

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE GIDA ALERJİLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİYE MAKRO BESİN ÖGELERİNİN ETKİSİ

Çağla PINARLI FALAKACILAR¹, Gamzegül BİLGİNER DİLER²

Gönderilme Tarihi: 15.11.2023 – Kabul Tarihi:26.02.2024

Öz

Son yıllarda bağırsak mikrobiyotası ve gıda alerjileri arasındaki ilişki üzerine yapılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Diyet bileşenleri ve bu bileşenlerin bağırsak mikrobiyomu üzerine etkileri, gıda alerjilerinin birden fazla alanına doğrudan veya dolaylı olarak etki etmektedir. Bu derlemenin amacı gıda alerjilerinde bağırsak mikrobiyotasının etkisi ve diyetle alınan makro besin ögelerinin mikrobiyota ve gıda alerjileri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesidir.

Anahtar Kelimeler: Bağırsak mikrobiyotası, gıda alerjisi, mikrobiyota

THE EFFECT OF MACRONUTRIENTS ON THE RELATIONSHIP BETWEEN INTESTINAL MICROBIOTA AND FOOD ALLERGIES

Abstract

In recent years, there have been many studies on the relationship between gut microbiota and food allergies. Dietary components and their effects on the gut microbiome directly or indirectly impact multiple domains of food allergies. The aim of this review is to evaluate the effect of intestinal microbiota on food allergies and the effects of dietary macronutrients on microbiota and food allergies.

Keywords: Gut microbiota, food allergy, microbiota

Atıf: Pınarlı Falakacılar, Ç. ve Bilginer Diler, G. (2024). Bağırsak mikrobiyotası ve gıda alerjileri arasındaki ilişkiye makro besin ögelerinin etkisi. *JHSS*, 7(1), 72-83
<https://doi.org/10.61150/jhss.2024070105>

¹ Sorumlu Yazar, İstanbul Gedik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, cagla.pnrl@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8733-8148

² İstanbul Gedik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, gbd@hotmail.com, ORCID: 0009-0004-1035-7465

Giriş

Sanayileşen dünyamızda önemli halk sağlığı sorunlarından biri olarak kabul edilen gıda alerjileri, belirli bir gıdaya maruziyet sonucu tekrarlanabilir bir şekilde ortaya çıkan spesifik bir bağışıklık tepkisinden kaynaklanan olumsuz sağlık etkisi olarak tanımlanmaktadır (Boyce vd., 2014). Gıda alerjilerine neden olan besinler arasında özellikle süt, yumurta, soya, buğday, yer fıstığı, balık, kabuklu deniz ürünleri ve yağlı tohumlar ön plana çıkmaktadır. Bu besinler tüm gıda alerjilerinin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır (Tufail vd., 2019). Gıda alerjileri; solunum yolu hastalıkları, mide-bağırsak hastalıklarına ve cilt sorunları gibi sağlık problemlerine neden olabilmektedir. Gıda alerjileri yaşamı ciddi anlamda tehdit eden anafilaktik şoka ve ölüme sebebiyet verebilmektedir. Tüm bu nedenlerle gıda alerjileri yaşayan bireylerin yaşam kaliteleri ciddi anlamda olumsuz yönde etkilenebilmektedir (Andorf vd., 2017). Günümüzde gıda alerjileri için proaktif spesifik tedaviler mevcut olmamakla birlikte alerjenlerden kaçınmak ve acil ilaç tedavileri şu anki en etkili çözümlerdir. Son yıllarda gastrointestinal sistemdeki yerleşik mikrobiyotanın, gıda alerji riskini potansiyel olarak değiştirebildiği düşünülmektedir (Sampson vd., 2018).

