



BESİN ALLERJİSİ

Özer ARICAN¹, Oya Yeşim HACIMUSTAFAOĞLU²

Besin allerjisinin prevalansı tam bilinmemektedir. Yapılan kitle taramalarında her üç kişiden biri besin allerjisi olduğunu ya da aile üyelerinden birinin besin allerjisi nedeniyle diyetlerinde değişiklik yapmak durumunda kaldıklarını ifade etmektedir. Buna karşın çocukların sadece %3-14'ünde besin allerjisi klinik olarak ispatlanabilmiştir. Yetişkinlerde ise besin allerjisi prevalansı, toplam popülasyonun %1'ine kadar düşer. Klinik olarak ispatlanmış veriler ile halkın problemi algılayışı arasındaki bu farklılık, besin intoleransının da aynı tabloya dahil edilmesinden kaynaklanıyor olabilir¹⁻⁵.

TARİHÇE

İlk kez 2000 yıl kadar önce Hipokrat tarafından tanımlanmıştır¹. İnek sütü allerjisi ilk 1901'de, yumurta allerjisi ise 1912'de bildirilmiştir⁶. Praunitz ve Küstner tarafından 1921 yılında allerjinin bir serum komponenti tarafından pasif transfer edilebileceğinin gösterilmesi, bu konuda bir dönüm noktası olmuştur¹. Plasebo kontrollü provakasyon testleri ilk olarak 1950'de Loveles tarafından besin reaksiyonlarını doğrulama amacıyla yapılmıştır⁷. Aynı amaçla May, 1974 yılında çift kör plasebo kontrollü besin provakasyon testini kullanmıştır⁸.

TANIM

Besinlerin ya da besinlerle alınabilecek başka etkenlerin, immünolojik ya da immünolojik olmayan mekanizmalarla oluşturabileceği her tür reaksiyon, besin reaksiyonları olarak kabul edilir¹⁻³. Besin reaksiyonları; besin allerjisi ve besin intoleransı olmak üzere iki ayrı grupta incelenebilir (Tablo I).

Tablo I. Besin reaksiyonlarının sınıflandırılması

Besin hipersensitivitesi (İmmün)	Besin intoleransı (Non-immün)
1. Ig E aracılı	1. Toksik
2. Non-IgE aracılı	2. Farmakolojik
• Tip II Reaksiyonları	3. Enzimatik
• Tip III Reaksiyonları	4. Psikolojik
• Tip IV Reaksiyonları	

BESİN ALLERJİSİ

Besin allerjileri, immünolojik mekanizmalar tarafından tetiklenen, patogeneğinde IgE ve non-IgE olmak üzere iki farklı reaksiyonun aracılık ettiği, besine ya da besin katkı maddelerine karşı gelişen anormal bir yanıtır^{1-3,6,9}.

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Cildiye Kliniği,
²Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Cildiye Kliniği

Besinlerdeki toksik maddeler (histamin, bakteri toksinleri), konağın metabolik hastalığı ya da idiosenkrazi cevabı bu reaksiyonlarda etkilidir^{1,2,7}.

İngiltere'de çocuk ve yetişkinler üzerinde yapılan randomize bir çalışmada, tüm besinlere ait istenmeyen reaksiyonların oranı %20 iken, çift kör plasebo kontrollü yüklem testi ile oran %2'ye kadar düşmüştür. Bu çalışmada en yaygın semptom artralji, GIS yakınmaları, baş ağrısı gibi subjektif semptomlar olup, klasik IgE aracılı reaksiyona nadiren rastlanmıştır. Bu reaksiyonların da %1'i astım, %2'si ürtiker iken çocuklar yüklem testine daha yüksek oranda pozitif yanıt vermişlerdir¹⁰. Bock ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif bir çalışmada, çocuklarda çoğunluğunda geçici %8 oranında besin reaksiyonları saptanmış, ancak bu reaksiyonlar üç yaşında %4-6'ya gerilerken, 10 yaşında daha da düşerek %1-2 oranlarında bulunmuştur¹¹. En yaygın allerjiye yol açan besinler çikolata, süt, yumurta, domates, portakal, mısır, buğday unu, yarfıstığıdır^{12,13}.

