

# Çocukluk çağında migren tipi baş ağrısı ile inek sütü ve yumurta akı allerjisi arasındaki ilişki

## *Relationship between migraine-type headache in childhood with cow's milk allergy and egg-white allergy*

Ahmet Oğuzhan ÖZEN,<sup>1</sup> Hülya ERCAN SARIÇOBAN,<sup>1</sup> Nilgün MUTLU,<sup>2</sup> Mehmet Reha CENGİZLİER<sup>1</sup>



### Özet

**Amaç:** Migren tipi baş ağrısı çok sık karşılaşılan bir baş ağrısı tipidir. Migren ile alerjik hastalıkların yaygın olarak beraber görülmesi migren patofizyolojisinde alerjik mekanizmaların rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Bu çalışmada, çocukluk çağında besin allerjilerinin önemli bir kısmından sorumlu olan süt ve yumurta akı allerjilerinin migren ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Daha önce yapılan okul çalışmasında migren tipi baş ağrısı tespit edilen 39 öğrenci ile baş ağrısı tariflemeyen 167 çocuk çalışmaya alındı. Çocukların serum örneklerinden süt ve yumurta akı-spesifik IgE düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** Toplam 4 çocukta süt spesifik IgE pozitif bulunurken 2 çocukta yumurta akı-spesifik IgE pozitif bulundu. Her iki besin spesifik IgE pozitifliği ile migren arasında bir ilişki saptanmadı. Ancak yumurta akı-spesifik IgE düzeyleri migren tipi baş ağrısı olan çocuklarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0.008$ ).

**Sonuç:** Çocukluk çağı migreninde süt ve yumurta allerjilerinin rolü gösterilememiştir. Ancak migren tipi baş ağrısı olan çocuklarda yumurta akı-spesifik IgE değerlerinin yüksekliği migren ile besin allerjilerinin patogenezinde ortak mekanizmaların rol oynadığına işaret edebilir.

Anahtar sözcükler: Besin allerjisi; çocuk; migren; süt allerjisi; yumurta akı allerjisi.

### Summary

**Objectives:** Migraine is a very common headache disorder. Due to the co-occurrence of migraine and allergic disorders, allergic mechanisms have been thought to play a role in migraine pathophysiology. This study aimed to investigate the association between cow's milk allergy and egg-white allergy and migraine-type headache of childhood.

**Methods:** We included 39 children with migraine-type headache and 167 children with no headache who had been evaluated previously in a school screening study program. Egg-white and cow's milk-specific IgE levels were measured for all involved subjects.

**Results:** Specific IgE levels were positive for cow's milk in 4 children and for egg-white in 2 children, respectively. No meaningful relationship was detected between food allergies and migraine. However, specific IgE levels for egg-white were significantly higher in migraineurs ( $p=0.008$ ).

**Conclusion:** Childhood migraine does not appear to be associated with cow's milk or egg-white allergy. However, the elevation of egg-white-specific IgE levels in migraine-type headache may signify the possible presence of shared pathogenetic pathways in the development of migraine and food allergies.

Key words: Food allergy; children; egg-white allergy; migraine; milk allergy.

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Çocuk Allerji Bölümü, <sup>2</sup>Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul  
Departments of <sup>1</sup>Pediatric Allergy, <sup>2</sup>Biochemistry, Yeditepe University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted) 13.09.2009 Düzeltme sonrası kabul tarihi (Accepted after revision) 25.05.2010

**İletişim (Correspondence):** Dr. Hülya Ercan Sarıçoban. Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Çocuk Allerji Bölümü, Devlet yolu, Ankara Cad., No: 102/104, 34752 İstanbul, Turkey.