Günümüz araştırmaları kommensal mikrobiyotanın gıda alerjileri üzerindeki etkilerinin önemini kanıtlamaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, değişen mikrobiyotanın gıda alerjileri ile ilişkili olduğunu ortaya çıkarmaktadır. Gıda alerjisine sahip bireylerle sağlıklı bireylerin bağırsak mikrobiyotalarında farklılıklar olduğu görülmektedir. Özellikle bireylerde alerji gelişme riski ile disbiyozis arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Mikrobiyotanın gıda alerjilerinin gelişimindeki rolünü test etmeye yönelik ilk yaklaşımlarda, bağırsaktaki bakteri yükünü azaltmak için geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmıştır. Bu testler mikrobiyotanın, fıstık veya süt alerjisinin duyarlılığını ve gelişimini önlemek için baskılayıcı bir sinyal sağladığını göstermiştir. Bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin, konak canlıda gıda alerjisine direnç ya da duyarlılıkla ilişkili olabileceğine dair artan kanıtlar ile gıda alerjisi ve gıda alerjisi toleransındaki önemi nedeniyle gastrointestinal mikrobiyotayı değiştirmeyi amaçlayan terapötikler geliştirilmektedir (Stefka vd., 2014).

Mikrobiyotanın alerji üzerindeki potansiyel etkisi, 1989 yılında geniş ailelerde yaşayan çocuklarda alerjik rinit ve egzama oranlarının daha düşük olduğu epidemiyolojik gözlemlerle

“hijyen hipotezi” olarak ortaya atılmıştır. Hipotez, erken çocukluk döneminde kardeşlerle temas sonucu oluşan veya annenin büyük kardeşlerle teması sonucu doğum öncesi edinilen enfeksiyonun alerjiye karşı koruduğu yönündedir (Strachan vd., 1989). Buna istinaden son yıllarda alerjik hastalıkların sıklığındaki artışın enfeksiyon görülme sıklığının azalmasından ziyade, batı tipi beslenme alışkanlıkları, değişen yaşam tarzı ve yaşanılan ortamdan kaynaklı olduğu düşünülmektedir (Lambrecht vd., 2017).

Tüm bu nedenlerle bu çalışmanın amacı, gıda alerjilerinin gelişmesinde mikrobiyotanın etkisini derlemektir.

Gıda Alerjilerinde Bağırsak Mikrobiyotasının Etkisi: Potansiyel Mekanizmalar

Bağırsak mikrobiyotası; gıda antijenlerine verilen tepkinin düzenlenmesi, mukozal bariyer fonksiyonu üzerine etki ve Treg gelişimi üzerine etki gibi farklı mekanizmalarla etki göstermektedir. Bağırsak mikrobiyotasındaki bariyer fonksiyonu çeşitli mekanizmalarla gıda alerji gelişimini düzenleyebilmektedir. Bağırsak mikrobiyotasında artan Clostridia kolonizasyonu, antimikrobiyal peptitlerin üretimini ve goblet hücreleri tarafından mukus salgılanmasını teşvik ederek epitel bariyer bütünlüğünü koruyan bir sitokin olan IL-22 seviyelerini artırmaktadır (Stefka vd., 2014). Üretilen IL-22, bağırsağın diyet proteinlerine karşı geçirgenliğini azaltırken diğer taraftan alerjik duyarlılığı da önlemede potansiyel etkili görülmüştür. Yapılan başka bir araştırmada inek sütü alerjisi olan bebeklerin feçeş mikrobiyota kolonizasyonunda, epitel hücre onarımı ile ilişkili faktörlerin azaldığı görülmüştür. Kommensal bakteriler aracılığıyla artan bağırsak bariyer fonksiyonu, gıda alerjenlerinin sistemik dolaşıma erişimini azaltmada ve dolayısıyla gıda alerjilerine karşı korumada potansiyel etkilere sahiptir (Feehley vd., 2019).

