



BEBEKLİK VE ÇOCUKLUK ÇAĞINDA GÖRÜLEN BESİN ALERJİLERİNİN TAMAMLAYICI BESLENME BOYUTU

Gamze ALTINTAŞ^{1*}, Hülya YARDIMCI²

¹Tarsus University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, 33400, Mersin, Türkiye

²Ankara University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, 06290, Ankara, Türkiye

Özet: Besin alerjileri görülme sıklığı ülkemizde ve dünyada günden güne artış göstermektedir. Besin alerjisi reaksiyonlarından en fazla sorumlu olan alerjenler inek sütü, yumurta, yer fıstığı, kabuklu deniz ürünleri, buğday ve soyadır. Genetik, hijyen ortamı, var olan atopi durumu, mikrobiyal çevre ve bazı beslenme kaynaklı faktörler besin alerjisi riskinde artış ile ilişkilidir. Geçmişte kabul gören, annenin diyetinden alerjen besinleri çıkarmanın ve bebeği alerjen besinlerle geç tanıştırmamanın besin alerjisi riskini azaltmada etkili olmadığı kanıtlanmıştır. Günümüzde; gebe ve emziren annenin beslenmesi (Akdeniz diyeti, n-3 yağ asitleri, D vitamini vb.), bebeğin alerjen besinlerle erken tanıştırılması, hypoalerjik mamalar, prebiyotik ve probiyotik kullanımı besin alerjilerini önlemek için tartışılan konular arasındadır. Bebekleri alerjen besinlerle dört-altı aylarda tanıştırmamanın alerji riskini azaltabileceği ile ilgili bazı veriler mevcuttur. Ancak bu stratejilerin etkinliğinin, güvenilirliğinin ve farklı popülasyonlara uygunluğunun kanıtlanması için ülkemizde ve dünyada iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Besin alerjileri, Tamamlayıcı beslenme, Pediatri, Beslenme, Bağışıklık

Complementary Feeding Perspective on Food Allergies in Infancy and Childhood

Abstract: The incidence of food allergies is increasing day by day in our country and in the world. The allergens most responsible for food allergy reactions are cow's milk, eggs, peanuts, shellfish, wheat and soy. Genetics, hygienic environment, existing atopy status, microbial environment, and some nutritional factors are associated with an increased risk of food allergy. It has been proven in the past that removing allergenic foods from the mother's diet and introducing the baby to allergenic foods late, are not effective in reducing the risk of food allergy. Today; nutrition of pregnant and lactating mothers (Mediterranean diet, n-3 fatty acids, vitamin D, etc.), early introduction of baby to allergen foods, hypoallergic formulas, prebiotic and probiotic use are among the topics discussed to prevent food allergies. There is some data that introducing the babies to allergenic foods at four to six months may reduce the risk of allergy. However, well-designed studies are needed in our country and around the world to prove the effectiveness, reliability and different populations' suitability of these strategies.

Keywords: Food allergies, Complementary feeding, Pediatrics, Nutrition, Immunity

*Sorumlu yazar (Corresponding author): Tarsus University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, 33400, Mersin, Türkiye

E mail: gamzealtintas@tarsus.edu.tr (G. ALTINTAŞ)

Gamze ALTINTAŞ <https://orcid.org/0000-0002-0333-9224>

Hülya YARDIMCI <https://orcid.org/0000-0002-2664-4176>

Gönderi: 02 Eylül 2022

Kabul: 26 Ocak 2023

Yayınlanma: 01 Nisan 2023

Received: September 02, 2022

Accepted: January 26, 2023

Published: April 01, 2023

Cite as: Altıntaş G, Yardımcı H. 2023. Complementary feeding perspective on food allergies in infancy and childhood. BSJ Health Sci, 6(2): 328-335.

1. Giriş

Besin alerjisi, besin alımından sonra ortaya çıkan besine özgü immünolojik yanıttır (AAP, 2018). Besin alerjisi görülme sıklığı dünya genelinde artış göstermektedir. Özellikle çocuklarda, besin alerjileri yetişkinlere göre daha fazla görülmektedir (Loh ve Tang, 2018).

Bununla birlikte, bazı besin kaynaklı reaksiyonlar da besin alerjisi ile karıştırılabilmektedir. Örneğin; diyare ve kusma gibi belirtiler gösteren patojen mikroorganizma kaynaklı besin zehirlenmeleri, bazı içeceklerdeki kafein, şeker gibi maddelerden kaynaklanan ve çocukta huzursuzluk ve titremeye sebep olan farmakolojik etkiler, portakal suyu, domates gibi asitli besinlerin sebep olduğu ciltte tahrişe neden olan alerjiler ile karıştırılabilmektedir. Ayrıca besin kaynaklı reaksiyonlar da besin intoleransı veya besin duyarlılığı olarak adlandırılmakta olup, oluşan durum alerjiler ile karıştırılmamalıdır. Laktaz enzimi

yetersizliği sonucu görülen laktoz intoleransı, besin duyarlılığına bir örnektir. Bazı besinlere eklenen koruyucu ve kimyasalların tüketiminden sonra meydana gelen belirtiler de çoğunlukla besin duyarlılığı reaksiyonudur. Bu sorunların oluşumunda bağışıklık sistemi rol almamaktadır (AAP, 2018).

Bu derlemede, çocuklarda sıklıkla görülen besin alerjilerinin nedenleri ve besin alerjisini önlemek için tartışılan bazı stratejiler güncel çalışmalar doğrultusunda ele alınmıştır. Bu çalışmadaki makalelerin seçiminde Pubmed ve Web of Science veri tabanlarından yararlanılmıştır. Anahtar kelimeler "besin alerjileri", "besin alerjileri ve tamamlayıcı beslenme", "besin alerjileri ve maternal beslenme", "besin alerjileri ve anne sütü", "besin alerjileri ve mikrobiyota", "besin alerjileri ve probiyotikler", "besin alerjileri ve mama" olarak seçilmiş, Türkçe ve İngilizce olarak taranmıştır. Besin alerjileri ve



tamamlayıcı beslenme ile ilgili son on yıldaki randomize kontrollü çalışmalar ve diğer anahtar kelimelerle ilgili son beş yıldaki çalışmalar dikkate alınmıştır.