**Tel:** +90 - 216 - 578 41 01 **e-posta (e-mail):** ercan@yeditepe.edu.tr

## Giriş

Migren çok sık karşılaşılan bir baş ağrısı tipidir. Gün geçtikçe migren patogenezi daha iyi anlaşılmaktadır. Çevresel değişiklikler, diyet, stres, sigara ve egzersiz yapma gibi bir takım faktörlerin migren ataklarını tetiklediği gösterilmiştir.<sup>[1]</sup> Bu faktörlerin için bazı bireylerde migren ataklarını tetikleyip diğerlerinde tetiklemediği bilinmemekte ancak fizyolojik değişikliklere karşı bazı bireylerin genetik bir hassasiyet sergilediği düşünülmektedir. Klinik öykü göz önünde bulundurulduğunda migren patofizyolojisinde alerjik bir mekanizmanın rol oynadığı öne sürülmüştür.<sup>[2,3]</sup>

Diyetin migreni tetikleyen faktörlerden birisi olduğu düşünülmektedir. Ancak diyetin migren ataklarını ortaya çıkardığını destekleyen çalışmaların yanı sıra bunun aksini gösteren çalışmalar da bildirilmiştir. Migren ataklarını tetiklediği düşünülen besinler arasında çikolata, eski peynir, kırmızı şarap, monosodyum glutamat, nitrat ve diğer vazoaaktif aminler yer alır. Migren ile alerji arasında bir ilişki olduğuna dair görüş ve migrenin besin allerjisinin bir semptomu olduğu düşüncesi ise uzun yıllardır tartışılmaktadır. Bazı migren ataklarının açlığa bağlı gelişen hipoglisemi ile tetiklendiği iyi bilinmektedir.

Migren hastalığının astım ve egzema gibi atopik hastalıklarla sık olarak bir arada bulunmasına dair olan gözlemler,<sup>[4,5]</sup> migren hastalığının immün sistem disfonksiyonuna bağlı geliştiğini öne süren araştırmacılar tarafından önemli bir kanıt olarak gösterilmiştir. Öte yandan enfeksiyonların da migrenle olan ilişkisi iyi bilinir. Migren hastaları enfeksiyonun yalnızca migrenlerini tetiklemediğini, aynı zamanda baş ağrılarının şiddetini de artırdığını bildirmişlerdir.<sup>[6]</sup> Migren hastalarında subklinik ve klinik enfeksiyonların sıklığının arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar immün sistemin migreni açığa çıkarmada rol oynadığına dair dolaylı kanıt sağlamışlardır. Bazı hastalarda serum kompleman ve immüno-globulin düzeylerinin migren hastalarında değiştiği gösterilmiştir. Benzer şekilde serum histamin düzeylerinin yanı sıra sitokinlerin ve immün hücrelerinin de değişiklik gösterdiği bildirilmiş ancak tüm bu bulguların ortaya çıkmasında hangi mekanizmaların sorumlu olduğu konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.<sup>[2]</sup>

Çocukluk çağında besin allerjilerinin migren tipi baş ağrısına yol açabilecek nedenler arasında yer alabileceğini düşündük. Bu çalışmada, migren tipi baş ağrısı olan çocuklarda çocukluk çağı besin allerjisinin önemli bir kısmından sorumlu olan süt ve yumurta allerjilerinin rolünü araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Daha önce yaptığımız bir okul çalışmasında sağlıklı ilköğretim okulu öğrencileri arasında migren tipi baş ağrısı sıklığı araştırılmıştır.<sup>[7]</sup> Çalışma İstanbul'da dört farklı ilköğretim okulunda gerçekleştirilmiş, öğrencilere anket formu dağıtılmış ve Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesinden etik kurul onayı aldığımız, velilerinin onam verdiği çocuklardan kan örneği alınmıştır. O çalışmanın bir parçası olarak migren tipi baş ağrısı olan çocuklarda besin allerjisinin rolünü araştırmayı amaçladık.

Daha önce anket formu doldurularak ICHD-II (*International Classification of Headache Disorders-II*) tanı kriterlerine göre<sup>[8]</sup> migren tipi baş ağrısı düşünülen çocukların aileleri telefon ile arandı ve klinik görüşme için Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatri Kliniğine davet edildi. Klinik değerlendirme sonrası migren düşünülen hastalar çalışma için uygun bulundu. Belirlenen çalışma grubundan daha önce alınmış ve -80°C'de dondurularak saklanmış serum örneklerinde, en sık gıda alerji sebebi olan süt spesifik IgE ve yumurta akı spesifik IgE düzeyleri çalışıldı. Toplam 206 öğrencinin (39 migren tipi baş ağrısı olan ve 167 baş ağrısı olmayan çocuk) serum örneği çalışmaya dahil edildi.

