

## Current Treatment Methods for Food Allergies

Ümüþ ÖZBEY, Ayþe Özfer ÖZÇELİK

Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health, Ankara University, Ankara, TURKEY

### ABSTRACT

Food allergies, called IgE-induced hyper-reactivity to nutrients, are a life-threatening and increasingly common health problem. Although the treatment methods are updated, the most basic and effective treatment method is to eliminate the allergen food from the diet. Elimination diets are based on the exclusion of possible allergen nutrients from the diet in cases where certain allergen food or allergen is unknown. Continuity of these diets can be highly effective in reducing allergy symptoms. However, when the foods or nutrients that are eliminated are considered to be insufficient in the body, the continuity of these diets can cause various health problems. Therefore, new treatment methods are being developed to increase consumption tolerance of allergen foods. These current methods, called oral immunotherapy (OIT), sublingual immunotherapy (SLIT) and OIT with intensely heated or baked products, aim to provide insensitivity to allergen over time in individuals with food allergy. Through these therapies, tolerance to allergen food can be achieved over time and consumption of allergen food can be increased. In this review, it is aimed to explain the effectiveness of these current treatment methods.

**Key words:** Allergy, Nutrition, Treatment

## Besin Alerjilerine Yönelik Güncel Tedavi Yöntemleri

### ÖZET

Besin öğelerine karşı IgE kaynaklı hiper-reaktivite olarak adlandırılan besin alerjileri yaşamı tehdit eden ve görülme sıklığı giderek artan bir sağlık sorunudur. Tedavi yöntemleri güncellenmekle birlikte bilinen en temel ve etkin tedavi yöntemi alerjen besinin diyetten elimine edilmesidir. Eliminasyon diyetleri belli alerjen besinin veya alerjenin neye olduğunun bilinmediği durumlarda muhtemel alerjen besinlerin diyetten çıkarılması esasına dayanmaktadır. Bu diyetlerin devamlılığı alerji semptomlarının azalmasında yüksek oranda etkinlik gösterebilmektedir. Ancak elimine edilen besin veya besin öğelerinin zamanla vücuttaki yetersizliği düşünüldüğünde bu diyetlerin devamlılığı çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Bu nedenle alerjen besinlerin tüketim toleransını arttırmaya yönelik yeni tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. Oral immünoterapi (OIT), sublingual immünoterapi (SLIT) ve yoğun ısıtılmış veya fırınlanmış ürünlerle OIT olarak adlandırılan bu güncel yöntemler besin alerjisi olan bireylerde zamanla alerjene karşı duyarlılık sağlamayı amaçlamaktadır. Bu terapiler aracılığı ile alerjen besine karşı zamanla tolerans sağlanmakta ve alerjen besinin tüketimi artırılabilir. Bu derlemede ise bu güncel tedavi yöntemlerinin açıklanarak etkinliğinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Alerji, Beslenme, Tedavi

## GİRİŞ

Vücudun besin veya besin öğelerine karşı gösterdiği IgE kaynaklı hiper-reaktivite olarak adlandırılan besin alerjileri, yoğunlukla çocuklarda görülmekle birlikte son 20 yıldır prevalansı giderek artmaktadır (Gupta ve ark. 2011). Besin alerjileri ile birlikte bu reaksiyonlara karşı alınabilecek korunma yöntemleri de artmakta ve anafaktik şoklara dahi neden olabilen bu alerjilere karşı laboratuvar teşhislerine uygun yeni tedavi yöntemleri geliştirilmektedir (Muraro ve ark. 2014).

Besin alerjileri ani ve hızlı reaksiyon göstermekte ve yaşam boyu sürebilmektedir (Nowak-Węgrzyn ve Albin 2015). Reaksiyonun saptandığı bireylerde en genel ve etkin tedavi yöntemi alerjik reaksiyona neden olan besinin diyetten çıkarılmasıdır (Sicherer ve Sampson 2014). Reaksiyona neden olan besinlerin eliminasyonuna dayanan bu yöntem son 10 yıldır yeni yaklaşımlarla güncellenmektedir (Fleischer ve ark. 2013). Ancak bireysel farklılıkların belirlenmesi ve besin alerjilerine yönelik tedavilerin etkinliğinin artırılması için özellikle teşhisin konulduğu ilk haftalardan itibaren besin tüketim kaydına benzer bir diyet günlüğünün mutlaka tutulması gerekmektedir (Flammarion ve ark. 2011). Diyet günlüğü, devam eden reaksiyonlarda hangi besin veya besin öğelerinin çapraz reaksiyona neden olduğunun belirlenmesinde etkin rol almaktadır (Turnbull ve ark. 2015).