2. Besin Alerjisi Görülme Sıklığı

Bir besine maruz kaldıktan sonra gerçekleşen bağışıklık sisteminin aşırı reaksiyonu, besin alerjisi olarak adlandırılır. Bu bağışıklık sistemi yanıtı hafif olabildiği gibi şiddetli ve yaşamı tehdit edici de olabilmektedir (CDC, 2014). Besin alerjileri beslenmeye bağlı oluşan sağlık sorunlarında ilk sıralarda yer almaktadır. Besin alerjilerinin yaygınlığı toplumların beslenme alışkanlıklarına, coğrafi konumlarına, yaş gruplarına göre değişmektedir (Loh ve Tang, 2018). Epidemiyolojik çalışmalar besin alerjilerinin coğrafi bölgeye, yaşa ve çalışma koşullarına göre değişkenlik gösterse de dünya genelinde yaygınlaştığını bildirmektedir (De Martinis ve ark., 2020). Besin alerjilerinin yaygınlığı toplumların beslenme alışkanlıklarına, coğrafi konumlarına, yaş gruplarına göre değişmektedir (Loh ve Tang, 2018). Besin alerjileri yetişkinlere kıyasla çocuklarda daha sık görülmektedir (Renz ve ark., 2018). Besin alerjisi kaynaklı anafilaksi sonucunda hastaneye başvuran 0-4 yaş grubu çocuk sayısının artış gösterdiği ifade edilmektedir (Liew ve ark., 2009). Alerjik ebeveyni veya kardeşi olmayan çocukların yaklaşık %10'u ve birinci derece akrabalarında alerjisi olanların %20-30'u bebeklik döneminde alerjik hastalıklar yaşamaktadır (Neerven ve Savelkoul, 2017). Avrupa'da besin alerji prevalansının incelendiği bir meta analizde, en az bir besine spesifik IgE pozitifliği bir yaşın altındaki çocuklarda %19,4-20,3; 2-5 yaşlarındakilerde %4,1- 21,5; 6-10 yaşlarındaki çocuklarda ise %4,1-52,0 olarak bulunmuştur (Nwaru ve ark., 2014). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2015-2016 yıllarında yapılan bir anket sonucunda, 18 yaşından küçük çocuklarda genel besin alerjisi prevalansı %7,6 olarak saptanmıştır. Besin alerjisinin en sık görüldüğü yaşlar sırası ile ikinci yaş (%10), birinci yaş (%8,8) ve üç ila beş yaşlardır (%8,3). Çocuklarda en sık rastlanan alerjenler; fıstık (%29), süt (%25,4), kabuklu deniz ürünleri (%16,9), ağaç fıstıkları (%15,8) ve yumurtadır (%11,9). Erkek çocuklarda kız çocuklara göre alerji sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Gupta ve ark., 2018). Ciddi reaksiyonlardan en fazla sorumlu olan alerjenler arasında inek sütü, yumurta, yer fıstığı, ağaç fıstıkları, kabuklu deniz ürünleri, buğday ve soya bulunmaktadır. Bununla birlikte, farklı ülkelerde kültürel beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak alerjen besinler değişiklik göstermektedir. Örneğin; Hindistan'da nohut, Uzak Doğu'da pirinç, karabuğday; Orta Doğu'da susam, Türkiye'de ise mercimek alerji ve anafilaktik tablonun gelişmesine neden olan besinlerdir (Arga ve Topal, 2020; Devdas ve ark., 2018). İnek sütü, yumurta, buğday ve soya alerjisi genellikle çocuklukta düzelmektedir. Ancak yer fıstığı, kuruyemişler, balık, kabuklu deniz ürünleri ve susam alerjisi yaşam boyu devam etme eğilimindedir ve nadiren düzelmektedir (NHS, 2019).

Türkiye'de 2015-2020 yıllarında Hacettepe Üniversitesi

Çocuk Alerji Bölümünde yapılan bir çalışmada, okul öncesi çocuklarda en sık görülen besin alerjisi yumurta akı alerjisi (%60), ağaç fındıkları (%57,7) ve inek sütü (%49,1) olarak bulunmuştur. Altı-12 yaşlarında ise en sık görülen besin alerjileri sırasıyla fındık alerjisi (%55,3), inek sütü alerjisi (%30) ve yumurta akı alerjisi (%27,6) olarak saptanmıştır. Ağaç fındıklarından fındık ve Anacardia, baklagiller için sırası ile mercimek ve nohut, tohumlar için ise susam ve kabak çekirdeği en yaygın alerjenler olarak gözlenmiştir. İnek sütü, yumurta ve buğday alerjisi genellikle üç yaşından önce gözlenen alerjenler olarak; tohumlar, ağaç fındıkları, baklagiller, kivi, muz, balık ve kabuklu deniz ürünleri alerjileri ise genellikle üç yaşından sonra gözlenen alerjen besinler olarak tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda, hastaların yumurta akı (%64,7), buğday (%52,6), inek sütü (%51,3), mercimek (%34,6) ve balık (%27,7) alerjenlerine tolerans geliştirme yüzdeleri daha yüksek bulunmuştur. Kabuklu deniz ürünleri ve kivi alerjisi olan çocukların ise hiçbiri bu besinlere tolerans geliştirmemiştir (Akarsu ve ark., 2021).

3. Besin Alerjisinde Sık Görülen Belirtiler

Besin alerjilerinden deri, göz, kulak-burun-boğaz, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem gibi pek çok organ ve sistem etkilenebilmektedir. Sindirim sisteminde bulantı, kusma, midede yanma, hazımsızlık, ağrı, rektumda kaşıntı ve yanma gibi bulgular gözlenebilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2012). Bu belirtiler kimi zaman hafif şiddette olur iken, kimi zaman hayatı tehdit edici anafilaksi gibi belirtiler ortaya çıkarabilir. Anafilaksi hızlı başlayan ve ölüme neden olabilen ciddi bir alerjik reaksiyondur. Anafilaksinin erken belirtileri hafif bir alerjik reaksiyona benzeyebilir. Boğazda ses kısıklığı veya şişmesi, inatçı hırıltı, bayılma veya düşük kan basıncı gibi bariz semptomlar mevcut olmadıkça, anafilaksinin saptanması zor olmaktadır. Özellikle iki yaşından küçük çocuklarda anafilaksinin tanımlanması daha da zordur (CDC, 2014; AİD, 2018). Besinler tüm yaş gruplarında en sık görülen anafilaksi nedenidir (Arga ve Topal, 2020). Besin alerjisinden kaynaklanan anafilaksi sonucunda hastaneye başvuran 0-4 yaş grubu çocuk sayısının artış gösterdiği ifade edilmektedir (Liew ve ark., 2009). Türkiye'de yapılan bir çalışmada, infantlarda anafilaksinin en sık tetikleyicilerinin inek sütü ve yumurta olduğu bildirilmiştir (Bahçeci Erdem ve ark., 2016). Bu nedenle bir besin alerjeni aldığı bilinen veya şüphelenilen tüm çocuklar yakından izlenmeli ve tedavi edilmelidir (CDC, 2014; AİD, 2018).