Besin allerjisi denince ilk bakışta besinlerin vücuda girdiği yol olan gastrointestinal sistem allerjisi akla gelmektedir. Gastrointestinal allerji denildiği zaman, gastrointestinal kanalın bir şok organ olarak IgE tipi antikorlar aracılığıyla duyarlanması anlatılmaktadır. Başta besinler olmak üzere inhalanlar, polenler, küfler ve ilaçlar etyopatogeneizde rol oynayabilir. Besin allerjisi; alınan besinler ve onların tatlandırılması, renklendirilmesi, korunması için eklenen katkı maddeleriyle oluşur. Belirtileri sadece gastrointestinal sistemde değil, solunum sistemi ve deride de görülür¹⁴.

Gastrointestinal sistem, yabancı antijenleri bloke ederek onların dolaşıma girmesini engelleyecek, immünolojik ve non-immünolojik komponentlere sahiptir (Tablo II).

Tablo II. Besin antijenlerine karşı gastrointestinal bariyerler¹

İmmünolojik faktörler	Non-immünolojik faktörler
1. Sindirilmiş antijenlerin geçişinin engellenmesi	1. Sindirilmiş antijenlerin parçalanması
• Barsak lümenindeki antijen spesifik serbest IgA	• Mide asidi ve pepsinler
2. Gastrointestinal bariyerleri geçen antijenlerin temizlenmesi	• Pankreas enzimleri
• Serum antijen-spesifik IgA ve IgG	• İntestinal enzimler
• Retikuloendotelial sistem	• İntestinal epitel hücre enzim aktivitesi
	2. Sindirilmiş antijenlerin girişinin engellenmesi
	• İntestinal mukus tabakası
	• İntestinal mikrovillus membran yapısı
	• İntestinal peristaltizm

Antijen sunan hücreler, retikuloendotelial sistemde bulunurlar ve oral tolerans gelişiminde rol oynarlar. RES'i aktive eden faktörler, bu hücrelerin aktivasyonunu



artırarak, CD8(+) hücre oluşumunu engelleyerek oral tolerans gelişimini azaltırlar¹⁵. Küçük süt çocuklarında besinlere karşı ileri derecede hassasiyetin nedeni, alınan protein miktarının fazlalığına, barsaktaki salgısal IgA düzeyinin düşük olmasına ve Barsak İlişkili Lenfoid Doku (GALT)'nin olgunlaşmasının tamamlanmamasına bağlıdır. Genetik olarak eğilimli süt çocuklarında besin antijenleri, fazla miktarda IgE salgılanmasına ve anormal immün cevap oluşumuna yol açabilirler^{16,17}.

Pek çok prospektif çalışmada yalnızca anne sütü ile beslenmenin oral tolerans gelişimini kolaylaştırdığı, besin allerjilerini ve atopik dermatiti önlediği gösterilmiştir^{18,19}. Anne sütü alan çocuk, yabancı proteinlere daha az maruz kalır. Anne sütündeki salgısal IgA, yabancı protein ve patojenlere karşı pasif koruma sağlar. Ayrıca içeriğinde bulunan solubl faktörler, gastrointestinal bariyerin ve çocuğun immün cevabını daha erken mature ederler²⁰.

Duyarlanmış kişilerde oral toleransın gelişiminin durması, alınan besinlere karşı çeşitli tiplerde aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gelişimine yol açmaktadır. Besinlerin alınışından sonra ortaya çıkan allerjik reaksiyonlar, 4 tip aşırı duyarlılık reaksiyonunu da içerebilmektedir²¹:

1. IgE aracılı besin reaksiyonları (Tip I reaksiyon)
2. IgE aracılı olmayan besin reaksiyonları
 - a. Tip II sitotoksik reaksiyonlar
 - b. Tip III immün kompleks reaksiyonları
 - c. Tip IV geç aşırı duyarlılık reaksiyonları
3. Mekanizması bilinmeyen (migren, epilepsi)

1. IgE aracılı besin reaksiyonları:

Besinlere karşı gelişen allerjik reaksiyonların en kapsamlı ve en iyi incelenmiş olanıdır. Oral toleransın gelişiminin durması aşırı miktarda besin spesifik IgE yapımı ile sonuçlanmaktadır. Bu antikolar, mast hücreleri ve bazofillerin üzerindeki yüksek afiniteli FcI reseptörleri ve eozinofil, lenfosit, makrofaj, monosit ve trombositler üzerindeki düşük afiniteli FcII reseptörleri ile bağlanarak bir takım medyatörlerin salgılanması sonucu çeşitli allerjik reaksiyonların gelişmesine neden olurlar¹⁴. Bu tür reaksiyonlarda sorumlu temel immünglobulin, IgE olmakla birlikte IgG'nin alt grubu olan IgG4'ün de insanlarda erken aşırı duyarlılık reaksiyonlarında rol oynadığı ileri sürülmüştür^{22,23}.