Eliminasyon diyeti dışındaki tedavi seçenekleri hala araştırma düzeyinde olup bunlar; oral immünoterapi (OİT), sublingual immünoterapi (SLİT) ve fırınlanmış veya yüksek ısıtılmış alerjen ürünleri ile immünoterapilerdir (Jones ve ark. 2014).

### 1. Eliminasyon Diyeti

Besin alerjisi olan kişilerde, alerjiye neden olan besinin tespitinden sonra bu besinin bir haftadan daha fazla süre ile diyetten çıkarılması eliminasyon diyeti olarak adlandırılmaktadır (Waserman ve Watson 2011; Turnbull ve ark. 2015). Eliminasyon diyeti bir boşaltma/arınma dönemi olarak kabul edilir ve bu dönem boyunca alerjik reaksiyonların azalması beklenir (Burton ve ark. 2014). Alerjinin hangi besine olduğunun teşhis edilemediği durumlarda ise aşamalı eliminasyon diyetleri uygulanır (Molina-Infante ve ark. 2018). Alternatif besin kaynakları ile oluşturulan bu diyetlerde ilk

etapta alerji yapma olasılığı yüksek olan besinler (süt ürünleri, buğday, yağlı tohumlar, deniz ürünleri, yumurta, soya) diyetten çıkarılır (Berry ve ark. 2015). Diyet sonrası alerjik semptomlar görülmeye devam ediliyor ise ikinci aşamaya geçilir. İkinci aşamada tüketilen besin çeşidi daha azdır. Bu durum alerjinin belirlenmesini kolaylaştırır. Eğer bireyde izin verilen besinlere karşı duyarlılık yoksa reaksiyon belirtileri diyetin beşinci veya altıncı gününe kadar kaybolur. Belirtiler kaybolmazsa diyet daha da sınırlandırılarak devam edilir (Wood 2016). İkinci aşamada diyetten izin verilen ve kaçınılması gereken besinler Tablo 1'de verilmiştir (Gübür 2012).

**Tablo 1.** Eliminasyon Diyeti 2. Aşama

	<b>İzin verilen besinler</b>	<b>Kaçınılan besinler</b>
<b>Hayvansal protein kaynakları</b>	Kuzu eti	Et, balık, kümes hayvanları, yumurta ve sütün dahil olduğu bütün hayvansal proteinler
<b>Bitkisel protein kaynakları</b>	Kaçınılan besinler dışındakiler	Soya sütü, soya fasulyesi, bezelye, diğer fasulyeler, mercimek, fasulye, lahanalar, yer fıstığı ve fındık
<b>Tahıllar ve alternatif nişastalar</b>	Beyaz patates, tatlı patates, hint yer elması, pirinç, tapyoka nişastası, karabuğday, maranta nişastası, mısır	Buğday, arpa, çavdar, yulaf
<b>Sebzeler</b>	Kaçınılan besinler dışındakiler	Bezelye, domates
<b>Yağlar</b>	Ayçiçeği yağı, Hindistan cevizi yağı, zeytinyağı, susam yağı	Tereyağ, margarin, mısırözü yağı, soya yağı, fındık yağı, hayvansal yağlar
<b>Diğer</b>	Kaçınılan besinler dışındakiler	Çikolata, kahve, çay, kola ve diğer meşrubatlar, alkollü içecekler