4. Risk Faktörleri

Çocukluk çağında erkeklerde besin alerjisi riski daha yüksektir (Derdas ve ark., 2018). Çalışmalarda bazı etnik gruplar arasında da farklılıklar gözlenmiştir. Kanada'da beyaz olmayan çocuklarda kabuklu deniz ürünleri alerjisinin beyaz çocuklara göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (Abrams ve ark., 2021). Amerika Birleşik

Devletleri'nde besin alerjisi yaygınlığı siyahi ırkta, siyahi olmayanlara göre daha fazladır (McGowan ve ark., 2015). D vitamini eksikliği, omega-3-çoklu doymamış yağ asitleri ve antioksidan alımının azalması ve obezite varlığı (inflamatuvar durum) gibi durumlarda besin alerjisi riskinin artabileceği düşünülmektedir. Bunun yanında artan hijyen ortamı, var olan atopi durumu (astım, atopik dermatit gibi), cilt bariyer bütünlüğünün bozulması gibi faktörler de besin alerjisi gelişiminde rol oynamaktadır (Devdas ve ark., 2018).

5. Besin Alerjilerini Önleme

Önceki yıllarda alerjen besinleri annenin diyetinden çıkarmanın ve alerji riski yüksek bebeklere alerjen besinlerin bir yaş sonrası gibi geç bir zamanda tanıtılmasının, besin alerjisini önleyebilecek etkili bir yol olduğu düşünülmekteydi. Bu doğrultuda yayımlanan 2000'li yılların başındaki rehberler, çocukların süt ürünleri ile tanıştırılmasının ilk yıldan sonraya, yumurta ile tanıştırılmasının ikinci yıldan sonraya, yer fıstığı, ağaç yemişleri ve balık ile tanıştırılmasının ise üçüncü yıldan sonraya bırakılması yönünde önerilerde bulunmuştur (Fiocchi ve ark., 2006; Comberati ve ark., 2019).

Günümüzde gebelik veya emzirme döneminde annenin beslenmesinden alerjen besinlerin dışlanması ya da bebeklere alerjen besinlerin geç tanıtılmasının, besin alerjisine karşı korumada etkili olmadığı düşünülmektedir. Gebelik ve emzirme döneminde besinlerden kaçınmanın zararları, besin alerjisi riskindeki olası azalmadan daha büyük sonuçlara neden olabilmektedir (Halken ve ark., 2021).

Güncel çalışmalarda besin alerjilerini önlemek için; maternal diyetle değişiklikler, alerjen besinleri erken tanıtmaya, hidrolize mama kullanımı ve mikrobiyotayı temel alan birtakım stratejiler tartışılmaktadır.

5.1. Maternal Diyet

Gebelikte amniyotik sıvı ve kordon kanı aracılığı ile emzirme döneminde ise anne sütü ile diyet proteinlerine maruz kalmanın, immünolojik toleransı indükleyebileceği ve alerjilere karşı koruyucu bir yol olabileceği düşünülmektedir (Jeurink ve ark., 2019). İsveç'te yapılan bir çalışmada, emzirme döneminde annenin daha fazla inek sütü ve süt ürünleri tüketimi çocukta daha düşük besin alerjisi riski ile ilişkilendirilmiştir (Stråvik ve ark., 2020).

Maternal diyetin yağ kompozisyonu, yağ asitlerinin bağışıklık üzerine potansiyel etkilerinden ötürü, çocukların alerji riskini etkileyebilecek bir başka faktördür. Gebelikte n-3 yağ asiti takviyesi kullanımı ve anne sütündeki n-3 yağ asiti düzeylerinin daha yüksek olması, çocuklarda daha düşük duyarlılıkla ilişkilendirilmektedir. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) durum raporunda, özellikle eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) seviyeleri düşük gebe ve emzikli annelere, n-3 yağ asiti takviyesi verilmesinin çocuklardaki duyarlılığı azaltabileceği bildirilmiştir (Venter ve ark., 2019). Gebelikte balık tüketimi de çocuklardaki besin alerjisi,

egzama ve hırıltılı solunum riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bunun nedeninin n-3 yağ asitlerinin anti-inflamatuvar etkisinden olabileceği düşünülmektedir (Malmir ve ark., 2021).

Gebelikte kafein alımı bilerek veya bilmeyerek, içecekler ve yiyecekler aracılığı ile olmaktadır (Morgan ve ark., 2013). Tanaka ve ark. (2021) yaptığı çalışmada, gebelikte kafein alımı ile çocuklardaki besin alerjisi arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Başka bir çalışmada, besin proteinine bağlı alerjik proktokoliti olan yenidoğan annelerinin gebelikte yoğurt, peynir ve tarhana gibi fermente besinleri kontrol grubuna göre daha az miktarda tükettikleri gözlenmiştir (Karatas ve ark., 2022).

Gebelikte sebze tüketiminin ve bazı besin ögesi alımlarının bir yaşındaki çocuklarda alerjiler üzerine etkilerinin incelendiği çalışmada ise, beslenme durumu ile astım, hırıltılı solunum, atopik dermatit, egzama ve besin alerjisi arasında net bir ilişki gösterilememiştir (Ogawa ve ark., 2021). Başka bir çalışmada, gebelikte annelerin antioksidan alımları incelenmiş, gebelikte toplam ve diyetle beta-karoten alımı, çocuklarda inek sütü alerjisi ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Yazarlar takviye olarak antioksidan besin ögeleri alımının ek bir fayda sağlamayabileceğini, diyetle yeterli miktarda alınmasının daha faydalı olabileceğini belirtmişlerdir (Tuokkola ve ark., 2021).

Bir sistematik derlemede, gebelikte Akdeniz diyetinin çocukların sağlığı üzerine etkileri incelenmiştir. Gebelikte Akdeniz diyetine yüksek uyum, çocuklarda kalıcı hırıltı, atopi ve kalıcı atopi üzerinde; gebelikte zeytinyağı tüketiminin ise hırıltı solunum üzerinde koruyucu olduğu bulunmuştur. Bazı çalışmalarda ise, Akdeniz diyetinin astım ve alerjiler üzerinde herhangi bir etkisi gösterilememiştir (Biagi ve ark., 2019).