Gıda antijenine özgü Treg’lerin gelişiminin, gıda alerjilerinde kritik bir faktör olduğu düşünülmektedir (Pabst & Mowat, 2012). Konuyla ilgili yapılan bir çalışmada, süt alerjisi yaşamış ve bu durumu atlatmış çocuklarda süt alerjisine özgü Treg miktarında artış gözlenmiştir. Bu sonuç insanlarda belirli gıda alerjilerine karşı tolerans oluşturmanın erken aşamalarının Treg’lerle ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (Shreffler vd., 2009). Bunlara ek

olarak, bağırsak mikrobiyotasında esas olarak Clostridia tarafından fermente edilen diyet lifleri aracılığıyla üretilen kısa zincirli yağ asitleri gibi metabolitler Treg'lerin gelişimini direkt olarak etkileyebileceğini göstermektedir. (Tan vd., 2016) Kanıtlar mikrobiyotanın, özellikle de Clostridia suşlarının, Treg hücrelerinin üretilmesi yoluyla gıda alerjilerine karşı koruma sağlayabileceğini göstermektedir (Faith vd., 2014). Ayrıca, yüksek lifli diyet tüketimi ile üretilen artan kıza zincirli yağ asitleri, GPR43 ve GPR109a reseptörlerine etki ederek gıda alerjilerine karşı potansiyel etki göstermektedir (Tan vd., 2016).

Diyetle Alınan Karbonhidratların Mikrobiyota ve Gıda Alerjileri Üzerine Etkileri

Karbonhidratlar gastrointestinal sistemde sindirilebilirliklerine göre iki gruba ayrılmaktadır. İlk olarak sindirilebilir karbonhidratlar; glukoz, laktoz, fruktoz, sakkaroz ile polisakkaritlerden; nişasta, monosakkaritler, disakkaritler ve oligosakkaritler olup ince bağırsakta hidrolize edilerek, glukoz olarak hızla kana salınırlar. İkinci olarak diyet lifi dediğimiz sindirime dirençli olan ve kalın bağırsaktaki bakteriler tarafından fermente edilen karbonhidratlar; nişasta olmayan polisakkaritler, sindirilemeyen oligosakkaritler, lignin gibi isimlendirilmektedirler (Rinninella vd., 2019).

Sindirilebilen karbonhidratların bağırsak mikrobiyotası ve gıda alerjileri üzerine ilişkisi hakkında bilimsel kaynaklar yetersiz olup, diyet lifleri ve gıda alerjisi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar ve buna ilişkin kanıtlar daha fazladır (Pantazi vd., 2023).

Diyet lifi, mikrobiyom homeostazını teşvik ederek ve mukozal ve epitelyal bariyer fonksiyonunu geliştirerek bağırsak sağlığına katkıda bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyomu homeostazı sağlığın korunmasında önemli bir role sahipken, disbiyoz yani bozulmuş bağırsak mikrobiyotası ise gıda alerjileri, astım ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi yaygınlaşan kronik hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. İnsan kohort çalışmaları ve hayvan modelli çalışmalarında diyet lifi alımının bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve temel işlevselliğini olumlu şekilde etkilediğine dair kanıtlar artmaktadır (Makki vd., 2018).

Diyetle Alınan Yağların Mikrobiyota ve Gıda Alerjileri Üzerine Etkileri

Yağlar, hidrokarbon zincirindeki bağlara göre doymuş yağ asitleri ve doymamış yağ asitleri olarak ikiye ayrılmaktadır. Doymuş yağlardan zengin olan Batı tipi diyetler, sağlık üzerine olumsuz etkilere sahiptir. Doymamış yağlar açısından zengin olan Akdeniz diyetinin ise anti-inflamatuar ve anti-alerjenik etkileri olduğu ve sağlığı olumlu yönde etkilediği kabul edilmektedir. Hidrokarbon zincirinde çift bağların konumuna göre doymamış yağ asitleri, n-3 çoklu doymamış yağ asitleri (n-3 PUFA'lar) ve n-6 çoklu doymamış yağ asitleri (n-6 PUFA'lar) olarak sınıflandırılmaktadır (Pantazi vd., 2023).