## Laboratuvar İncelemesi

Serum kantitatif süt ve yumurta akı spesifik IgE analizleri fluoroenzim immünoassay (FEIA) yöntemi ile çalışan tam otomatize alerji cihazında UniCAP100 (Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Sweden) gerçekleştirildi. Spesifik IgE test ölçüm aralığı 0.35-100 kUA/L arası olup, <0.35 kUA/L olan sonuçlar Klas 0 (negatif); 0.35-0.70 kUA/L arası olan sonuçlar Klas 1 (düşük değer); 0.70-3.5 kUA/L arası olan sonuçlar Klas 2 (hafif pozitif); 3.5-17.5 kUA/L arası olan sonuçlar Klas 3 (pozitif); 17.5-50 kUA/L arası olan sonuçlar Klas 4 (güçlü pozitif); 50-100 kUA/L arası olan sonuçlar Klas 5 (güçlü pozitif) ve >100 kUA/L olan sonuçlar Klas 6 (güçlü pozitif) olarak değerlendirildi.

**Tablo 1.** Migren tipi başağrısı varlığına göre çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri

	Migren var				Migren yok			
	Sayı	Yüzde	Ortalama	Std. hata	Sayı	Yüzde	Ortalama	Std. Hata
<b>Cinsiyet</b>								
Kız	25	64.1			87	%52.1		
Erkek	14	35.9			80	%47.9		
<b>Süt-spesifik IgE sonucu</b>								
Negatif	39	100.0			163	%97.6		
Pozitif*	0	0			4	%2.4		
<b>Yumurta akı-spesifik IgE sonucu</b>								
Negatif	37	97.4			166	%99.4		
Pozitif *	1	2.6			1	%0.6		
<b>Süt-spesifik IgE düzeyi (KuA/L)**</b>			.05	.01			.08	.02
<b>Yumurta akı-spesifik IgE düzeyi (KuA/L) **</b>			.10	.03			.06	.01

Pozitif: \*(>0.035 KuA/L), Std. Hata: Standart Hata. \*\* p>0.05; \*\*\*p=0.008.

### İstatistik Analiz

Niceliksel veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Niteliksel veriler ortalama±standart hata olarak sunuldu. Farkların anlamlılığı Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. P değeri 0.05'ten küçükse anlamlı kabul edildi. Veriler SPSS for Windows 13.0 paket programı ile analiz edildi.

### Bulgular

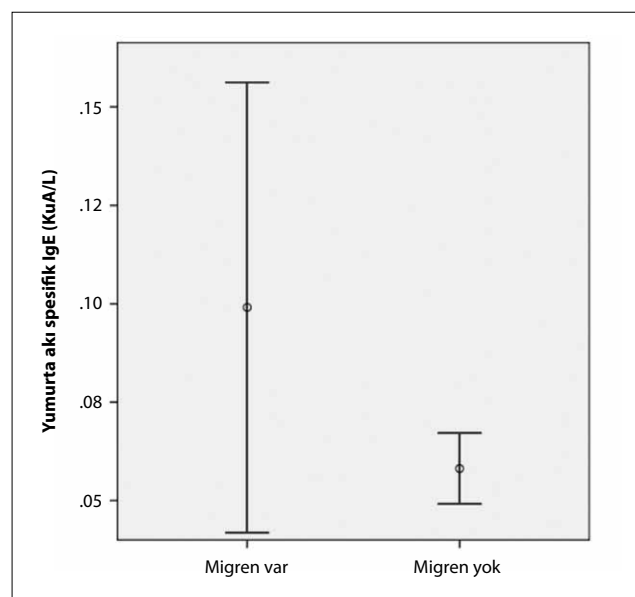
Çalışmaya ortalama yaşları 9.98±2.09 yıl (min: 6 yıl, maks: 15 yıl) olan 206 çocuk (112 kız, 94 erkek) alındı. Çalışmaya alınan çocuklardan 39'unda migren tipi başağrısı varken 167'si başağrısı tariflemiyordu. Migren tipi başağrısı olan çocukların yaş ortalaması 10.17±2.2 yıl (min: 6.58 yıl, maks: 13.91 yıl), kontrol grubunun yaş ortalaması ise 9.62±1.92 yıldır (min: 6 yıl, maks: 15 yıl). Her iki grubun yaş ortalaması anlamlı olarak farklı değildi. Çalışma gruplarının demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Tüm çalışma grubunda 2 çocukta yumurta akı-spesifik IgE düzeyi pozitif bulunurken, 4 çocukta süt-spesifik IgE düzeyi pozitif bulundu. Süt ve yumurta akı-spesifik IgE pozitifliği iki grup arasında anlamlı farklı değildi. Besin spesifik IgE pozitifliği saptanan çocuklar sorgulandığında hiçbir çocukta süt veya yumurta alımına bağlı bir reaksiyon öyküsü yoktu. Tüm çocuklar her iki besini iyi tolere etmekteydi.

