyolojik aktivitelerini korur.^[10,11] Keçi, koyun ve inek filogenetik olarak aynı soydan gelir. Bu nedenle inek sütü proteinleri ile keçi ve koyun sütleri proteinleri arasında yapısal benzerlik vardır. Ciddi İSA olan hastaların büyük kısmı keçi sütüne de reaksiyon verir.^[12]

Oral yolla her gün bol miktarda antijenle karşılaşan mukozal immün sistem besin proteinleri, vücut florası bakterileri gibi zararsız yabancı antijenlere karşı immün yanıt baskımlarken, zararlı patojenlere karşı ise hızlı ve güçlü şekilde koruyucu yanıt oluşturur. İnek sütü proteinleri de dahil olmak üzere besinler genel olarak toplumun büyük bir çoğunluğunda herhangi bir reaksiyona neden olmadan tüketilir. Bu durum 'oral tolerans' olarak adlandırılır. Oral tolerans sindirim yoluyla alınan besinsel antijenlere karşı aktif olarak sağlanan yanıtsızlık halidir.^[13] Oral toleransın bozulması/gelişmemesi besin alerjisine yol açar. Oral tolerans gelişimine neden olan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Kişinin oral tolerans ve aşırı duyarlılık gelişimi; genetik yapısına, antijen yapısı ve alınan doza, alımın sıklığına, ilk maruziyet yaşına, immünolojik durumuna ve anne sütüne antijen geçişine göre değişir.^[10]

İnek sütü alerjisinde üç farklı immün mekanizma rol oynamaktadır. Bunlar; (i) IgE aracılı (ani tip) reaksiyonlar, (ii) non-IgE aracılı (IgE aracılı olmayan, hücresele, tip 4) reaksiyonlar ve (iii) karma tip reaksiyonlardır. Ancak klinik uygulamada, tek başına öykü ve fizik muayeneye dayanarak bu ayrımı kesin olarak yapmak mümkün değildir.

1. IgE aracılı (ani tip) reaksiyonlar

İnek sütü alımından sonraki dakikalar ile saatler içinde semptomlar ortaya çıkar. Alerjen alındıktan sonra mukozadaki mast ve bazofil hücrelerinin yüzeyinde bulunan özgün IgE molekülüne bağlanarak, çeşitli mediyatörlerin salgılanmasına neden olur. IgE aracılı reaksiyonlar en sık deri bulguları ile seyretse de solunum, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemlerde bulgulara neden olabilir; birden fazla sistem aynı anda etkilenebilir ki bu durumda klinik olarak anafilaksi tablosu gelişir (Tablo 1). Süt spesifik IgE ve deri prick testi tanıda yardımcıdır.

2. IgE aracılı olmayan (Non-IgE, hücresele, tip 4, geç tip) reaksiyonlar

İmmünoglobulin E aracılı olmayan, hücre aracılı, tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. IgE aracılı reaksiyonların aksine semptomlar süt alımından 24 saat sonra, geç olarak ortaya çıkar. Semptomlar IgE aracılı reaksiyonlar gibi tüm sistemleri ilgilendirebilir, fakat sıklıkla gastrointestinal sistem veya deriyi tutar (Tablo 1). Tanısı için hiçbir güvenilir laboratuvar testi yoktur. Süt spesifik IgE ve deri prick testi negatiftir.^[14] Nadiren kronik demir eksikliği anemisi, süt çocukları ve çocuklarda, İSA'nın tek bulgusu olabilir.^[9] Hücresele tip reaksiyonları olan olgularda inek sütü yama testi yapılabilir, ancak kesin tanı koydurucu değildir.