Yapılan çalışmalar diyetteki PUFA'ların, çeşitli metabolik süreçleri, enzimlerin ve sitokinlerin ekspresyonunu düzenleyerek bağışıklık sisteminin gelişimini etkileyebileceğini göstermiştir. N-6 PUFA alımının artması, alerjik hastalıkların görülme sıklığı ve prevalansındaki artışla ilişkilendirilmiştir. N-3 PUFA'ların ise alerjik reaksiyonlar ve belirtileri üzerinde koruyucu bir potansiyel etkisi bulunmaktadır (Wu vd., 2019). Bu bilgiler ışığında n-6/n-3 PUFA oranları sağlık açısından oldukça önemlidir. Gıda alerjileri ile ilişkili olarak n-6 PUFA açısından zengin %10 soya yağı alımı, Th2:Treg ve Th2:Th1 hücre oranlarında artışa ve bunun yanı sıra gıda alerjisi gelişmesi veya duyarlılığını artırabilen mast hücrelerinin tepkisindeki artışa da neden olmaktadır (Van den Elsen vd., 2015).

Öte yandan n-6/n-3 PUFA'ların bağırsak mikrobiyota dengesini düzenlediği bilinmektedir. Örneğin, yüksek n-6/n-3 PUFA oranı proinflatuar bakteri oranlarını artırırken, düşük n-6/n-3 PUFA oranı ise anti-inflatuar bakteri oranını artırabilmektedir (Costantini vd., 2017). Özellikle n-3 PUFA'lar olarak eikosapentanoik asit ve dokosaheksanoik asitin, sağlığa faydalı mikroorganizmaları (örneğin Akkermansia ve Bifidobacterium) sürekli olarak artırdığı ve zararlı bakterileri (örneğin Streptococcus ve Escherichia) azalttığı bilinmektedir (Yang vd., 2020).

Yüksek miktarda doymuş yağ alımı Firmicutes ve Proteobakterilerin artması ve Bacteroidetes'in azalması yoluyla bağırsak mikroflorası dengesinin bozulmasına neden olmaktadır (Coelho vd., 2019). Ayrıca yüksek yağlı diyetler bağırsak bariyer sistemini etkileyerek, bağırsak bariyer fonksiyonunu olumsuz yönde etkileyebilir. Bağırsak bariyer

fonksiyonundaki bu bozulma, bağırsak bariyerini destekleyen mikroorganizmaların azalması ile ilişkilendirilmektedir (Rohr vd., 2020).

Diyetle Alınan Proteinlerin Mikrobiyota ve Gıda Alerjileri Üzerine Etkileri

Diyetle alınan proteinler ile bağırsak mikrobiyotası arasında güçlü bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Dahası, bağırsak mikrobiyotası kaynaklı aminoasit metabolitlerinin (indol ve indol türevleri gibi) hem homeostaz hem de hastalık durumlarında doğuştan gelen bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir (Pantazi vd., 2023).

Diyet proteinlerinin gıda alerjileri üzerindeki etkisi, gıda duyarlılığını tetiklemesi veya ortaya çıkan alerjen immünoterapisinin temelini oluşturması olarak iki şekilde görülebilmektedir (Paula-Silva vd., 2015).

Dikkat çekici bir şekilde çok sayıda çalışma, diyetdeki protein alımının aynı zamanda genel mikrobiyal çeşitliliği modüle ettiğini, farklı diyet protein kaynakları (bitkisel veya hayvansal protein kaynakları) ile farklı bağırsak mikrobiyota profilleri arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bitkisel bazlı protein kaynaklarının tüketiminin, Bifidobacterium ve Lactobacillus bolluğunu ve anti-inflamasyonu indüklediği, bağışıklık toleransını teşvik ettiği ve bağırsak bariyer fonksiyonunu koruduğu düşünülen kısa zincirli yağ asitleri seviyelerini artırdığı düşünülmektedir (Singh vd., 2012).