Migren tipi başağrısı olan çocuklarla kontrol grubunun süt ve yumurta akı-spesifik IgE düzeyleri kar-

şılaştırıldığında yumurta akı-spesifik IgE düzeyleri migren tipi başağrısı olan çocuklarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.008) (Şekil 1). Süt-spesifik IgE düzeyleri ise gruplar arasında farklı değildi.

### Tartışma

Besin alerjileri cilt, gastrointestinal sistem ve solunum sistemi gibi birçok organı etkileyebileceği gibi jeneralize reaksiyonlara neden olabilir ve hatta ölümcül reaksiyonları ortaya çıkarabilirler. Besin alerjisi sıklığı uygulanan tanı kriterlerine göre ve böl-



**Şekil 1.** Migren tipi başağrısı varlığına göre yumurta spesifik IgE düzeyleri.

gelere göre çok farklı oranlarda bildirilmiştir. Besin provokasyon testleri kullanılarak tanı konulan çalışmalarda besin allerjisi sıklığı %1 dolaylarında bildirilirken, anne-babalardan alınan öyküye dayanarak tanı koyan çalışmalarda bu oran %35'lere ulaşmaktadır.<sup>[9]</sup> Ülkemizden yakın zamanda bildirilen bir çalışmada çift kör plasebo kontrollü besin uyarı testi kullanılmış ve 6-9 yaş grubundaki çocuklarda besin allerjisi sıklığı %0.8 olarak bildirilmiştir.<sup>[10]</sup> Bizim çalışmamızda 6-15 yaş grubundaki 206 çocuk arasından toplam altı çocuğun (%3) serum örneğinde süt veya yumurta spesifik IgE düzeylerinin pozitif olduğu görülmüştür. Besin spesifik IgE pozitifliği ile migren tipi baş ağrısı arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Migren tipi baş ağrısı ciddi, günlük aktiviteyi kısıtlayan, genellikle okul dışında ortaya çıkan bir baş ağrısı tipidir. Migren atağı sıklıkla bulantı, kusma ile başlar ve ağızdan alınan ağrı kesici ilaçlarla engellenmeye çalışılır. Tedavide kullanılan pek çok ilaç migren ataklarının gelişmesinde ve atağın kontrol altına alınmasında tam olarak yeterli olmaz. Bu durumda migren tedavisinde kullanılan ilaçlardan daha çok atağa neden olan etkenin ortadan kaldırılmasının daha etkili olduğu düşünülür. Özellikle diyetle alınan besinlerin atak oluşmasındaki katkısı bilinmektedir. Bu besinlerin diyetten çıkarılması migren tipi baş ağrılarından korunmada önemli bir yere sahiptir. Migren ile besin allerjisi arasında bir ilişki olduğuna dair inanış 30 yıl öncesine dayanmaktadır.<sup>[11]</sup> Sonraki yıllarda mast hücrelerinin migren patofizyolojisinde rol oynadığı öne sürülmüştür.<sup>[12]</sup> O dönemde yapılan çalışmalarda migren hastalarının plazma histamin düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin migren atakları esnasında daha da belirginleştiği bildirilmiştir. Birkaç yıl sonrasında ise migren atopik hastalıklar arasında sınıflandırılmış ve besin allerjisiyle ilişkilendirilmiştir.<sup>[13]</sup>