Besin allerjenleri mukozal bariyeri aşmış mast hücreleri ve bazofillere bağlı IgE antikolarına ulaştıklarında histamin, prostaglandin ve lökotrien gibi medyatörler salgılatarak vasodilatasyon, düz kas kontraksiyonu ve mukus sekresyonu gibi erken aşırı duyarlılık reaksiyonu semptomları meydana getirirler²³. Aktif mast hücreleri aynı zamanda IgE aracılı geç cevapta etkili olan sitokinleri (IL, PAF) salgılar ve 4-8 saatte primer olarak PNL

eozinofiller hedef organı infiltre ederler. Bu infiltre hücreler aktif durumdadırlar ve PAF, peroksidazlar, eozinofil major bazik protein (EMBP) ve eozinofil katyonik protein (ECP) olmak üzere değişik medyatörleri salgırlar. Sonraki 24-48 saatte lenfosit ve monosit infiltrasyonu ile kronik cevap oluşur²⁴.

Besin allerjilerinin tekrarlayan alımları ile mononükleer hücreler, "histamin releasing factor" (HRF) salgılamak üzere uyarılırlar. HRF, bazofil ve muhtemelen mast hücre yüzeyindeki IgE ile reaksiyona girebilen bir sitokindir ve bunların medyatör salgılamasını artırır. HRF'nin aktive mononükleer hücreler tarafından spontan oluşturulmasının, astma ve atopik dermatitli hastalarda deri iritabilitesinin artışı ile ilgili olduğu gösterilmiştir^{1,2}. Spesifik IgE cevabının oluşmasında genetik faktörler²⁵ ve yaşın önemli rolü vardır²⁶.

2. IgE aracılı olmayan besin reaksiyonları:

a. Tip II sitotoksik reaksiyonlar: Besinlere bağlı allerjik reaksiyonlarda Tip II hipersensitivitenin anlamlı bir rol oynadığını gösteren rapor sayısı azdır. Bu raporlarda, süt içimine sekonder olarak antikora bağımlı bir trombositopeni geliştiği bildirilmiştir^{1,2,25}.

b. Tip III immün kompleks reaksiyonları: Bu tip hipersensivite, serumlarında yüksek düzeyde besinsel antijen ve ona karşı oluşmuş antikor kompleksinin bulunduğu hastalarda gösterilmiştir^{1,6}. Besinsel antijen-antikor kompleksleri daha az miktarlarda normal kişilerde de bulunabilir²⁷.

c. Tip IV geç aşırı duyarlılık reaksiyonları: Klinik belirtiler, şüpheli besini aldıktan birkaç saat sonra başlar. Sorumlu besinin alınmasıyla, allerjik bireylerde besin allerjenlerine karşı lenfosit proliferasyonunun arttığı gösterilmiştir²⁷.

BESİN İNTOLERANSI

İmmünolojik olmayan mekanizmalarla oluşan besin reaksiyonları olup, gerçek besin allerjileriyle sıklıkla karışır^{4,12}. Besin intoleransı çeşitli nedenlerle oluşabilmektedir.

1. Toksik etkiler: Besinlerde doğal olarak bulunan veya bulaşma yoluyla besinlere karışan toksinlerin etkisiyle oluşmaktadır. Bazı patates türleri ve barbunya fasulyesinde bulunan glukoalkoloidler, bu besinlerin çiğ yenmesiyle gastrointestinal semptomlar oluşturabilmektedir²⁸. İstakoz, karides, midye, yumurta akı ve çilek gibi bir takım besin maddeleri mast hücrelerinden direkt histamin salınımı ile klinik belirtiler oluşturabilirler¹⁴. Ayrıca histamini doğal olarak içeren peynir, bazı şarap ve balık türleri (özellikle tuna ve uskumru) de allerjik reaksiyonlara benzer klinik



tablo oluşturabilirler⁴. Besinlerin depolanması ve işleme tabi tutulması sırasında oluşan deoksiketon artıkları da histamin açığa çıkararak besin intoleransına neden olabilirler¹⁴.