Diyetle Alınan Polifenollerin Mikrobiyota ve Gıda Alerjileri Üzerine Etkileri

Polifenoller en yaygın bitki kaynaklı biyoaktif maddelerdir. Gıdalarda 8000'den fazla tanımlanmış polifenol bulunmaktadır (Serra vd., 2018). Polifenollerin büyük bir kısmı (%90-95) emilmeden doğrudan ince bağırsaktan geçer ve böylece kalın bağırsağa gelerek burada bağırsak mikrobiyotası tarafından konağın sağlığına fayda sağlayan daha küçük metabolitlere dönüştürülürler (Nie vd., 2019). Diyetdeki polifenollerin ve polifenol açısından zengin gıdaların kapsamlı anti-alerjik özellikler sergiledikleri yaygın olarak rapor edilmektedir. Çok

sayıda in vivo ve in vitro deneysel çalışma polifenollerin, pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini azaltarak ve histamin salınımının regülasyonu ile alerjik bağışıklık tepkilerinin modülasyonunu sağladığını göstermiştir (Mlcek vd., 2016; Zhang vd., 2019). Polifenoller, Th1/Th2 bağışıklık tepkisindeki dengesizliği iyileştirebilir, alerji semptomlarını hafifleterek antijene spesifik IgE oluşumunu baskılayabilmektedir (Mlcek vd., 2016). Ayrıca polifenoller, sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu ve bağırsak mukus üretimini modüle ederek bağırsak geçirgenliğini düzenleyebilir ve mukozal bağışıklık homeostazisini koruyabilir. (Serra vd., 2018; Wan vd., 2020).

Probiyotiklerin Gıda Alerjileri Üzerine Etkileri

Sağlık üzerine potansiyel etkileri olan canlı mikroorganizmalar olarak Probiyotikler, gıda alerjilerinin tedavisi için mikrobiyota ilişkili olarak yakından incelenmiştir. İnek sütü alerjisi olan 119 bebek üzerinde 12 ay boyunca yapılan çalışmada *Lactobacillus casei* ve *Bifidobacterium lactis* takviyesi süt alerjisinin iyileşmesini hızlandırmamıştır (Fujimura vd., 2016). Süt alerjisi olan 220 bebek üzerinde yapılan başka bir araştırmada, 3 yıl boyunca *Lactobacillus rhamnosus* GG içeren veya içermeyen yoğun hidrolize formüle verilmiştir. Probiyotik içeren formüle alan bebeklerin 12, 24 ve 36 aylıkken daha yüksek inek sütü toleransına sahip olduğu bulunmuştur (Agus vd., 2018). Bir başka çalışmada *Lactobacillus rhamnosus* GG, yer fıstığı alerjisi için yer fıstığı oral immünoterapisine mikrobiyal bir yardımcı olarak incelenmiştir. 62 çocuğun, 18 ay boyunca yer fıstığı oral immünoterapisi ve plasebo ile birlikte *Lactobacillus rhamnosus* GG almak üzere randomize edildiği klinik çalışmada, kombinasyon tedavisi alan deneklerin %89,7'sinin, plasebo alanların %7,1'ine kıyasla alerjene karşı duyarsızlaşma elde ettiği gözlenmiştir (Quintana vd., 2008)

Sonuç

Son yıllarda bağırsak mikrobiyotası ve gıda alerjileri arasındaki ilişki üzerinde durulmaya başlanmış önemli konulardan birisidir. Diyet bileşenleri ve bu bileşenlerin bağırsak mikrobiyomu üzerine etkileri, gıda alerjilerinin birden fazla alanına doğrudan veya dolaylı

olarak etki etmektedir. Yüksek lif içeren, bitkisel protein kaynakları açısından zengin olan, n-6/n-3 PUFA oranına dikkat edilen, doymuş yağları sınırlı içeren, Probiyotikler ve polifenollerden zengin bir diyet modeli, gıda alerjilerinin önlenmesinde veya tedavisinde mikrobiyota aracılı potansiyel etkilere sahiptir. Konuyla ilgili mekanizmaların net bir şekilde anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çatışma Beyanı

Çalışma kapsamında herhangi bir kişisel ve/veya finansal çıkar çatışması yoktur.