5.2. Anne Sütü

Erken çocukluk dönemi, özellikle yaşamın ilk 1000 günü, bağışıklık gelişimi için kritik bir pencere olarak kabul edilir. Bu süre zarfında uygun mikrobiyal sinyaller alınmadığında meydana gelen bozulmalar, bağışıklık sistemi üzerinde uzun süreli etkilere sahip olabilir ve bu da alerjik hastalıklara yatkınlığa yol açabilir (Nuzzi ve ark., 2021).

Anne sütü, bebeklerin uygun gelişimi ve sağlığı için oldukça önemli olan besin ögelerini, büyüme faktörlerini, immünomodülatör ve antiinflamatuvar bileşenleri sağlayan ve muhtemelen atopik bozuklukların gelişimini etkileme potansiyeline sahip, yenidoğan için ilk besin kaynağıdır (Comberati ve ark., 2019).

Emzirmenin sağlığa yararları uzun zamandır bilinmektedir ancak emzirmenin alerji geliştirme riskini azaltıp azaltmadığı veya nasıl azalttığı tam olarak anlaşılamamıştır. Anne sütü bileşimindeki değişiklikler, sosyoekonomik durum, ailede alerji öyküsü, evcil hayvanlara ve sigaraya erken maruz kalma ve katı besinlere başlama zamanı gibi çeşitli faktörler, gözlemsel çalışmalarda emzirmenin alerjik hastalıkları önleme potansiyelini değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır (Nuzzi ve ark., 2021).

Güncellediği son rehberde EAACI, bebeklerde ve küçük çocuklarda besin alerjisini önlemek için emzirmenin kullanılmasına yönelik yeterli kanıt olmadığını bildirmiş ancak emzirmenin bebekler ve anneler için birçok faydası bulunduğu, mümkün olan her durumda teşvik edilmesi gerektiğini vurgulamıştır (Halken ve ark., 2021).

Anne sütü ile ilgili kesin olan, altı aylık olana kadar yenidoğan için altın standart olmaya devam etmesidir (Nuzzi ve ark., 2021). Bu sebeplerle, doğumdan hemen sonra ten tene temas ile emzirmeye başlanmalı, ilk altı ay boyunca yalnızca anne sütü ile beslenme teşvik edilmelidir. Katı besinler 4-6 aydan önce verilmemeli ve katı besinler beslenmeye dahil edilirken emzirme iki yaşına kadar devam etmelidir (Fewtrell ve ark., 2017).

5.3. Alerjen Besinleri Erken Tanıtma

Diyet alerjenlerinden kaçınmanın besin alerjisi salgın yükü üzerinde etkisinin olmadığını anlaşılması ve besin alerjisi patogenezi ile ilişkili yeni anlayışların gelişmesi, ilgileri besin alerjilerini daha erken müdahaleler ile önlemeye kaydırmıştır (Comberiati ve ark., 2019). Son yıllarda potansiyel alerjen besinlerin bebeklerin diyetine özellikle altıncı aydan önce eklenmesinin, bu besinlere oral tolerans gelişmesini destekleyip desteklemediğini belirlemeyi amaçlayan randomize çalışmalar yapılmıştır (Palmer ve ark., 2013; Du Toit ve ark., 2015, Du Toit ve ark., 2016; Perkin ve ark., 2016; Bellach ve ark., 2017; Natsume ve ark., 2017; Palmer ve ark., 2017; Wei-Liang Tan ve ark., 2017).

The Enquiring About Tolerance (EAT) çalışmasında, altı yaygın alerjen besinin (fıstık, süt, yumurta, buğday, balık ve susam) diyetle eklenmesinin anne sütü ile beslenen 1303 bebekte besin alerjisini önleyip önleyemeyeceği değerlendirilmiştir. Buna göre, 3-6 ayda besinlerle erken tanışan bebeklerin %5,6'sı, altı aydan sonra başlanan grupta ise bebeklerin %7,1'i üç yaşında yapılan besin alerjisi testinde altı besinden en az birine alerji geliştirmiştir. Ancak elde edilen sonuç, yumurta alerjisi ve yer fıstığı alerjisi için anlamlı bulunmamıştır (Perkin ve ark., 2016).

The Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) çalışması, orta şiddetli egzama ve/veya yumurta alerjisi olan yüksek riskli 640 bebekte yer fıstığından kaçınmaya karşı, yer fıstığı ile erken tanışmanın etkinliğini değerlendirmiştir. Beş yaşında, erken uygulamaya başlayan ve düzenli fıstık yiyen çocuklar (%3), yemeyenlere göre (%17) önemli ölçüde daha az fıstık alerjisi geliştirmiştir (Du Toit ve ark., 2015). Bu çalışmanın takip çalışması olan LEAP-On, yer fıstığından kaçınanlara kıyasla, yer fıstığı ile erken tanışan yüksek riskli bebeklerde, müdahale tamamlandıktan bir yıl sonra yer fıstığı alerjisi görülme sıklığında azalmanın kalıcı olduğunu gözlemiştir (Du Toit ve ark., 2016).

Solid Timing for Allergy Research (STAR) çalışması, günlük olarak pastörize edilmiş bütün yumurtanın, plaseboya (pirinç tozu) kıyasla orta şiddetli egzamalı dört aylık bebeklerde, yumurta alerjisi gelişimini önleyip önlemediğini araştırmış ve yumurta duyarlılığı geliştiren bebeklerin oranı iki grupta da benzer bulunmuştur

(Palmer ve ark., 2013). Diğer bir çalışma olan Hen's Egg Allergy Prevention (HEAP) çalışmasında, yumurta duyarlılığı olmayan 4-6 aylık 383 bebek incelenmiştir. Bebekler, bir yaşına kadar haftada üç kez dondurularak kurutulmuş yumurta beyazı veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Müdahale sonunda, sekizi (%5,6) aktif ve dördü (%2,6) plasebo grubunda olmak üzere sadece 12 bebekte yumurtaya karşı IgE gelişmiş ve yumurta alerjisi, aktif grupta %2,1 ve plasebo grubunda ise %0,6 olarak bulunmuştur. (Bellach ve ark., 2017).

Alerjik semptomları olmayan, daha önce yumurta ile tanışmamış ve atopik anneleri olan 820 bebeği içeren Australian Study Starting Time of Egg Protein (STEP) çalışmasında, bebeklere 4-6 aydan 10 aylık olana kadar günlük 0,9 g pastörize çiğ yumurta (haftada ½ tam yumurta) veya plasebo verilmiştir. Analiz sonucunda, iki grup arasında yumurta alerjisi gelişme açısından hiçbir fark olmadığı bildirilmiştir (Palmer ve ark., 2017).