2. Farmakolojik etkiler: Besinlerde bulunan farmakolojik maddelerin etkisiyle oluşmaktadır. Örneğin besinlere renk ve lezzet veren ya da mikroorganizmaların üremelerini engellemek amacıyla eklenen katkı maddeleri besin intoleransına yol açabilmektedir. Bu maddelerin başında tartrazin, monosodyumglutamat ve sülfidler gelir. Özellikle tartrazin ürtiker oluşturabilmektedir⁴. Ayrıca et ürünlerinde antioksidan ve bakterisid olarak kullanılan sodyum nitrit gastroenterit ve ürtikere neden olmaktadır²⁸.

3. Enzim eksiklikleri: Enzim eksikliği bulunan kişilerde, bazı besinlere karşı reaksiyon oluşmaktadır.

a. Aldehiddehidrogenaz eksikliği; alkol intoleransına (bulantı, kusma, taşikardi),

b. Glikoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği; baklagil intoleransına (hemolitik anemi),

c. Aldolaz eksikliği; fruktoz intoleransına (karaciğer hasarı),

d. Laktaz eksikliği; süt intoleransına (malabsorpsiyon, diyare) neden olmaktadır.

4. Psikojenik etkiler: Hastanın bir dizi besinden kuruntu halinde nefret etmesi ve kaçınması, ilgili besinin alınması halinde kusma şeklinde reaksiyon vermesidir²⁸.

Besin reaksiyonlarını arttırıcı faktörler:

- 1. Egzersiz:** Besin alındıktan sonra 2-4 saat içinde egzersiz yapılması halinde ortaya çıkar.
- 2. Güneş ışığı:** Maydanoz, kereviz, incir, baklagiller gibi bazı besinlerde doğal olarak bulunan psöralenlerin alınmasıyla fotoallerjik reaksiyonlar oluşabilir.
- 3. Emosyonel faktörler:** Nadiren besin reaksiyonlarını güçlendirebilirler²⁸.

Besin antijenleri: Besin antijenleri primer olarak glikoprotein yapıdadır ve molekül ağırlıkları 10-60 kD arasında değişmektedir. Her besin çok sayıda glikoprotein içermekte olup, majör allerjenik besin proteinleri olarak sütte kazein, -laktoglobulin, -laktalbumin; yumurta akında ovalbumin, ovotransferrin, ovomukoid; buğday, arpa ve yulafta gluten örnek gösterilebilir^{1,28}.

KLİNİK BELİRTİLER

Besin allerjileri hedef organa göre bir dizi semptom ve sendrom oluşturmaktadır. Sistemlere göre belirti ve bulgular tablo III'te özetlenmiştir^{1,28}.

Tablo III. Besin allerjilerinin sistem ve organlar üzerindeki etkileri

Hedef organ	IgE	Non-IgE
Deri	<ul style="list-style-type: none"> • Ürtiker/anjiodem • Atopik dermatit • Oral alerji sendromu 	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis herpetiformis • Kontakt dermatit
Solunum Sistemi	<ul style="list-style-type: none"> • Rinokonjunktivit • Astım 	<ul style="list-style-type: none"> • Heiner sendromu
Sindirim Sistemi	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal anaflaksi (kusma, diare, abdominal kolik) • İnfantil kolik • Proktokolit sendromu • Allerjik eozinofilik gastroenterit • İnfantil gastroözefageal reflü 	<ul style="list-style-type: none"> • Çölyak hastalığı • Enterokolit sendromu • Allerjik eozinofilik gastroenterit
Dolaşım Sistemi	<ul style="list-style-type: none"> • Sistemik anaflaksi (kollaps) 	
Diğer (Santral sinir sistemi, hematolojik ve üriner sistem belirtileri)		

Besinlerin rol oynadığı allerjik deri belirtileri:

Akut ürtiker/angiödem: Besinlere bağlı sistemik anfilaksinin erken belirtisi olabilmektedir ve ani başlayan besin reaksiyonlarının en yaygın belirtisidir²⁸. Genellikle reaksiyonlar bir kaç dakika içinde, bazen besinin sindirilmesinden saatler sonra ortaya çıkabilir. Bu durum, besinin yavaş absorpsiyonu ya da metabolizması yahut IgG ilişkili mekanizma sonucudur. Nadiren besine bağlı allerjik reaksiyon, egzersiz takiben besinin alınmasıyla oluşabilir ve ürtikeri başlatabilir. Bildirilen gıdalar arasında tahıl ürünleri, fındık, kabuklu deniz ürünleri, balık, süt, yer fıstığı, fasulye, patates, maydanoz, kereviz, havuç, baharatlar, muz, elma ve portakal sayılabilir. Bunlar genellikle IgE'ye bağlı mekanizma ile ürtikere yol açarken diğer mekanizmalar da rol oynayabilir²⁹.