3. Karma tip (tip 1 ve 4) reaksiyonlar

İmmünolojik mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. En sık atopik dermatit, özofajit, kolit ve enterokolit gibi gastrointestinal hastalıklar şeklinde ortaya çıkar (Tablo 1). Semptomlar süt alımından bir saat sonrasında günler sonrasına kadar olan sürede ortaya çıkabilir.^[15,16]

TANI

İnek sütü alerjisine tanısalla yaklaşım öykü ve fizik muayene ile başlar. İyi alınmış bir öykü ile büyük oranda tanıya ulaşılabilir. Alerji başlangıç yaşı, alınan süt miktarı, semptom ile

Tablo 1. Mekanizmaya göre klinik bulgular

	IgE aracılı reaksiyonlar	Hücreli tip aracılı reaksiyonlar	Karma tip reaksiyonlar
Deri semptomları	Ürtiker Anjiyoödem	Kontakt dermatit Dermatitits herpetiformis	Atopik dermatit
Solunum sistemi semptomları	Burun akıntısı Hapşırma Burun tıkanıklığı Öksürük Hırıltılı solunum Stridor Nefes darlığı Larinks ödemi	İnek sütü proteini ile indüklenen pulmoner hemosideroz (Heiner sendromu)	Astım
Sindirim sistemi semptomları	Oral alerji sendromu (çocuklarda nadir) Bulantı Kusma İshal	İnek sütü proteini ile indüklenen proktokolit İnek sütü proteini ile indüklenen enteropati sendromları Çölyak hastalığı Kabızlık Kolik	Alerjik eozinofilik özofajit Alerjik eozinofilik gastroenterit
Kardiyovasküler sistem semptomları	Hipotansiyon Şok		

IgE: İmmünglobulin E.

alım arasındaki süre, sütün hazırlanma yöntemi (çiğ/pişmiş), semptomların tekrarlanabilirliği, bebeğin beslenme öyküsü, en son reaksiyon zamanı ve büyüme kayıtları öyküde ayrıntılı sorgulanmalıdır. Fizik muayenede büyüme eğrisi, vital bulgular ve tam bir fizik muayene yapılmıştır. Tanıdan şüphe duyulduğunda inek sütü ve ürünleri hemen diyetten çıkarılmalıdır ve tanısal testler planlanmalıdır.

İnek sütü alerjisinde kullanılan tanısal testler

Deri prick testi

Tanıda ilk yapılması gereken testtir. Tek başına tanı koydurucu olmamakla birlikte IgE aracılı reaksiyon düşünüldüğünde süt duyarlılığını tespit etmek için basit ve ucuz bir yöntemdir. Pozitif belirleyici özelliği %50 iken, negatif belirleyici özelliği %95-100 olarak bildirilmiştir.^[17,18] Deri prick testi öncesi antihistaminik ve kortikosteroid tedavisi uygun zamanlarda kesilmelidir. İki yaş üzerindeki çocuklarda İSA için kabarıklık çapı ≥ 8 mm, iki yaş altı çocuklarda ise ≥ 6 mm ise İSA olasılığı kuvvetlidir.^[14]

İnek sütü spesifik IgE ölçümü

Günümüzde belirleyici değeri daha yüksek olan fluoroenzimeimmunoassay (FEIA) yöntemi olan CAP sistem FEIA tercih edilir. Pozitif değerler deri prick testinde olduğu gibi