Atopik egzamalı, yumurta alerjisi olmayan 147 yüksek riskli bebekte yumurta alerjisini önlemek için pişmiş yumurta verilmesinin etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren Prevention of Egg allergy with Tiny Amount Intake (PETIT) denemesinde farklı sonuçlar bulunmuştur. Bebekler, pişmiş yumurta tozu (6-9 aylar için 50 mg/gün ve 9-12 aylar için 250 mg/gün) veya plasebo (kabak) ile beslenmek üzere randomize edilmiştir. Yumurtaya karşı klinik aşırı duyarlılık reaksiyonları, 12. ayda aktif grupta (%8) kontrol grubuna kıyasla karşı (%38) önemli ölçüde daha az yaygın bulunmuştur (Natsume ve ark., 2017).

Beating Egg Allergy Trial (BEAT) çalışması, 4-8 aylarda pastörize yumurta ile tanıştırılan yüksek riskli çocukları değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda, 12. ayda aktif gruptaki bebeklerin yumurta beyazına karşı IgE duyarlılığı geliştirme yüzdesi, plasebo grubuna göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (%10,7 'ye karşı %20,5). Bununla birlikte, aktif grup ve plasebo grubu arasında (%10,5 'e karşı %6,2) oral besin yükleme testinde anlamlı bir fark bulunamamıştır (Wei-Liang Tan ve ark., 2017).

Growing Up in Singapore Towards healthy Outcomes (GUSTO) kohort çalışması ise, Singapur'da 1152 gebe annenin ileriye dönük incelenmesi ile yapılmıştır. Bebeklerin çoğu, yumurta (%49,6), yer fıstığı (%88,7) ve kabuklu deniz ürünleri (%90,2) ile 10. aydan sonra tanıştırılmasına rağmen besin alerjisi prevalansı düşük bulunmuştur. Yazarlar genel besin alerjisi prevalansının düşük olduğu popülasyonlarda alerjen besinlerin erken tanıtımının gerekli olmayabileceği bu nedenle önerilerin popülasyonlara göre uyarlanması gerektiği sonucuna varmışlardır (Tham ve ark., 2018).

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) 2017 yılında yayımladığı rehberde, alerjik besinlerin 4. aydan sonra (17. hafta) tamamlayıcı beslenmenin başlamış olduğu herhangi bir zamanda verilebileceğini belirtmiştir. Fıstık alerjisi riski yüksek olan bebekler için (şiddetli egzama, yumurta alerjisi veya LEAP çalışmasında tanımlandığı gibi her ikisi de olanlar), bir profesyonel tarafından yapılan

değerlendirmenin ardından 4-11 aylar arasında yer fıstığı verilmesi önerisi yer almıştır. Glutenin ise, 4- 12 aylarda verilebileceği ancak gluten alımından sonraki ilk haftalarda ve ayrıca bebeklik döneminde büyük miktarlarda gluten alımından kaçınılması gerektiği vurgulanmıştır (Fewtrell ve ark., 2017). Besin alerjilerinin önlenmesi için alerjen besinleri erken tanıma ile ilgili randomize kontrollü çalışmaların özeti Tablo 1’de sunulmuştur (Comberiati ve ark., 2019).

5.4. Hidrolize (Hipoalerjik) Mama Kullanımı

Yenidoğanlarda mukozal bariyer olgunlaşmamıştır ve büyük miktarlarda makro moleküller epiteli geçerek sistemik dolaşıma ulaşabilmektedir. Bağırsak geçirgenliği yaşla birlikte azalsa da, yaşamın ilk birkaç ayında bağışıklık sisteminin olgunlaşmamış olması, besin alerjisi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Anne sütü alamayan yüksek riskli bebeklerde (alerji öyküsü olan ebeveyn veya kardeşi olanlar gibi), bozulmamış süt alerjenlerine erken maruziyeti azaltmak amacı ile hipoalerjik inek sütü protein formülü kullanımı tartışılmaktadır (Grimshaw ve ark., 2017).

Güncellenen EAACI 2020 rehberinde, kısmi hidrolize ya da ileri hidrolize formül kullanımının diğer formlere göre

inek sütü alerjisini önlediğine dair yeterli kanıt olmadığı ancak anne sütü ile beslenme mümkün olmadığında, ailelere hidrolize mamaları da içeren seçenekler sunulabileceği vurgulanmıştır. Yine aynı rehberde, besin alerjilerini önlemek için ilk altı ay soya bazlı mama kullanımının yüksek düzeyde alüminyum, fitat ve fitoöstrojen içerebileceği endişesi ile önerilmediği belirtilmiştir (Halken ve ark., 2021). Amerikan Pediatri Derneği’nin (AAP) 2020 yılında yayımlanan rehberinde de, hidrolize formülün besin alerjisini önlediğine dair yeterli kanıt olmadığı bildirilmiştir (Cosme-Blanco ve ark., 2020).

Besin alerjilerinin önlenmesi ile ilgili olarak yayımlanan kılavuzların sistematik bir derlemesi, alerjilerin önlenmesi için soya formülünün tavsiye edilmemesi konusunda tutarlılık ve yüksek riskli bebeklerde hidrolize bebek formlerinin kullanımına ilişkin bir miktar tutarlılık olduğunu belirtmiştir. Bununla birlikte, 2015-2019 yıllarındaki yeni kılavuzlarda alerji riski yüksek olanlar da dahil olmak üzere tüm bebekler için standart inek sütü formülü kullanımına yönelik bir öneri eğilimi gözlemlenmiştir (Vale ve ark., 2021).