Eliminasyon diyetlerinde alerjen besine ek olarak bu besini gizli içeren besinlerden de kaçınılmalıdır (Muraro ve ark. 2014). Örneğin; kişinin yumurtaya alerjisi var ise yumurta içeren tüm besinlerin tüketiminden uzak durması gerekir (Nowak-Węgrzyn ve Albin 2015). Gonsalves ve ark.'ın (2012) eozinofilik özöfajitli 50 hastada yaptıkları çalışmada 6 haftalık eliminasyon diyeti sonrası bireylerin disfaji, reflü, kaşıntı, kızarıklık semptomlarının azaldığı; eozinofil sayılarının da başlangıca göre düştüğü bulunmuştur. Özofagus çapları genişleyen hastaların, diyetin başlangıç seviyesine göre yutmaları daha kolaylaşmıştır. Kruszewski ve ark.'ın (2016) yaptığı çalışmada da eozinofil değerleri yüksek hastalara inek sütü ve ürünlerine yönelik eliminasyon diyeti uygulanmıştır. Yaklaşık 6-8 haftalık eliminasyon süreci sonrası hastaların eozinofil değerlerinin düştüğü ve alerjiye yönelik yaşam kalitelerinin yükseldiği bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Eozinofilik özöfajitli çocuklarda yapılan bir başka çalışmada süt ve buğday içeren ürünlerin eliminasyonu sonrası çocuklarda özöfajit semptomlarının %43.0 oranında azaldığı bulunmuştur (Molina-Infante ve ark. 2018). Alerjik semptomları yükselen çocuklarda 4 temel alerjen besine (inek sütü, buğday, yumurta, soya) karşı eliminasyon diyetinin uygulandığı bir başka çalışmada ise 8 haftalık eliminasyon diyeti sonrası alerjene duyarlı endoskopi skorlarının 2.1 puandan 1.3 puana gerilediği bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Kagawalla ve ark. 2017). Tüm bu çalışmalarda eliminasyon süreci sonrası tekrar alerjen besine başlanması ile semptomların tekrar ettiği gözlenmiştir. Ancak semptomların şiddetinin başlangıca göre anlamlı derecede az olması eliminasyon diyetlerinin etkinliğini göstermektedir.

## 2. Oral İmmünoterapi (OİT)

Oral immünoterapide amaç; alerjen besinin minimum dozlardan başlayarak oral yolla verilmesi ile zamanla o alerjen besine toleransın sağlanmasıdır. Daha çok çocuklarda görülen süt, yumurta ve yer fıstığı alerjilerine karşı uygulanan bu terapi ile alerjen besin alerjen olmayan başka bir besinle düşük miktarda karıştırılarak zamanla duyarsızlık sağlanır (Sánchez-García ve ark. 2012). Ardından bireye uygun olarak alerjen besinin karışımdaki miktarı artırılır. İlk etapta başlangıç fazı, sonrasında artış veya yükleme fazı ve son olarak koruma (devam) fazı ile terapiye devam eder. Her bir

faz arasındaki süre bireyin tolerasyonuna veya gösterdiği alerjik yanıtı göre değişir. Alerjik bireyin alerjen ilavesi sonrası göstereceği reaksiyon bilinmediğinden, tedavinin ilk aşamalarının hastane ortamında ve doğru tedavi protokolleri ile yapılması daha uygundur (Brozek ve ark. 2012).

OİT sırasında yan etkiler olabilmekle birlikte; çok ciddi yan etkilerinin görülmediği belirtilmiştir. Yine de olası yan etkilere karşı tedavinin sadece bu konuda deneyimli merkezlerde, iyi hazırlanmış tedavi protokolleri ile uygulanması gerekmektedir (Thyagarajan ve ark. 2010). Tedavi sonrası alerji düzeyinde iyileşmeler olsa da farklı yaşlar üzerindeki etkisi, tedavinin optimum süresi ve farklı şiddetlerdeki alerjilere karşı etkisi tam belirlenmediği için bu yöntem hala araştırma düzeyindedir. Ancak yapılan çalışmalarda doğru yöntem ve kontrollü bir takiple bu terapinin gelecek vadettiğini gösterilmiştir (Brozek ve ark. 2012).

Vickery ve ark.'ın (2017) çalışmalarında günlük 300 ve 3000 mg oral yer fıstığı proteini verilen iki gruptaki çocukların, üç yılın sonunda tüm alerjik reaksiyonlarının azaldığı ve 3000 mg alan gruptaki çocuklarda bu azalmanın daha belirgin olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Caminiti ve ark.'ın (2015) çalışmalarında ise yumurta alerjisine karşı yapılan 6 aylık OİT tedavisi sonrası çocuklarda yumurta alerjenine karşı duyarsızlık gelişmiştir. 3 aylık ara fazının ardından tekrar alerjene maruz kalınması sonrası hastaların üçte birinin rahatlıkla yumurtayı tolere edebildikleri gözlenmiştir. Buğday alerjisine karşı OİT tedavisinin yapıldığı başka bir çalışmada ise başlangıç aşamasının ardından yaklaşık 2 ay süresince maksimum doza (5.2 g) maruziyet sonrası hastaların IgE seviyelerinin ve klinik semptomlarının azaldığı bulunmuştur (Khayatzadeh ve ark. 2015). Tüm bu çalışmalarda OİT'nin kontrollü uygulamasının besin alerjilerinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.