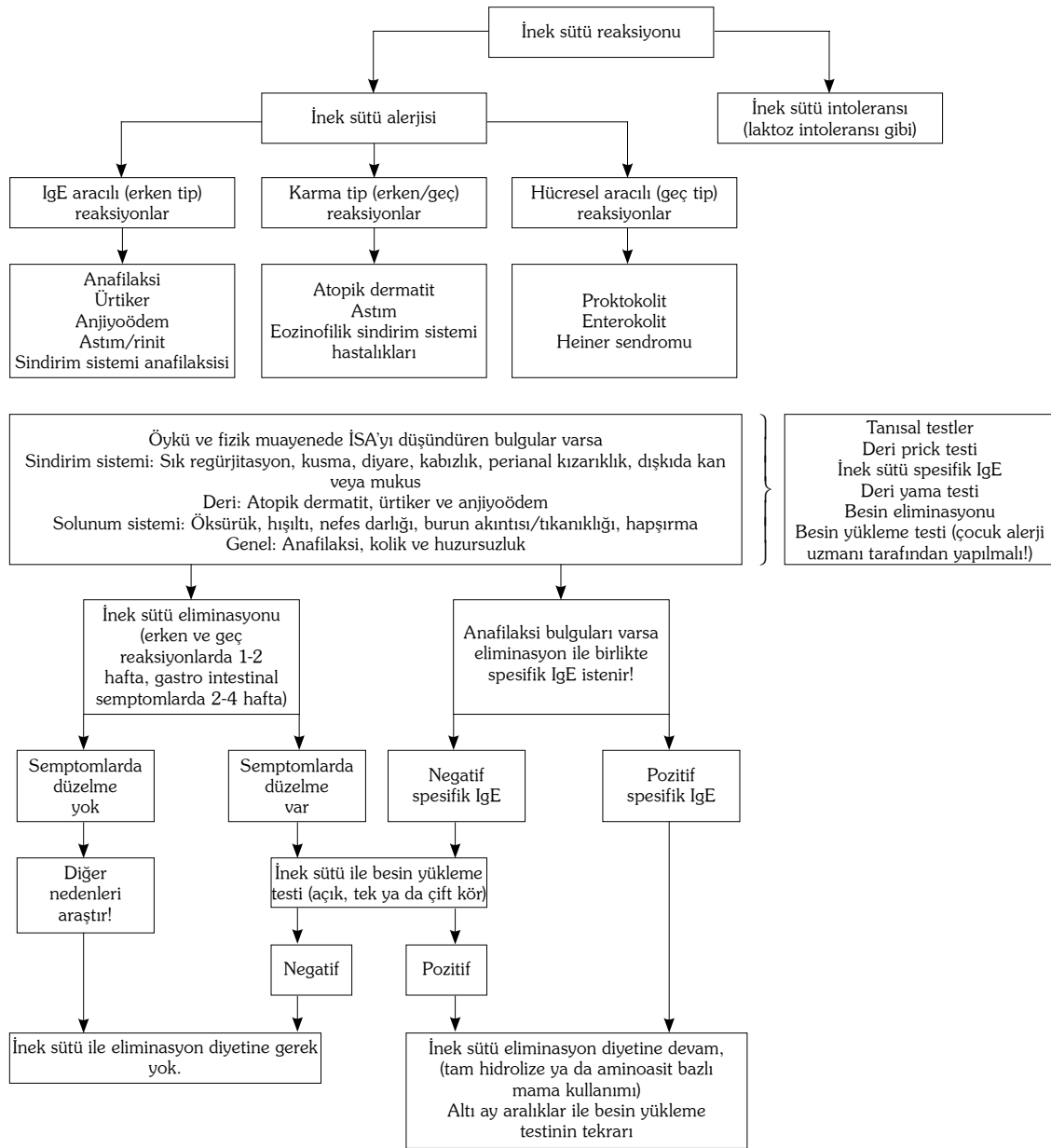
duyarlılığı gösterirken, kesin tanı koydurmaz. Negatif değerlerde IgE aracılı alerji olma olasılığı düşüktür, ancak tamamen dışlamaz. Deri prick testine benzer olarak inek sütü spesifik IgE için iki yaş üzeri için 15kUA/l, iki yaş altı için ise 5kUA/l değerlerinin üzeri İSA tanısını kuvvetlendirir.^[14] Özellikle anafilaksi, ağır atopik dermatit, dermatografizm varlığı ve anti histaminik tedavinin kesilemediği durumlarda tercih edilir.

Tanısal eliminasyon

Öykü, fizik muayene ve laboratuvar testlerinin İSA'yı desteklediği olgularda eliminasyon diyetine başlanır. İmmünoglobulin E aracılı İSA'da bulgular dramatik olarak ilk hafta içinde düzelir. Ancak, egzema ve gastrointestinal bulguları olan çocuklarda genellikle laboratuvar testleri negatiftir. Semptomlar ve fizik muayene bulguları İSA'yı düşündürüyorsa, laboratuvar sonuçları desteklemese dahi eliminasyon diyetine başlanmalıdır. Bu tipteki reaksiyonların düzelmesi yaklaşık 2-4 haftayı bulabilir. Bu süre içinde diyetle uyulmasına rağmen semptomlarda düzelme olmaz ise büyük oranda İSA dışlanabilir.