Tablo 1. Alerjen besinleri erken tanıma ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmaların özeti (Comberiati ve ark., 2019)

	Besin Türü	Dahil Edilme Kriteri	M/K (n)	Müdahale	Sonuç
LEAP, 2015, Birleşik Krallık	Yer fıstığı (atıştırıcılık/ yağ)	Şiddetli egzama ve/veya yumurta alerjisi olan 4-11 aylık yüksek riskli bebekler	319/321	Beş yaşa kadar ≥ 6 g yer fıstığı/ hafta, ≥ 3 kez/ hafta	Oral besin yükleme testi ile 5 yaşında yer fıstığı alerjisi prevalansı
STAR, 2013, Avustralya	Yumurta (pastörize edilmiş, çiğ, bütün yumurta tozu)	Orta şiddette egzaması olan (SCORAD skoru ≥ 15), 4 aylık yüksek riskli bebekler	49/37	Sekizinci aya kadar 0,9 g yumurta proteini/gün ya da pirinç tozu	Çiğ yumurta tozu ile oral besin yükleme testi ve deri prick testine göre 1 yaşında yumurta alerjisi prevalansı
HEAP, 2017, Almanya	Yumurta (pastörize edilmiş, çiğ, yumurta beyazı tozu)	Genel popülasyonda 4-6 aylık yumurta duyarlılığı olmayan bebekler (s-IgE $< 0,35$ kU/L)	184/199	Bir yaşa kadar haftada üç kez 2,5 g yumurta proteini ya da pirinç tozu	Pozitif yumurta s-IgE ($\geq 0,35$ kU/L) Çiğ yumurta tozu oral besin yükleme testi ile 1 yaşında yumurta alerjisi prevalansı
STEP, 2017, Avustralya	Yumurta (pastörize edilmiş, çiğ, bütün yumurta tozu)	Maternal atopi geçmişi olan ancak egzaması olmayan yüksek riskli 4-6 aylık bebekler	407/413	Onuncu aya kadar 0,4 g yumurta proteini/ gün ya da plasebo Onuncu aydan itibaren pişmiş yumurta	Çiğ yumurta tozu ile oral besin yükleme testi kullanarak 1 yaşında yumurta alerjisi prevalansı
BEAT, 2017, Avustralya	Yumurta (pastörize edilmiş, çiğ, bütün yumurta tozu)	Birinci derecede yakınlarında alerji öyküsü olan 4 aylık yüksek riskli bebekler	165/154	Sekizinci aya kadar 0,35 g/gün yumurta proteini ya da pirinç tozu, 8. aydan sonra serbest diyet	Deri prick testinde 1 yaşında yumurta beyazına duyarlı gelenlerin oranı (≥ 3 mm) Az pişmiş yumurta ile oral besin yükleme testinde yumurta alerjisi prevalansı
PETIT, 2017, Japonya	Yumurta (pişmiş yumurta tozu)	Dört ila beş aylık egzamalı bebekler	60/61	Altı-dokuz aylarda 0,05 g/gün, sonrasında 12. aya kadar 0,25 g/gün pişmiş yumurta tozu ya da plasebo	Pişmiş bütün yumurta tozu ile 1 yaşında oral besin yükleme testi
EAT, 2016, Birleşik Krallık	Süt (yoğurt), yer fıstığı, pişmiş yumurta, susam, balık, buğday	Genel popülasyonda sadece anne sütüyle beslenen 3 aylık bebekler	652/651	Altı besine sıralı olarak başlama (ilk olarak süt ve randomize olarak diğerleri) Altıncı aya kadar 4 g/hafta protein ya da sadece anne sütü	Besin yükleme testi ile 1-3 yaşlarda 6 besine karşı alerji prevalansı

M/K= müdahale/kontrol

5.5. Mikrobiyota ve Besin Alerjileri

Bağırsak mikrobiyotasının konak bağışıklığındaki önemli rolü, bilim ilerledikçe daha da netleşmeye başlamıştır. Orijinal mikrobiyota bileşiminin bozulması (disbiyoz), besin alerjisinin gelişimi ile ilişkilidir. Doğum şekli, kolostrum ve anne sütü alımı, formüla ile beslenme, patojenler ve antibiyotik kullanımı mikrobiyota gelişimini etkileyen faktörler arasındadır. Belirli bakteri türlerinin ve diyetle alınan posanın fermentasyonu sonucu oluşan kısa zincirli yağ asitlerinin, besin alerjisine karşı koruyucu etkileri bilinmektedir. Ayrıca probiyotikler, bağışıklık ortamını ve bağırsak mikrobiyotasını modüle etme potansiyelleri nedeni ile son zamanlarda büyük ilgi görmüştür. Bu kanıtlar, besin alerjisini önleme ve tedavi etmede yenilikçi stratejiler geliştirmek için temel sağlamaktadır (Shu ve ark., 2019).

5.5.1. Probiyotikler, prebiyotikler ve simbiyotikler

Çeşitli probiyotik suşlar arasında *Lactobacillus GG*'nin (LGG), birçok hayvan ve insan çalışmasında bağırsak mikrobiyal dengesini ve alerjik semptomları iyileştirdiği gösterilmiştir. Özellikle, LGG'nin inek sütü alerjisi (CMA) üzerindeki anti-alerjik etkisi kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Hidrolize kazein formülünün LGG ile desteklenmesinin, CMA'yı azaltmada tek başına hidrolize kazein formüle kıyasla daha etkili olduğu bildirilmiştir (Shu ve ark., 2019). Yapılan bir çalışmada hidrolize kazein formül ile beslenen CMA grubu ve sağlıklı kontrol grubundaki bebeklere LGG takviyesi verilerek, öncesi ve sonrası dışkı örnekleri karşılaştırılmıştır. Sonuçlar LGG takviyesinin bağırsak bakteriyel topluluk yapısını etkileyerek kısmen inek sütü toleransını destekleyebileceğini göstermiştir (Berni Canani ve ark., 2016).

İnek sütü duyarlılığı olan ve olmayan atopik dermatitli bebeklerin alındığı randomize kontrollü daha yeni bir çalışmada, probiyotik takviyesinin hastalığın seyri üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Duyarlı çocuklarda probiyotik alan grup, atopik dermatit skorlarında alerjen duyarlılığı olmayan çocuklara kıyasla önemli ölçüde daha büyük bir düşüş göstermiştir. Çalışma sonucunda, üç ay takviyeden sonra inek sütü duyarlılığı olan ve probiyotik alan grupta altı kat daha fazla iyileşme gözlenmiştir. Alerjik duyarlılığı olmayan çocuklarda takviye, plaseboya göre anlamlı bir farklılık göstermemiştir; probiyotik takviyesinin olumlu etkileri, dokuz ay sonra yapılan takip değerlendirmelerinde de anlamlı bulunmamıştır (Cukrowska ve ark., 2021).

Alerjilerin önlenmesinde prebiyotik kullanımı ile ilgili 22 çalışmanın değerlendirildiği bir sistematik derleme ve meta analizde; yararlı veya zararlı bir etkiyi desteklemek veya reddetmek için yeterli kanıtın olmadığı sonucuna varılmıştır. Çalışmalarda prebiyotik alan gruplarla plasebo grupları arasında yan etkiler açısından anlamlı bir farka rastlanmamıştır (Cuello-Garcia ve ark., 2017).