## 3. Sublingual İmmünoterapi (SLİT)

Alerjen bir besinin veya tablet-damla formunun yavaş yavaş artan dozlarla dilaltı yoluyla verilmesi ve ardından yutulması bu tedavinin yöntemini oluşturmaktadır. OİT'ye alternatif olarak geliştirilmiş olan bu terapi fıstık, yumurta, süt ve meyve alerjilerinde etkinlik göstermektedir (Radulovic ve ark. 2011).

Oral mukozanın inflamatuvar reaksiyonlara toleranslı olması ve uzun dönem SLİT tedavisinin IgE seviyesini düşürürken IgG

seviyesini arttırması bu tedavi yönteminin tercihlerindedir. OİT'ye göre daha düşük dozlar içerdiğinden daha güvenlidir (Fujimura ve ark. 2011). 5 yaş altı çocuklarda tedaviye uyumun zorluğu nedeniyle SLİT tedavisi önerilmemektedir. Ancak uyum zorluğu yaşamayan 5 yaş üstü çocuklar ve yetişkinlerde bu yöntem uygulanabilir (Rienzo ve ark. 2005).

İlk etapta alerjen besinin yavaş yavaş artan miktarlarda dilaltına uygulanması ile o besine karşı zamanla duyarsızlık sağlanır. Maksimum doza ulaşımın ardından bu sabit alerjen miktarı ile bir süre koruma fazına devam edilir. Düşük doz içeriğinden dolayı SLİT tedavisi etkinliğini daha uzun sürede gösterebilmektedir. Ancak SLİT tedavisi sonrası OİT'ye geçiş daha kolay ve güvenli olmaktadır (Canonica ve ark. 2014).

Yer fıstığı alerjisine karşı SLİT tedavisinin etkinliğinin gözlemlendiği bir çalışmada 40 bireye 3 yıl boyunca artan dozlarla maksimum 10 gram yer fıstığı tozu verilmiştir. 8 haftalık ara fazının ardından alerjene tekrar maruziyet sonrası bireylerin yaklaşık %98.0'ünde toleransın sağlandığı ve uzun dönem SLİT tedavisinin yer fıstığı alerjisinde faydalı olduğu gözlenmiştir (Burks ve ark. 2015). 6-17 yaş arası süt allerjili çocuklarda OİT ve SLİT protokollerinin karşılaştırdığı bir çalışmada, SLİT tedavisi sonrası OİT uygulanan çocuklarda süte tolerans eşiğinin arttığı görülmüştür. Çalışmaya göre SLİT ve OİT kombine tedavisinin etkinliği yalnız SLİT tedavisine göre daha belirgin bulunmuştur. Buradaki belirginliğin nedeni ise OİT'de doz miktarının SLİT'e göre daha yüksek olması ve OİT'ye geçiş öncesi SLİT uygulaması tedavinin ilerleyişini kolaylaştırmasıdır (Varshney ve ark. 2011). Yaşları 1-11 arasında değişen 55 çocuk üzerinde SLİT tedavisinin gözlemlendiği başka bir çalışmada ise 4 yıllık izlem sonucunda fıstık alerjisi olan çocuklarda alerjik semptomlarda belirgin veya tamamen iyileşmeler gözlenmiştir (Hamad ve ark. 2018).