Kronik ürtiker: Muhtemel sebebi olarak besin allerjileri sıklıkla suçlanırsa da yapılan çalışmalarda suçlu besinlerin oranı %3.5'tan azdır²⁹. Yaptığımız bir klinik çalışmada kronik ürtikerli 30 hastanın 9'unda "prick test" ile en az bir gıda maddesine karşı allerji saptanmış olup en sık rastlanan gıda maddeleri olarak da yumurta sarısı ve beyazı, yer fıstığı, fındık, buğday ve süt bulunmuştur³⁰. Kronik ürtikerli 226 çocuğu kapsayan bir çalışmada olguların ancak %4'ünde çift kör plasebo kontrollü provakasyon testleriyle besin allerjisi kanıtlanabilmiştir³¹. Yine kronik ürtikerli erişkinler üzerinde yapılan benzer bir çalışmada kanıtlanabilen besin allerjisi oranı %2'dir³². Ancak genel popülasyonda ürtikeri içeren klinik ters reaksiyonlar, çift kör plasebo kontrollü provakasyon testleri ile saptandıktan çok daha yüksektir²⁹.

Atopik dermatit: Olguların önemli bir kısmında besin allerjisinin etyopatogenezdeki rolü kanıtlanmıştır. En sık



suçlanan gıdalar sırasıyla yumurta, süt, deniz ürünleri, fıstık ve soya olup, atopik dermatitli çocukların %20-40'ında besinlerin patolojik rolü olduğuna inanılmaktadır²⁸. Kendi çalışmamızda bu oran 30 atopik dermatitli hastada %53.33 olarak saptanmıştır³⁰.

Papüler ürtiker: Etyolojisinde besinler suçlanmakla birlikte bu konuda yapılmış yeterli klinik çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda 30 papüler ürtikerli hastanın sadece 4'ünde en az bir gıda maddesine karşı (en sık yumurta, kakao, buğday olmak üzere) "prick test" pozitifliği bulunmuştur³⁰.

Oral allerji sendromu: Temas ürtikerinin değişik bir formudur. Özellikle orofarenksi tutmakta olup sıklıkla polen ve besinlerle çapraz reaksiyon veren mevsimsel allerjik rinitli hastalarda taze meyve ve sebzelerin çiğ yenmesiyle oluşmaktadır. Ani başlayan ağız içi kaşıntısı, dil, dudaklar ve damağın angiodemi ile karakterizedir²⁸.

BESİN ALLERJİLERİNDE TANI

Besin allerjilerinde tanı, besinlerin çeşitli reaksiyonlara yol açabilmeleri ve karmaşık yapıya sahip olmaları nedeniyle zordur. Pek çok hastalıkta olduğu gibi besin reaksiyonlarına yönelik tanı işlemi de anamnez ve fizik muayene ile başlamalı, yardımcı laboratuvar tetkikleri ile desteklenmelidir.

Besin reaksiyonlarının tanısında kullanılan başlıca yöntemler:

1. Anamnez: Besinlere ait bir allerjik reaksiyon düşünüldüğünde, iyi ve dikkatli alınmış bir anamnez esastır. Anamnez alırken şu konulara açıklık getirilmeye çalışılmalıdır:

- Şüpheli besin veya besinler nelerdir?
- Şüpheli besinin miktarı nedir?
- Besinin alınması ile semptomların oluşması arasında geçen zaman nedir?
- En son reaksiyon ne zaman görülmüştür?
- Reaksiyonun tekrarlama sıklığı nedir?
- Diğer arttırıcı (Egzersiz vb.) faktörler var mıdır?

Bu ayrıntılı anamnez verileri ve klinik bulguların ışığı altında; hasta için en ucuz, en kolay fakat en spesifik test seçilerek allerjiden sorumlu besin saptanmalıdır^{28,33}.

2. Diyet eliminasyonu: Diyet eliminasyonu, istenmeyen besin reaksiyonlarının hem tanısında hem de tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır^{1,2,9}. Anamnez sonucu bazı besinler şüpheli olarak kabul edilirse, bu besinler ve bunlarla ilgili olan ürünler elimine edilmelidir. Bu diyetlerin başarısı, allerjenin doğru olarak belirlenmesine ve diyetten, sorumlu allerjeni içeren tüm besinlerin elimine edilmesine bağlıdır.