İnek sütü alerjisi olan çocuklarda simbiyotik içeren aminoasit bazlı mama kullanımı konusunda son zamanlarda yapılan bir meta-analizde, simbiyotik içeren ve içermeyen aminoasit bazlı mamalar alerjik

semptomların yönetilmesinde ve normal büyümenin desteklenmesinde eşit derecede etkili olmasına rağmen, simbiyotik içeren mamaları tüketen çocuklarda antibiyotik kullanımı azalmış ve mikrobiyotalarındaki bifidobakteri türleri daha yüksek bulunmuştur (Sorensen ve ark., 2021).

Gebeler, emziren anneler, bebekler veya küçük çocuklar için besin alerjisini önlemede prebiyotik, probiyotik ya da simbiyotik kullanımına yönelik veya bunların kullanımına karşı herhangi bir öneri bulunmamaktadır. İncelemeler, anneler ve bebekler için prebiyotik, probiyotik ve simbiyotiklerin bebeklik ve erken çocukluk döneminde besin alerjisi üzerinde çok az etkisi olacağı veya hiç etkisi olmayabileceğini ve kanıtların belirsiz olduğunu göstermektedir. Ancak sağlıklı kadın ve bebeklerde zarar verdiğine dair de bir kanıt olmadığı vurgulanmaktadır. Çalışmalar örneklem büyüklüğü, takviye süresi, takviye türü, takviyenin zamanlaması, tanı kriterleri ve takip süresi açısından farklılık göstermekte ve herhangi bir tek probiyotik, prebiyotik veya simbiyotik kombinasyonunun klinik etkileri ve güvenliği diğerlerine atfedilememektedir. Bu da net bir öneride bulunmayı zorlaştırmaktadır (Halken ve ark., 2021).

6. Sonuç

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de alerjik hastalıklarda artışlar vardır. Kültürel faktörler ve beslenme ile ilgili alışkanlıklar, besinlere hayatın erken dönemlerinde uygun olmayan zamanda başlanması, aşırı tüketim, genetik faktörler gibi birçok bileşen besin alerjilerine yol açabilmektedir. Bebek beslenmesinde anne sütü almanın, anne sütü alma süresinin ve tamamlayıcı besinlere başlama zamanının gelişebilecek besin alerjilerinin önlenmesinde önemli olabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda tamamlayıcı besinlere erken başlama, gebe ve emziren annenin beslenmesinde düzenlemeler, prebiyotik ve probiyotik kullanımı gibi mikrobiyota ile ilgili değişiklikler gibi stratejilerin besin alerjilerini azaltabileceği konusu tartışılmaktadır. Bu bağlamda besin alerjilerinin ülkemizdeki durumunun saptanması, risk altındaki bebeklerin izlemlerinde alerji durumlarının olup olmadığının takip edilmesi ve sorgulanması, besin güvenliğinin/güvencesinin sağlanması, toplumun bilinçlendirilmesi ve koruyucu önlemlerin alınmasının önemli olduğu düşünülmektedir.

Katkı Oranı Beyanı

Yazar(lar)ın katkı yüzdesi aşağıda verilmiştir. Tüm yazarlar makaleyi incelemiş ve onaylamıştır.

	G.A.	H.Y.
K	50	50
T	50	50
Y	50	50
KT	50	50
YZ	50	50
KI	50	50
GR	50	50

K= kavram, T= tasarım, Y= yönetim, KT= literatür tarama, YZ= Yazım, KI= kritik inceleme, GR= gönderim ve revizyon

Çatışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Kaynaklar

AAP (American Academy of Pediatrics). 2018. Food allergies and your child. URL: <https://www.healthychildren.org/English/healthy-living/nutrition/Pages/FoodAllergiesinChildren.aspx>. (erişim tarihi: 21 Aralık 2021).

Abrams EM, Gerdts JD, Gruber J, Lemoine-Courcelles C, Simons E, Protudjer JLP. 2021. Race/ethnicity, but not income, are associated with increased odds of shellfish allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 9(1): 550-552.

AİD. 2018. Türk ulusal rehberi 2018. URL: <https://www.aid.org.tr/forms/rehberler/5-1-Anafilaksi%20T%C3%BCrk%20Ulusal%20Rehberi-2018.pdf>. (erişim tarihi: 25 Aralık 2021).

Akarsu A, Ocak M, Köken G, Şahiner ÜM, Soyer Ö, Şekerel BE. 2021. IgE mediated food allergy in Turkey: different spectrum, similar outcome. *Turkish J Pediat*, 63(4): 554-563.

Arga M, Topal E. 2020. Çocuklarda anafilaksi: nedir? Ne değildir? *Klinik Tıp Pediat Derg*, 12(2): 103-113.

Bahçeci Erdem S, Karaman S, Nacaroğlu HT, Ünsal Karkınar CŞ, Toprak Kanık E, Nalçabasmaz T, Can D. 2016. Risk Grup in Anaphylaxis: Infant Anaphylaxis. *Asthma Allergy Immunol*, 14(1): 30-35.

Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, Trendelenburg V, Aksünger Ö, Kalb B, Beyer K. 2017. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *J Allergy Clin Immunol*, 139(5): 1591-1599.

Berni Canani R, Sangwan N, Stefka AT, Nocerino R, Paparo L, Aitoro R, Nagler CR. 2016. Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J*, 10(3): 742-750.

Biagi C, Nunzio MD, Bordoni A, Gori D, Lanari M. 2019. Effect of adherence to mediterranean diet during pregnancy on children's health: a systematic review. *Nutrients*, 11(5): E997.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). 2014. Voluntary guidelines for managing food allergies in schools and early care and education programs. URL: https://www.cdc.gov/healthyschools/foodallergies/pdf/20_316712-A_FA_guide_508tag.pdf. (erişim tarihi: 21 Aralık 2021).

Comberiati P, Costagiola G, D'Elios S, Peroni D. 2019. Prevention of food allergy: the significance of early introduction. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(7): E323.

Cosme-Blanco W, Arroyo-Flores E, Ale H. 2020. Food Allergies. *Pediatr Rev*, 41 (8): 403-415.

Cuello-Garcia C, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Morgano GP, Zhang Y, Brozek JL. 2017. Prebiotics for the prevention of allergies: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Allergy*, 47(11): 1468-1477.

Cukrowska B, Ceregra A, Maciorkowska E, Surowska B, Zegadło-Mylik MA, Konopka E, Motyl I. 2021. The effectiveness of probiotic Lactobacillus rhamnosus and Lactobacillus casei strains in children with atopic dermatitis and cow's milk protein allergy: a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled study. *Nutrients*, 13(4): 1169.