Atopi yama testi

Tanıda yardımcı laboratuvar testlerinden biridir. Özellikle geç tip reaksiyonlarda tercih edilir. Ancak negatif olması tanıyı dışlamaz. Değerlendirmenin subjektif olması dezavantajdır.



Şekil 1. İnek sütü alerjisine tanısal yaklaşım. İgE: İmmüoglobulin E; İSA: İnek sütü alerjisi;

İntradermal test

Besin alerjilerinde yeri yoktur. Duyarlılığı yüksek olan hastalarda anafilaksi gelişimine neden olabilir.^[19]

Oral besin yükleme testi

Çift kör plasebo kontrollü yöntemle yapılacak olan besin yükleme testi besin alerjisinin tanısında altın ölçüttür. Ancak yapımı zor olması nedeni ile çocuklarda açık veya tek kör yöntemler ile de tanı konulabilmektedir. Oral besin yükleme

testi sadece tanı koymak için değil, diyet açılması öncesinde ve klinik izlemde de kullanılmaktadır.^[10] Besin yükleme testinde inek sütü düşük dozdan başlayarak artan dozlarda, 15-30 dakika aralıklarla verilerak yapılır; çocuk olası reaksiyonlar açısından izleme alınır. Hastalar yaşlarına göre alabilecekleri uygun miktarı aldıktan sonra olası erken reaksiyonları önlemek için en az iki saat gözlem altında tutulmalıdır. Geç tip reaksiyon öyküsü olanlarda besin yükleme sonrası herhangi bir erken reaksiyon gelişmez ise evde inek sütü

Tablo 2. İnek sütü alerjisinde süreğenlik için risk faktörleri^[10]

- Ailede atopi öyküsü, rinit ve egzema
- Erken solunum semptomları ile birlikte cilt veya gastrointestinal sisteme ait semptomlar
- Tanı anında ciddi semptomlar
- Şiddetli ve erken başlangıçlı atopik dermatit
- Taze süt ile yapılan deri prick testinde kabarıklık çapının daha büyük olması
- Oral besin yükleme testinde semptomları açığa çıkartıcı dozdaki düşüklük

ürünlerine devam ettirilir ve hasta 36-72 saat sonra kontrole çağrılır. Tüm besin yükleme testleri sırasında anafilaksi riski olması nedeni ile mutlaka hastane şartlarında, anafilaksi önlemleri alınmış olarak, çocuk alerji uzmanı eşliğinde yapılmalıdır.

Yakın zamanda ciddi anafilaksi geçirme öyküsü olan hastalarda besin yükleme testleri yapılmaz.

Spesifik IgG antikorları ve diğer testler

İnek sütüne karşı kanda spesifik IgG4 antikor bakılmasının tanıda yeri yoktur, bu nedenle önerilmemektedir.^[19,20] İnek sütüne karşı bakılan spesifik IgG4 antikorları aslında sağlıklı kişilerde de görülen fizyolojik bir yanıttır. İmmünooglobulin E aracılı reaksiyonlarda bazofil aktivasyon, IgE aracılı olmayan reaksiyonlarda ise lenfosit transformasyon testleri araştırma amaçlı kullanılsa da günlük uygulamada kullanılmamaktadır.