Yakın zamanda yayınlanan çalışmalarda allerji ve astım ile migren arasında kuvvetli bir ilişki saptandığı bildirilmiş ve migrenli hastalarda plazma histamin düzeylerinin arttığı doğrulanmıştır.<sup>[2]</sup> Low ve ark.<sup>[14]</sup> geniş bir vaka-kontrolü çalışmada 64678 denekte allerji riskinin migrende 1.59 kat, astım ile uyumlu solunum sistemi belirtisi olan bireylerde 1.85 kat ve egzeması olan bireylerde 1.67 kat arttığını gös-

termişlerdir. Bu geniş çalışmanın tartışma bölümünde migren ve atopik hastalıkların arasında ortak bir mekanizma olabileceği sonucuna varılmıştır. Bir başka çalışmada ise 70 aurasız migren hastası çalışmaya alınmış ve üç grupta serum histamin ve total IgE düzeyleri ölçülmüştür.<sup>[15]</sup> En yüksek serum histamin ve total IgE düzeyinin migren ile birlikte allerjisi olan hastalarda olduğu, allerjisi olmayan migren hastalarında da kontrole göre her iki parametrenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar allerji ve migren arasındaki ilişkinin IgE aracılıklı mekanizmalar ve histamin salınımına bağlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Mast hücrelerinin salgıladığı vazodilatör maddelerin migrenin vazodilatör fazında rol oynayabileceği, sitokinlerin ise geç fazdaki meningeal inflamasyonda rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Göz önünde bulundurulması gereken noktalardan birisi IgE yüksekliğinin eşlik etmediği ancak mast hücre aktivasyonunun gözlendiği interstisyel sistit ve iritabl bağırsak sendromu gibi bazı durumlarda migren sıklığının artmış olmasıdır.<sup>[16]</sup> Ayrıca histamin reseptör antagonistleri migren semptomlarını azaltmada etkili bulunmamıştır. Bu bulgular plazma histamin düzeyindeki artış dışında başka mekanizmaların da migren patogeneğinde rol oynadığını düşündürmektedir. Başka bir açıklama ise meningeal mast hücrelerinin yalnızca allerjik olaylarla değil bir takım nöroimmün tetikleyiciler ile de aktive olduğu şeklindedir. Bilindiği üzere mast hücreleri yalnızca allerjik reaksiyonlarda rol oynayan hücreler olmayıp aynı zamanda enflamasyon, otoimmünite, artrit ve diğer enflamatuvar olaylarda da rol oynarlar.<sup>[17-19]</sup> Ayrıca mast hücreleri IgE molekülü ve antijenlerin yanı sıra anafilatoksinler, sitokinler, hormonlar ve nöropeptidler tarafından da uyarılabilirler. Dolayısıyla allerjik kökenli mekanizmalar migren gelişiminde rol oynayan faktörlerden birisi olabilirse de tek başına migren patogeneğini açıklamaya yetmemektedir.

Besin allerjilerinin doğal öyküsü allerjik olan besin çeşidine göre değişiklik gösterir. Süt allerjileri büyük oranda çocukluk çağında kaybolur.<sup>[20,21]</sup> Benzer şekilde yumurta allerjileri de çocukluk çağında kaybolma eğilimindedir.<sup>[22]</sup> Başlangıç spesifik IgE titreleri besin allerjilerinin seyrini belirleyen faktörlerden birisidir ve spesifik IgE titrelerindeki gerileme aller-

jiye karşı tolerans gelişimiyle paralel seyreder. Dolayısıyla çalışma grubumuzun bir kısmında daha küçük yaşlarda besin alerjisi gelişmiş ve çalışma yaşına kadar kaybedilmiş olabilir. Bu durumda spesifik IgE düzeylerinin zaman içerisinde düşmüş olabileceği öngörülebilir. Migren tipi baş ağrısı olan çocukların yumurta akı-spesifik IgE düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu göz önünde bulundurulduğunda migren tipi baş ağrısı olan çocukların bir kısmının erken yaşlarda yumurta alerjisi sergilemiş olduğu düşünülebilir. Migren gelişiminde rol oynayan mekanizmaların, belki de mast hücre aracılıklı olayların temelini daha erken yaşlarda çocukların besin alerjisi olduğu dönemlerde atıldığı ve zaman içerisinde besin alerjisinin kaybolduğu ancak migren tipi baş ağrılarınin sebat ettiği speküle edilebilir. Bir başka açıklama ise migren gelişimini kolaylaştıran ve aynı zamanda besin spesifik IgE üretimini uyaran ortak tetikleyiciler olabilir.