De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L. 2020. New perspectives in food allergy. *International J Molecular Sciences*, 21(4): 1474.

Devdas JM, Mckie C, Fox AT, Ratageri VH. 2018. Food allergy in children: an overview. *Indian J Pediat*, 85(5): 369-374.

Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, LEAP Study Team. 2015. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *New England J Med*, 372(9): 803-813.

Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, Sever ML, Lawson K, Bahnson HT, Immune Tolerance Network LEAP-On Study Team. 2016. Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption. *New England J Med*, 374(15): 1435-1443.

Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, Molgaard C. 2017. Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 64(1): 119-132.

Fiocchi A, Assa'ad A, Bahna S, Adverse Reactions to Foods Committee, American College of Allergy, Asthma and Immunology. 2006. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: A consensus document. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 97(1): 10-20.

Grimshaw K, Logan K, O'Donovan S, Kiely M, Patient K, van Bilsen J, Roberts G. 2017. Modifying the infant's diet to prevent food allergy. *Arch Dis Child*, 102(2): 179-186.

Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Blumenstock JA, Jiang J, Davis MM, Nadeau KC. 2018. The public health impact of parent-reported childhood food allergies in the United States. *Pediatrics*, 142(6): e20181235.

Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. 2021. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol*, 32(5): 843-858.

Jeurink PV, Knipping K, Wiens F, Barańska K, Stahl B, Garsen J, Krolak-Olejnik B. 2019. Importance of maternal diet in the training of the infant's immune system during gestation and lactation. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 59(8): 1311-1319.

Karatas P, Uysal P, Kahraman Berberoglu B, Erge D, Calisir H. 2022. The low maternal consumption of homemade fermented foods in pregnancy is an additional risk factor for food protein-induced allergic proctocolitis: a case-control study. *Int Arch Allergy Immunol*, 183(3): 262-270.

Liew WK, Williamson E, Tang MLK. 2009. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol*, 123(2): 434-442.

Loh W, Tang M. 2018. The epidemiology of food allergy in the global context. *Int J Environ Res Public Health*, 15(9): 2043.

Malmir H, Larijani B, Esmailzadeh A. 2021. Fish consumption during pregnancy and risk of allergic diseases in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 62(27): 7449-7459.

McGowan EC, Matsui EC, McCormack MC, Pollack CE, Peng R, Keet

- CA. 2015. Effect of poverty, urbanization, and race/ethnicity on perceived food allergy in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 115(1): 85-86.
- Morgan S, Koren G, Bozzo P. 2013. Is caffeine consumption safe during pregnancy? *Can Fam Physician*, 59(4): 361-362.
- Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, PETIT Study Team. 2017. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 389(10066): 276-286.
- Neerven RJJ, van ve Savelkoul H. 2017. Nutrition and allergic diseases. *Nutrients*, 9(7): 762.
- NHS (National Health Services). 2019. Diagnosis food allergy. URL: <https://www.nhs.uk/conditions/food-allergy/diagnosis/>. (erişim tarihi: 23 Aralık 2021).
- Nuzzi G, Di Cicco ME, Peroni DG. 2021. Breastfeeding and allergic diseases: what's new? *Children*, 8(5): 330.
- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. 2014. The epidemiology of food allergy in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 69(1): 62-75.
- Ogawa K, Pak K, Yamamoto-Hanada K, Ishitsuka K, Sasaki H, Mezawa H, Group on behalf of J. E. and C. S. (JECS). 2021. Association between maternal vegetable intake during pregnancy and allergy in offspring: Japan Environment and Children's Study. *PLOS ONE*, 16(1), e0245782.
- Palmer DJ, Metcalfe J, Makrides M, Gold MS, Quinn P, West CE, Prescott SL. 2013. Early regular egg exposure in infants with eczema: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 132(2): 387-392.e1.
- Palmer DJ, Sullivan TR, Gold MS, Prescott SL, Makrides M. 2017. Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 139(5): 1600-1607.e2.
- Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, EAT Study Team. 2016. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *New England J Med*, 374(18): 1733-1743.
- Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, Sampson HA, Lack G, Beyer K, Oettgen HC. 2018. Food allergy. *Nat Rev Disease Primers*, 4(1): 17098.
- Shu SA, Yuen AWT, Woo E, Chu KH, Kwan HS, Yang GX, Leung PSC. 2019. Microbiota and food allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*, 57(1): 83-97.
- Sorensen K, Cawood AL, Gibson GR, Cooke LH, Stratton RJ. 2021. Amino acid formula containing synbiotics in infants with cow's milk protein allergy: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 13(3): 935.
- Stråvik M, Barman M, Hesselmar B, Sandin A, Wold AE, Sandberg AS. 2020. Maternal intake of cow's milk during lactation is associated with lower prevalence of food allergy in offspring. *Nutrients*, 12(12): 3680.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2012. Besin Alerjileri. URL: <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/Beslenme-Bilgi-Serisi-2/Besin-Alerjileri.pdf> (erişim tarihi: 21 Aralık 2021).
- Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M, Miyake Y. 2021. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of food allergy in young Japanese children. *J Paediatr Child Health*, 57(6): 903-907.
- Tham EH, Lee BW, Chan YH, Loo EXL, Toh JY, Goh A, Shek LPC. 2018. Low food allergy prevalence despite delayed introduction of allergenic foods-data from the GUSTO cohort. *J Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 6(2): 466-475.e1.
- Tuokkola J, Lamminsalo A, Metsälä J, Takkinen HM, Tapanainen H, Åkerlund M, Virtanen SM. 2021. Maternal antioxidant intake during pregnancy and the development of cows' milk allergy in the offspring. *British J Nutr*, 125(12): 1386-1393.
- Vale SL, Lobb M, Netting MJ, Murray K, Clifford R, Campbell DE, Salter SM. 2021. A systematic review of infant feeding food allergy prevention guidelines – can we AGREE? *World Allergy Organ J*, 14(6): 100550.
- Venter C, Meyer RW, Nwaru BI, Roduit C, Untersmayr E, Adel-Patient K, O'Mahony L. 2019. EAACI position paper: Influence of dietary fatty acids on asthma, food allergy, and atopic dermatitis. *Allergy*, 74(8): 1429-1444.
- Wei-Liang Tan J, Valerio C, Barnes EH, Turner PJ, Van Asperen PA, Kakakios AM, Beating Egg Allergy Trial (BEAT) Study Group. 2017. A randomized trial of egg introduction from 4 months of age in infants at risk for egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 139(5): 1621-1628.e8.