#### 4. Yoğun Bir Şekilde Isıtılmış veya Fırınlanmış Ürünlerle Oral İmmünoterapi:

Yoğun veya uzun süreli ısıya maruz bırakma işlemi besinlere özgü IgE bağlayıcılarının bozulmasına neden olmaktadır. Bu durumdan faydalanarak özellikle süt ve yumurta alerjisi olan çocuklarda bu besinlerin ısıtılmış hali alerjik reaksiyonun engellenmesini sağlayabilmektedir. Isıtılmış veya fırınlanmış ürünlerin diyetle yavaş yavaş eklenmesi, protein matriksi yapısı bozulmuş temel alerjen besine karşı olan hassasiyeti

azaltabilmektedir (Leonard ve ark. 2012). Bu tedavi yöntemi OİT'deki gibi besin spesifik IgG'de artma, alerjik reaktivitede azalma ve besin spesifik IgE düzeyinde azalma sağlamaktadır. Özellikle spesifik yumurta ovoalbumin-ovomukoid IgE seviyesinin ısıtılma işlemi ile azalması bu tedavinin etkinliğini arttırmaktadır. Isıtılmış veya fırınlanmış ürünlerle OİT doğrudan OİT'ye göre doz maruziyeti açısından daha güvenlidir. Ancak besinin ısıyla temasının yanmasına neden olmamasına dikkat edilmelidir (Takahashi ve ark. 2016).

Yumurta alerjisi olan 79 bireye yaklaşık 3 yıl boyunca yoğun ısıtılmış yumurta OİT tedavisi sonrası, bireylerin %89.0'unda pişmiş yumurtaya %53.0'ünde ise çiğ yumurtaya tolerans sağlandığı gözlenmiştir (Leonard ve ark. 2012). Süt alerjisi olan 48 çocukta bir yıl boyunca mikrodalga fırında yoğun ısıtılmış OİT'nin yapıldığı bir çalışmada tedavi sonrası süt alerjisinin azaldığı bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada ise yüksek ısıda pişirilmiş süt (180°C 30 dk) ile yapılan 1 yıllık OİT tedavisi sonrası çiğ süte karşı hassasiyetin azaldığı bulunmuştur (Goldberg ve ark. 2016). Buna göre ısıtma aracılığı ile alerjen proteinin yapısının bozulması, alerjik reaksiyonun klinik bulgularını azaltmaktadır.

### SONUÇ

Özellikle son 3 yıldır besin alerjilerinin tanı ve tedavisindeki güncel yaklaşımlara yönelik çalışmaların sayısı artmaktadır. Prevalansı giderek artan bu besin alerjilerinin yukarıda bahsedilen güncel etkin tedavileri, bireylerin günlük diyetlerine uyumlarını sağlamakla birlikte yaşam kalitelerini de arttırmaktadır. Bu tedavi yöntemlerinin klinik etkinlikleri çalışmalarla gösterilmiş olsa da; her tedavinin olası yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Buna ek olarak optimum doz ve sürenin belirlenmesinde yeni yaklaşım ve çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### KAYNAKLAR

- Berry MJ, Adams J, Voutilainen H, Feustel PJ, Celestin J, Järvinen KM. (2015). Impact of elimination diets on growth and nutritional status in children with multiple food allergies. *Pediatric Allergy and Immunology* 26(2), 133-138.
- Brożek JL, Terracciano L, Hsu J, Kreis J, Compalati E, Santesso N, Schünemann HJ. (2012). Oral immunotherapy