Yazar Katkı Oranı

Sıra	Adı soyadı	ORCID	Makaleye katkısı*
1	Çağla PINARLI FALAKACILAR	0000-0002-8733-8148	1, 2, 3, 4, 5
2	Gamzegül BİLGİNER DİLER	0009-0004-1035-7465	1,2,4
*Katkı bölümüne ilgili açıklamanın karşılığına gelen rakam(lar)ı yazınız.			
1. Çalışmanın tasarlanması 2. Verilerin toplanması 3. Verilerin analizi ve yorumu 4. Yazının yazılması 5. Kritik revizyon			

Kaynakça

Agus, A., Planchais, J., & Sokol, H. (2018). Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host & Microbe*, 23(6), 716–724.

Andorf, S., Borres, M. P., Block, W., Tupa, D., Bollyky, J. B., Sampath, V., Elizur, A., Lidholm, J., Jones, J. E., Galli, S. J., Chinthrajah, R. S., & Nadeau, K. C. (2017). Association of clinical reactivity with sensitization to allergen components in multifeed-allergic children. *The journal of allergy and clinical immunology. In Practice*, 5(5), 1325–1334.e4.

Ben-Shoshan, M., Harrington, D. W., Soller, L., Fragapane, J., Joseph, L., St Pierre, Y., Godefroy, S. B., Elliott, S. J., & Clarke, A. E. (2010). A population-based study on peanut, tree nut, fish, shellfish, and sesame allergy prevalence in Canada. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(6), 1327–1335.

Björkstén, B., Naaber, P., Sepp, E., & Mikelsaar, M. (1999). The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clinical and experimental allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 29(3), 342–346.

Boyce, J. A., Assa'ad, A., Burks, A. W., Jones, S. M., Sampson, H. A., Wood, R. A., Plaut, M., Cooper, S. F., Fenton, M. J., Arshad, S. H., Bahna, S. L., Beck, L. A., Byrd-Bredbenner, C., Camargo, C. A., Jr, Eichenfield, L., Furuta, G. T., Hanifin, J. M., Jones, C., Kraft, M., Levy, B. D., ... NIAID-Sponsored Expert Panel (2010). Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the united states: summary of the niaid-sponsored expert panel report. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(6), 1105–1118.

Bunyavanich, S., & Berin, M. C. (2019). Food allergy and the microbiome: Current understandings and future directions. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 144(6), 1468–1477.

Coelho, O. G. L., Cândido, F. G., & Alfenas, R. C. G. (2019). Dietary fat and gut microbiota: mechanisms involved in obesity control. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(19), 3045–3053.

Costantini, L., Molinari, R., Farinon, B., & Merendino, N. (2017). Impact of omega-3 fatty acids on the gut microbiota. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 2645.

Faith, J. J., Ahern, P. P., Ridaura, V. K., Cheng, J., & Gordon, J. I. (2014). Identifying gut microbe-host phenotype relationships using combinatorial communities in gnotobiotic mice. *Science Translational Medicine*, 6(220), 220ra11.

Feehley, T., Plunkett, C. H., Bao, R., Choi Hong, S. M., Culleen, E., Belda-Ferre, P., Campbell, E., Aitoro, R., Nocerino, R., Paparo, L., Andrade, J., Antonopoulos, D. A., Berni Canani, R., & Nagler, C. R. (2019). Healthy infants harbor intestinal bacteria that protect against food allergy. *Nature Medicine*, 25(3), 448–453.