Fasiyal termografi, mide suyu analizi, saç analizi, elektrodermal test, sitotoksisite test ve provokasyon nötralizasyonu gibi alternatif testler önerilmemektedir ve tanıda yerleri yoktur.^[21]

Endoskopi

İnek sütü alerjisine bağlı gastroözofageal reflü veya eozinofilik gastrointestinal hastalıklar düşünüldüğünde yapılabilir. İnek sütü alerjisinde izlenmesi önerilen tanısal yaklaşım ve izlem şeması Şekil 1'de verilmiştir.^[21]

KLİNİK GİDİŞ

İnek sütü alerjisi yaşamın ilk bir yılında en yüksek oranda görülürken giderek hafifleme eğilimi gösterir.^[22] Høst ve ark.^[5] kohort çalışmasında İSA'lı hastaların ilk yıl içinde %56'sının, ikinci yılda %77'sinin, üçüncü yılda %87'sinin, beş ila

on yıl arasında %92'sinin, on beşinci yılda ise %97'sinin alerjilerinin düzeldiğini bildirmişlerdir. Fiocchi ve ark.nın^[23] kohort çalışmada ise erken dönemde solunum semptomları gelişen, birden çok besine karşı alerjisi olan ve aeroalerjenlere karşı erken duyarlanması olan İSA'lı çocuklarda oral toleransın daha uzun sürede gelişeceği bildirilmiştir. Birçok çalışmada IgE aracılı olmayan semptomları olan hastaların oral toleranslarının IgE aracılı semptomları olanlara göre daha çabuk geliştiği bildirilmiştir.^[10,23] İnek sütü alerjisinin süreğenliğini gösteren risk faktörleri Tablo 2'de verilmiştir.^[10]

TEDAVİ

İnek sütü alerjisinde ilk yapılacak olan, inek sütü proteinlerinin bebeğin diyetinden çıkarılmasıdır.^[24] Bu amaçla anne ve babalara gerekli eğitim verilmelidir. İnek sütü ve inek sütü bazlı mamaların dışında pek çok besinde inek sütü proteinleri bulunmaktadır. Anne ve babalar kazein, whey, laktalbumin, laktoglobulin gibi inek sütü ile ilgili terimler hakkında bilgilendirilmeli, gıda paketlerinin üzerindeki etiketleri okumaları konusunda eğitilmelidir. Çapraz reaksiyona neden olabilecek besinler (keçi ve koyun sütü) konusunda aileler uyarılmalıdır. Bebeklerini anne sütü ile besleyen annelerin diyetlerinden inek sütü ve ürünleri çıkarılmalı ve anneler bebeklerini emzirmeye teşvik edilmelidir.^[21] Bu dönemde annenin diyetine 1000 mg/gün kalsiyum desteği eklenmelidir.^[25]

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) ile Amerikan Pediatri Akademisi ve Dünya Alerji Organizasyonu'nun yayınlamış olduğu rehberde (DRACMA) anne sütü almayan bebekler için inek sütü bazlı mamaların yerine tam hidrolize veya aminoasit mamaları önerilmektedir.^[26,27]

Soya, pirinç, badem, Hindistan cevizi veya cevizden yapılmış endüstriyel ürünlerin bebeğin ilk yaşam yılında İSA'da yeri yoktur; bu ürünler bebeklerin nutrisyonel gereksinimleri için yeterli değildir.^[21] Bebek dört aylık olmadan tamamlayıcı ek gıdaya geçilmemeli ve tamamlayıcı besinler inek sütü içermeyen besinlerden hazırlanmalıdır. Bebekte oral tolerans gelişip gelişmediğini anlamak için 6-12 ay aralıklarla besin yükleme testi önerilmektedir. Ancak kaza ile alınan inek sütü içeren besinlerle reaksiyon tanımlanıyorsa besin yükleme testine gerek yoktur. Oral tolerans

gelişimi olmayan bebeklerin diyetleri kalsiyum, D vitamini ve proteinden zengin olacak şekilde ayarlanmalıdır. Bebeğin diyeti deneyimli diyetisyen ve hekim tarafından ayarlanmalıdır.