Provakasyon testlerinin uygulanmasından önce eliminasyon diyetleri önerildiği halde, tek başına eliminasyon diyeti, özellikle atopik dermatit ve astma gibi kronik hastalıklarda nadiren diagnostiktir¹. Diyet eliminasyonu sırasında çocuklarda hassasiyet gösterilmesi gereken bazı noktalar vardır. Bunlar:

- Çıkarılan besinin yerine en uygun bir diğerinin konulması,
- Çocuğun büyüme ve gelişmesini etkilememek,
- Anemi, hipoproteinemi, vitamin ve mineral eksikliğine yol açmamak,
- Psikolojik bozukluğu önlemeye çalışmak,
- Anaflaksiye yol açan besinleri sürekli elimine etmek^{2,9,26}.

3. Deri testleri (prick, scratch, intradermal, saft)

4. Total ve spesifik IgE ölçümü (RAST)

5. Çift kör plasebo kontrollü besin provakasyon testi:

Besin allerjisi tanısında altın standart kabul edilmektedir^{1,2,4}. Bu yöntem, birçok araştırmacı tarafından besinlere bağlı çeşitli yakınmaları incelemek için hem çocuklarda hem de erişkinlerde başarı ile kullanılmıştır^{34,35}.

Yükleme testlerinden önce şüphelenilen bir besin varsa 15 gün diyetten elimine edilir. Belirti kaybolursa deri testleri, RAST ve/veya direkt olarak provakasyon testleri uygulanır. Şüphelenilen belli bir besin yoksa en allerjik besinler (süt, yumurta, yer fıstığı, çilek, domates, deniz ürünleri v.s) kesilir. Test uygulandıktan sonraki gözlem süresi IgE aracılığı ile gelişen reaksiyonlar için yaklaşık iki saattir^{1,2}.

6. Lenfosit proliferasyon testi

7. Bazofil histamin salınım testi: Buna göre IgE'ye bağlı bir reaksiyon düşünüüyorsa selektif deri testleri, bunun mümkün olmadığı durumlarda ise (dermografizm, yaygın ekzema) serumda spesifik IgE araştırılmalıdır. Pozitif sonuçlar eliminasyon diyeti ile desteklenmelidir. Eğer bunlardan sonuç alınmıyor ya da non-IgE reaksiyonu yahut intolerans düşünüüyorsa besinlerle provakasyon testi uygulanmalı ve pozitif sonuçlar eliminasyon diyeti ile kanıtlanmalıdır^{28,33}.

TEDAVİ

Besin allerjisinde problem tanıyı koymaktır. Tanı konulup sorumlu besin bulunduktan sonra tek tedavisi diyetten o besini çıkarmaktır^{33,36}.