Fujimura, K. E., Sitarik, A. R., Havstad, S., Lin, D. L., Levan, S., Fadrosch, D., Panzer, A. R., LaMere, B., Rackaityte, E., Lukacs, N. W., Wegienka, G., Boushey, H. A., Ownby, D. R., Zoratti, E. M., Levin, A. M., Johnson, C. C., & Lynch, S. V. (2016). Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nature Medicine*, 22(10), 1187–1191.

Gupta, R. S., Springston, E. E., Warrier, M. R., Smith, B., Kumar, R., Pongracic, J., & Holl, J. L. (2011). The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*, 128(1), e9–e17.

Hol, J., van Leer, E. H., Elink Schuurman, B. E., de Ruiter, L. F., Samsom, J. N., Hop, W., Neijens, H. J., de Jongste, J. C., Nieuwenhuis, E. E., & Cow's Milk Allergy Modified by Elimination and Lactobacilli study group (2008). The acquisition of tolerance toward cow's

milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(6), 1448–1454.

Lambrecht, B. N., & Hammad, H. (2017). The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nature Immunology*, 18(10), 1076–1083.

Metsälä, J., Lundqvist, A., Kaila, M., Gissler, M., Klaukka, T., & Virtanen, S. M. (2010). Maternal and perinatal characteristics and the risk of cow's milk allergy in infants up to 2 years of age: a case-control study nested in the Finnish population. *American Journal of Epidemiology*, 171(12), 1310–1316.

Mlcek, J., Jurikova, T., Skrovankova, S., & Sochor, J. (2016). Quercetin and its anti-allergic immune response. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 21(5), 623.

Nie, Q., Chen, H., Hu, J., Fan, S., & Nie, S. (2019). Dietary compounds and traditional Chinese medicine ameliorate type 2 diabetes by modulating gut microbiota. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(6), 848–863.

Pabst, O., & Mowat, A. M. (2012). Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunology*, 5(3), 232–239.

Pantazi, A. C., Mihai, C. M., Balasa, A. L., Chisnoiu, T., Lupu, A., Frecus, C. E., Mihai, L., Ungureanu, A., Kassim, M. A. K., Andrusca, A., Nicolae, M., Cuzic, V., Lupu, V. V., & Cambrea, S. C. (2023). Relationship between Gut Microbiota and Allergies in Children: A Literature Review. *Nutrients*, 15(11), 2529.

Patterson, E., O' Doherty, R. M., Murphy, E. F., Wall, R., O' Sullivan, O., Nilaweera, K., Fitzgerald, G. F., Cotter, P. D., Ross, R. P., & Stanton, C. (2014). Impact of dietary fatty acids on metabolic activity and host intestinal microbiota composition in C57BL/6J mice. *The British Journal of Nutrition*, 111(11), 1905–1917

Paula-Silva, J., Santiago, A. F., Oliveira, R. P., Rosa, M. L., Carvalho, C. R., Amaral, J. F., & Faria, A. M. (2015). Effect of a protein-free diet in the development of food allergy and oral tolerance in BALB/c mice. *The British Journal of Nutrition*, 113(6), 935–943.

Quintana, F. J., Basso, A. S., Iglesias, A. H., Korn, T., Farez, M. F., Bettelli, E., Caccamo, M., Oukka, M., & Weiner, H. L. (2008). Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. *Nature*, 453(7191), 65–71.

Rinninella, E., Cintoni, M., Raoul, P., Lopetuso, L. R., Scaldaferri, F., Pulcini, G., Miggianno, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). Food components and dietary habits: Keys for a healthy gut microbiota composition. *Nutrients*, 11(10), 2393.