Sonuç olarak, çocukluk çağında besin allerjisinin önemli bir kısmından sorumlu olan süt ve yumurta alerjisi migren tipi baş ağrısı ile ilişkili görülmektedir. Ancak yumurta akı-spesifik IgE düzeyleri kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Daha geniş ve iyi planlanmış kohort çalışmaları erken çocukluk döneminden itibaren her iki durumun gelişmesinde rol oynayan patogenetik mekanizmaların aydınlatılmasına ve bu hastalıkların gelişmesini engelleyebilecek stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

### Teşekkür

Türkiye Allerji, Astma ve İmmünoloji Tedavi ve Araştırma Vakfı'na (TAİTAV) desteklerinden dolayı teşekkür ederiz.

### Kaynaklar

1. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology* 1994;44(6 Suppl 4):S17-23.
2. Kemper RH, Meijler WJ, Korf J, Ter Horst GJ. Migraine and function of the immune system: a meta-analysis of clinical literature published between 1966 and 1999. *Cephalalgia* 2001;21(5):549-57.
3. Munno I, Centonze V, Marinaro M, Bassi A, Lacedra G, Causa-

- rano V, et al. Cytokines and migraine: increase of IL-5 and IL-4 plasma levels. *Headache* 1998;38(6):465-7.
4. Mortimer MJ, Kay J, Gawkrödger DJ, Jaron A, Barker DC. The prevalence of headache and migraine in atopic children: an epidemiological study in general practice. *Headache* 1993;33(8):427-31.
5. Terwindt GM, Ferrari MD, Tijhuis M, Groenen SM, Picavet HS, Launer LJ. The impact of migraine on quality of life in the general population: the GEM study. *Neurology* 2000;55(5):624-9.
6. Chabriat H, Danchot J, Michel P, Joire JE, Henry P. Precipitating factors of headache. A prospective study in a national control-matched survey in migraineurs and nonmigraineurs. *Headache* 1999;39(5):335-8.
7. Ozen A, Berber M, Karatepe HO, Ercan H, Multlu N, Bakar F, et al. Helicobacter Pylori Infection in School Children and relationship with Nutritional Antropometric Indices. *Acta Paediatrica* 2008;97:52-2.
8. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd ed. *Cephalalgia* 2004;24:9-160.
9. Keil T. Epidemiology of food allergy: what's new? A critical appraisal of recent population-based studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7(3):259-63.
10. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Aksoy A, Baki A, Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. *Clin Exp Allergy* 2009;39(7):1027-35.
11. Grant EC. Food allergies and migraine. *Lancet* 1979;1(8123):966-9.
12. Theoharides TC. Mast cells and migraines. *Perspect Biol Med* 1983;26(4):672-5.
13. Nelson HS. The Bela Schick lecture for 1985. The atopic diseases. *Ann Allergy* 1985;55(3):441-7.
14. Low NC, Merikangas KR. The comorbidity of migraine. *CNS Spectr* 2003;8(6):433-4, 437-44.
15. Gazerani P, Pourpak Z, Ahmadiani A, Hemmati A, Kazemnejad A. A correlation between migraine, histamine and immunoglobulin e. *Scand J Immunol* 2003;57(3):286-90.
16. Theoharides TC, Donelan J, Kandere-Grzybowska K, Konstantinidou A. The role of mast cells in migraine pathophysiology. *Brain Res Brain Res Rev* 2005;49(1):65-76.
17. Theoharides TC. The mast cell: a neuroimmunoendocrine master player. *Int J Tissue React* 1996;18(1):1-21.
18. Puxeddu I, Piliponsky AM, Bachelet I, Levi-Schaffer F. Mast cells in allergy and beyond. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35(12):1601-7.
19. Woolley DE. The mast cell in inflammatory arthritis. *N Engl J Med* 2003;348(17):1709-11.
20. 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.
21. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(5):1172-7.
22. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(6):1413-7.