KAYNAKLAR

1. Sampson H. Adverse reactions to food. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF (eds). *Allergy: Principles and practice*. Washington, CV Mosby, 1994: 1661-86.
2. Hofman KM, Sampson H. Adverse reactions to foods. In: Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW (eds). *Allergy, Asthma and Immunology from infancy to adulthood*, 4th Ed. Philadelphia, 1996: 665-86.
3. Çokuğraş H, Akçakaya N. Besin allerjileri. *Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Dergisi*, 1991; 2: 203-13.
4. Oberitter H. Food allergies. *Zentralbl Hyg Umweltmed* 1991; 191: 316-26.
5. Sloan AF, Povers ME. Aprospective on papular perceptions of adverse reactions to food. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 127-33.
6. Businco L, Benincori N, Cantani A. Epidemiology, incidence and clinical aspects of food allergy. *Ann Allergy* 1984; 53: 615-21.
7. Lovelees MH. Milk allergy: A survey of its incidence; experiments with a masked ingestion test. *J Allergy* 1950; 21: 489-99.
8. May CD. Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to food in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58: 500-15.
9. Bousquet J, Metcalfe D, Warner J. Food allergy position paper of the codex alimentarius. *Allergy Clin Immun Int* 1997; 9: 10-21.
10. Young E, Stoneham MP, Petrukevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerans. *Lancet* 1994; 343: 1127-30.
11. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reaction to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987; 79: 683-8.
12. Eigenmann PA, Sampson HA. Adverse reaction to foods. In: Kaplan AP (ed). *Allergy*, 2nd ed. USA, WB Saunders Co, 1997: 543.
13. McNamara SH. FDA regulation of ingredients in dietary supplements after passage of the Dietary Supplement Health and Education Act of 1994: An update. *Food Drug Law J* 1996; 51: 313-8.
14. Yakacaklı S, Öneş Ü, Akçakaya N, Ezer G. Çocuklarda besin allerjileri. I. Allerjik Hastalıklar Simpozyumu, Ankara, 2-4 Haziran 1983: 30-8.
15. Mowat AM. The regulation of immune responses to dietary protein antigens. *Immunol Today* 1987; 8: 93-8.
16. Soothill JF, Stokes CR, Turner MW, Norman AP, Taylor B. Predisposing factors and the development of reaginic allergy in infancy. *Clin Allergy* 1976; 6: 305-19.
17. Taylor B, Norman AP, Orgel HA, Stokes CR, Turner MW, Soothill JF. Transient IgA deficiency and pathogenesis of infantile atopy. *Lancet* 1973; 2: 111-3.
18. Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N, Bjorksten B, Kjellman NI. Effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation upon allergic manifestation in infants. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 27-32.
19. Zeiger RS, Heler S, Mellon M.H., Forsythe AB, O'Connor RD, Hamburger RN, Schatz M. Effect of combined maternal and infant food allergen avoidance on development or atopy in early infancy: A randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 72-89.
20. Pittard WB, Bill K. Differentiation of cord blood lymphocytes into IgA producing cells in response to breast milk stimulatory factor. *Clin Immunol Immunopathol* 1979; 13: 430-4.
21. Başpınar İ. Altı yaşın altındaki çocuklarda besin allerjisi ve ev tozu akar allerjilerinin astma etyolojisindeki yerinin araştırılması (Uzmanlık Tezi). Edirne, 1998.
22. Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind placebo controlled food challenges. *J Pediatr* 1990; 117: 561-7.
23. Lemanske RF, Kaliner MA. Late phase allergic reactions. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF (eds). *Allergy: Principles and practice*, 3rd ed. St. Louis, CV Mosby, 1988: 224-46.
24. Sampson HA. The role of food allergy and mediator release in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 635-45.
25. Caffrey EA, Sladen GE, Isaacs PE, Clark KG. Thrombocytopenia caused by cow's milk. *Lancet* 1981; 2: 316.
26. Patrick MK, Gall DG. Protein intolerance and immunocyte and enterocyte interaction. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 17-34.
27. Paganelli R, Matricardi PM, Aitui F. Interactions food antigens, antibodies and antigen-antibody complexes in health and disease. *Clin Rev Allergy* 1984; 2: 69-74.
28. Harmanyeri Y, Doğan B. Besin allerjileri. *Dermatolojide Gelişmeler-4, Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği, İstanbul*, 1995: 45-56.
29. Black AK, Champion RH. Urticaria. In: Rook A, Wilkinson DS, Champion RH, Burton JG, Ebling FJG (eds). *Textbook of Dermatology*, Vol: III, 6th ed. Oxford, Blackwell Scientific Publication, 1998: 2113-39.
30. Arıcan Ö, Hacımustafaoğlu OY, Balaban D, Karaoğlu A, Ersoy L. Besin Allerjisi Sıklığının Kronik Ürtiker, Papüler Ürtiker ve Atopik Dermatitte Prick Test ve Serum IgE Düzeyleri ile Araştırılması. *T Klin Dermatoloji* 2002; 12: 16-23.
31. Volanakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Am Allergy* 1992; 69: 61-5.
32. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angioedema: a review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969; 81: 558-97.
33. Altınbaş DU. Çocuklarda besin allerjisi ve tanısal yaklaşımlar. *T Klin Allerji-Astım* 1999; 3: 13-8.
34. Leiferman KM, Ackerman SJ, Sampson HA, Haugen HS, Venencie PY, Gleich GJ. Dermal deposition of eosinophil-granule major basic protein in atopic dermatitis. Comparison with onchocerciasis. *N Engl J Med* 1985; 313: 282-5.
35. Ziegler EE, Fomon SJ, Nelson SE, Rebouche CJ, Edwards BB, Rogers RR, Lehman LJ. Cow milk feeding in infancy: further observations on blood loss from the gastrointestinal tract. *J Pediatr* 1990; 116: 11-8.
36. Bock SA, Atkins FM. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 900-4.