-
- Rohr, M. W., Narasimhulu, C. A., Rudeski-Rohr, T. A., & Parthasarathy, S. (2020). Negative effects of a high-fat diet on intestinal permeability: A Review. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)* 11(1), 77–91.
- Sampson, H. A., O'Mahony, L., Burks, A. W., Plaut, M., Lack, G., & Akdis, C. A. (2018). Mechanisms of food allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(1), 11–19.
- Serra, D., Almeida, L. M., & Dinis, T. C. (2018). Dietary polyphenols: A novel strategy to modulate microbiota-gut-brain axis. *Trends in Food Science & Technology*, 78, 224-233.
- Shreffler, W. G., Wanich, N., Moloney, M., Nowak-Wegrzyn, A., & Sampson, H. A. (2009). Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 123(1), 43–52.e7.
- Sicherer, S. H., Muñoz-Furlong, A., Godbold, J. H., & Sampson, H. A. (2010). US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(6), 1322–1326.
- Singh, R. K., Chang, H. W., Yan, D., Lee, K. M., Ucmak, D., Wong, K., Abrouk, M., Farahnik, B., Nakamura, M., Zhu, T. H., Bhutani, T., & Liao, W. (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*, 15(1), 73.
- Stefka, A. T., Feehley, T., Tripathi, P., Qiu, J., McCoy, K., Mazmanian, S. K., Tjota, M. Y., Seo, G. Y., Cao, S., Theriault, B. R., Antonopoulos, D. A., Zhou, L., Chang, E. B., Fu, Y. X., & Nagler, C. R. (2014). Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(36), 13145–13150.
- Strachan D. P. (1989). Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ (Clinical research ed.)* 299(6710), 1259–1260.
- Świątecka, D., Narbad, A., Ridgway, K. P., & Kostyra, H. (2011). The study on the impact of glycosylated pea proteins on human intestinal bacteria. *International Journal of Food Microbiology*, 145(1), 267–272.
- Tan, J., McKenzie, C., Vuillermin, P. J., Goverse, G., Vinuesa, C. G., Mebius, R. E., Macia, L., & Mackay, C. R. (2016). Dietary fiber and bacterial SCFA enhance oral tolerance and protect against food allergy through diverse cellular pathways. *Cell Reports*, 15(12), 2809–2824.
- Tang, M. L., Ponsonby, A. L., Orsini, F., Tey, D., Robinson, M., Su, E. L., Licciardi, P., Burks, W., & Donath, S. (2015). Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(3), 737–44.e8.

Tufail, T., Saeed, F., Ul Ain, H. B., Niaz, B., Afzaal, M., Din, A., et al. (2019). Cashew nut allergy; immune health challenge. *Trends in Food Science & Technology*, 86, 209–216.

Van den Elsen, L. W., van Esch, B. C., Dingjan, G. M., Hofman, G. A., Garssen, J., & Willemsen, L. E. (2015). Increased intake of vegetable oil rich in n-6 PUFA enhances allergic symptoms and prevents oral tolerance induction in whey-allergic mice. *The British Journal of Nutrition*, 114(4), 577–585.

Wan, M. L. Y., Co, V. A., & El-Nezami, H. (2021). Dietary polyphenol impact on gut health and microbiota. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 61(4), 690–711.

Wu, W., Lin, L., Shi, B., Jing, J., & Cai, L. (2019). The effects of early life polyunsaturated fatty acids and ruminant trans fatty acids on allergic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(11), 1802–1815.

Yang, Q., Liang, Q., Balakrishnan, B., Belobrajdic, D. P., Feng, Q. J., & Zhang, W. (2020). Role of dietary nutrients in the modulation of gut microbiota: A narrative review. *Nutrients*, 12(2), 381.

Zhang, Y. F., Liu, Q. M., Gao, Y. Y., Liu, B., Liu, H., Cao, M. J., Yang, X. W., & Liu, G. M. (2019). Attenuation of allergic responses following treatment with resveratrol in anaphylactic models and IgE-mediated mast cells. *Food & Function*, 10(4), 2030–2039.