- for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clinical & Experimental Allergy* 42(3), 363-374.
- Burks AW, Wood RA, Jones SM, Sicherer SH, Fleischer DM, Scurlock M, Dawson P. (2015). Sublingual immunotherapy for peanut allergy: long-term follow-up of a randomized multicenter trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 135(5), 1240-1248.
- Burton OT, Rivas MN, Zhou JS, Logsdon SL, Darling AR, Koleoglou KJ, Oettgen HC. (2014). Immunoglobulin E signal inhibition during allergen ingestion leads to reversal of established food allergy and induction of regulatory T cells. *Immunity* 41(1), 141-151.
- Caminiti L, Pajno GB, Crisafulli G, Chiera F, Collura M, Panasci G, Passalacqua G. (2015). Oral immunotherapy for egg allergy: a double-blind placebo-controlled study, with postdesensitization follow-up. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 3(4), 532-539.
- Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, van Wijk RG. (2014). Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organization Journal* 7(1), 1.
- Flammarion S, Santos C, Guimber D, Jouannic L, Thumerelle C, Gottrand F, Deschildre A. (2011). Diet and nutritional status of children with food allergies. *Pediatric Allergy and Immunology* 22(2), 161-165.
- Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongratic JA. (2013). Primary Prevention of Allergic Disease Through Nutritional Interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 1:29-36.
- Fujimura T, Yonekura S, Horiguchi S, Taniguchi Y, Saito A, Yasueda H, Sakaguchi M. (2011). Increase of regulatory T cells and the ratio of specific IgE to total IgE are candidates for response monitoring or prognostic biomarkers in 2-year sublingual immunotherapy (SLIT) for Japanese cedar pollinosis. *Clinical Immunology* 139(1), 65-74.
- Goldberg MR, Nachshon L, Appel MY, Elizur A, Levy MB, Eisenberg E, Katz Y. (2016). Efficacy of baked milk oral immunotherapy in baked milk-reactive allergic patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 136(6), 1601-1606.
- Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I. (2012). Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology* 142(7), 1451-1459.
- Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongratic J, Holl JL. (2011). The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* peds.
- Gübür S. (2012). Besin intoleransı saptanan kilolu ve obez kişilere uygulanan eliminasyon diyetinin, vücut kompozisyonu ve biyokimyasal parametrelere etkisinin belirlenmesi. İstanbul Bilim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Hamad A, Kim EH, Burks AW, Hamilton DK, Herlihy L, Bennick SA, Steele PH. (2018). A novel assessment of sustained unresponsiveness (SU) after long term sublingual immunotherapy (SLIT) in peanut allergic children: results of a 4 year phase II clinical trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(2), AB200.
- Jones SM, Burks AW, Dupont C. (2014). State of the art on food allergen immunotherapy: oral, sublingual, and epicutaneous. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133(2), 318-323.
- Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, Schwartz S, Makhija M, Olive A, Sulkowski M. (2017). Efficacy of a 4-food elimination diet for children with eosinophilic esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 15(11), 1698-1707.
- Khayatzadeh A, Gharaghozlou M, Ebisawa M, Shoormasti RS, Movahedi M. (2015). A safe and effective method for wheat oral immunotherapy. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology* 15(6), 525-535.
- Kruszewski PG, Russo JM, Franciosi JP, Varni JW, Platts-Mills TAE, Erwin EA. (2016). Prospective, comparative effectiveness trial of cow's milk elimination and swallowed fluticasone for pediatric eosinophilic esophagitis. *Diseases of the Esophagus*. 29(4), 377-384.
- Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL,

- Godbold J, Nowak-Węgrzyn A. (2012). Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 130(2), 473-480.
- Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-García A, Guarner-Argente C. (2018). Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(4), 1365-1372.
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Fernandez Rivas M. (2014). EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 69(8), 1008-1025.
- Nowak-Węgrzyn A, Albin S. (2015). Oral immunotherapy for food allergy: mechanisms and role in management. *Clinical & Experimental Allergy* 45(2), 368-383.
- Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. (2011). Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy* 66(6), 740-752.
- Rienzo VD, Minelli M, Musarra A, Sambugaro R, Pecora S, Canonica WG, Passalacqua G. (2005). Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. *Clinical & Experimental Allergy* 35(5), 560-564.
- Sánchez-García S, del Río PR, Escudero C, Martínez-Gómez MJ, Ibáñez MD. (2012). Possible eosinophilic esophagitis induced by milk oral immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 129(4), 1155-1157.
- Sicherer SH, Sampson HA. (2014). Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133(2), 291-307.
- Takahashi M, Taniuchi S, Soejima K, Hatano Y, Yamanouchi S, Kaneko K. (2016). Two-weeks-sustained unresponsiveness by oral immunotherapy using microwave heated cow's milk for children with cow's milk allergy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 12(1), 44.
- Thyagarajan A, Varshney P, Jones SM, Sicherer S, Wood R, Vickery BP, Burks AW. (2010). Peanut oral immunotherapy is not ready for clinical use. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 126(1), 31-32.
- Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. (2015). The diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 41(1), 3-25.
- Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P, Kulis M. (2011). A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 127(3), 654-660.
- Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, Fine JP, Kim EH, Kim JI, Steele PH. (2017). Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 139(1), 173-181.
- Waserman S, Watson W. (2011). Food allergy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 7(1), S7.
- Wood RA. (2016). Diagnostic elimination diets and oral food provocation. In *Food Allergy: Molecular Basis and Clinical Practice* 101, pp. 87-95.