Probiyotik ve prebiyotiklerin İSA tedavisinde yeri gösterilememiştir.^[28]

Sublingual ve oral immünoterapiler denenmiş ancak ciddi reaksiyonlar olması nedeni ile tercih edilmemiştir.^[29,30] Ancak bu konuda çalışmalar devam etmektedir. Son yıllarda oral desensitizasyon tedavisi gündeme gelmiştir. Kalıcı İSA'sı olan çocuklarda oral desensitizasyon tedavisi seçilmiş olgularda uygulanabilmektedir. Anne babaların tüm önlemlerine rağmen zaman zaman çocuklar yanlışlıkla inek sütü içeren besinleri tüketebilmektedirler. Bu nedenle IgE aracılı reaksiyonu olanlarda anafilaksi açısından adrenalın otoenjektörleri reçete edilmeli ve kullanımı hakkında anne babalar eğitilmelidir. Okula giden çocuklarda ayrıca çocuğun öğretmenine de adrenalın otoenjektör kullanımı ve anafilaksi hakkında bilgi verilmelidir. Adrenalın otoenjektörleri 25 kilogramın altındaki çocuklara 0.15 mg, 25 kilogramın üzerindeki- lere ise 0.3 mg'lık formlardan verilir. Adrenalın otoenjektörlerin buzdolabında saklanmaması gerektiği, oda ısısında ışıktan korunacak şekilde kişinin sürekli yanında taşınması gerektiği vurgulanmalıdır. Mümkünse çocuklara İSA olduğunu belirten özel kolye ve bileklikler takılmalıdır. Burada hastanın İSA'sı olduğu belirtilmeli, yakınına ulaşılabilir telefon numarası yazılmalıdır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1105-18.
2. May CD. Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to foods in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1976;58:500-15.
3. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. WAO White Book on Allergy 2011-2012: Executive Summary. Milwaukee: World Allergy Organization; 2011.
4. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:638-46.
5. Høst A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:23-8.
6. Matricardi PM, Bockelbrink A, Beyer K, Keil T, Niggemann B, Grüber C, et al. Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort. *Clin Exp Allergy* 2008;38:493-500.
7. Dean T, Venter C, Pereira B, Arshad SH, Grundy J, Clayton CB, et al. Patterns of sensitization to food and aeroallergens in the first 3 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1166-71.
8. Altıntaş D, Güneşer S, Evliyaoğlu N, Yüksel B, Atici A, Serbest M. A prospective study of cow's milk allergy in Turkish infants. *Acta Paediatr* 1995;84:1320-1.
9. Wal JM. Cow's milk allergens. *Allergy* 1998;53:1013-22.
10. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1119-28.
11. Restani P, Velonà T, Plebani A, Ugazio AG, Poiesi C, Muraro A, et al. Evaluation by SDS-PAGE and immunoblotting of residual antigenicity in hydrolysed protein formulas. *Clin Exp Allergy* 1995;25:651-8.
12. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Businco L. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1191-4.
13. Strobel S, Mowat AM. Immune responses to dietary antigens: oral tolerance. *Immunol Today* 1998;19:173-81.
14. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805-19.
15. Leung DY, Boguniewicz M. Advances in allergic skin diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:805-12.
16. Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:540-7.
17. Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:95-100.
18. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:1-148.
19. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1105-18.
20. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, Knol EF,

- Strobel S, Vieths S, et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy* 2008;63:793-6.
21. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:221-9.
 22. Steinke M, Fiocchi A, Kirchlechner V, Ballmer-Weber B, Brockow K, Hischenhuber C, et al. Perceived food allergy in children in 10 European nations. A randomised telephone survey. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143:290-5.
 23. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, Veglia F, Sarratud T, Martelli A, et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:166-73.
 24. Kneepkens CM, Meijer Y. Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. *Eur J Pediatr* 2009;168:891-6.
 25. Institute of Medicine. *Nutrition During Pregnancy and Lactation: An Implementation Guide*. 2nd ed. Washington: Institute of Medicine; 1992.
 26. Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Puntis J, et al. Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:352-61.
 27. Bhatia J, Greer F. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics* 2008;121:1062-8.
 28. Koletzko B. Nutritional considerations on elimination diets and on substitutes for human milk and cow's milk based infant formulae. In: Koletzko S, editor. *Food Allergy in Childhood. Causes and Consequences*. Hyderabad: SPS Publications; 2007. p. 158-68.
 29. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007;62:1261-9.
 30. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:558-73.