



Probiyotikler ve Atopik Dermatit

Doç. Dr. Gülşen Akoğlu

Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara.

Yazışma Adresi: : Dr. Gülşen Akoğlu, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara.
E-posta: gusemd@yahoo.com

Özet

Probiyotikler ve Atopik Dermatit

İnsan hem kendi hücreleri hem tüm epitelyum yüzeylerde taşıdığı mikroorganizmalarla beraber bir ekosistemdir. Bu mikrobiyal topluluğun içerdiği genetik materyal mikrobiyom olarak adlandırılır. Mikrobiyom yapısında bulunan kommensaller umuzun patojen mikroorganizmalarca kolonize olmasını engeller ve immün sistemimizi uyarır. Probiyotikler, yeterli miktarda olduklarında mikrobiyom yapısında meydana gelen disbiyozu onarmak için yararlı etkileri olduğu öne sürülen canlı mikroorganizmalardır. Kommensal bakterilerle benzer yolları kullanarak immün sistemimizi uyarıp regüle ettikleri düşünülmektedir. Son yıllarda normal barsak mikrobiyom yapı ve içeriğinin bozulmasının atopik hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmektedir Bu derlemede oral alınan probiyotiklerin özellikleri, sağlık üzerine etkileri ve atopik dermatitte kullanımları incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Atopik dermatit, Mikrobiyom, Probiyotik

Abstract

Probiotics and Atopic Dermatitis

The human body is an ecosystem both with the human cells and the microorganisms lying over all epithelial surfaces. The genomic content of this microbial community is named as microbiome. Commensal bacteria in microbiome prevent our body from colonization with pathogenic microorganisms and stimulate our immune system. Probiotics are live microorganisms that provide benefit and restore disbiosis when given in adequate amounts. Probiotics are considered to stimulate and regulate the immune system using similar routes of commensals. Recent studies report distortion of normal gut microbiome is related with atopic diseases. In this paper, characteristics of probiotics, their effects on health and atopic dermatitis are reviewed.

Keywords: Atopic dermatitis, Microbiome, Probiotics

Akoğlu G. Probiyotikler ve Atopik Dermatit Dermatoz 2018; 9 (2): dermatoz18092d2

Giriş

İnsan vücudu sadece insan hücrelerinden değil, hem deri üzerinde hem de dış çevreyle karşı karşıya kaldığı, başta gastrointestinal yol olmak üzere tüm epitelyum yüzeylerde taşıdığı mikroorganizmalarla beraber bir ekosistemdir (1). Mikrobiyom, bakteri, fungus, virus, arkea gibi tüm mikroorganizmalardan oluşan bir mikrobiyal topluluğun tüm genetik materyalini ifade etmek için kullanılan bir terimdir (2). Kommensaller olarak da bilinen nonpatojen mikroorganizmalar vücudumuzun patojen mikroorganizmalarca kolonize olmasını engeller ve immün sistemimizi uyarır. Eğer sağlıklı mikrobiyomun ya-

pısında bozulma olursa buna disbiyoz adı verilir. Disbiyozun hem deri hem de deri dışı enfeksiyöz ve immün aracılı birçok hastalıkla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Probiyotikler, yeterli miktarda olduklarında mikrobiyom yapısında meydana gelen disbiyozu onarmak için yararlı etkileri olduğu öne sürülen canlı mikroorganizmalardır (3). Bu derlemede oral alınan probiyotiklerin özellikleri, sağlık üzerine etkileri ve atopik dermatitte kullanımları üzerinde durulacaktır.

Probiyotik Tanımı ve Tarihçesi

Probiyotik, “için, önce” anlamına gelen “pro” ve “yaşam” anlamına gelen “biyotik” kelimelerinden oluşmaktadır (4).

Probiyotikler milattan önce 3000'li yıllardan itibaren gıdaların mayalama (fermentasyon) yolu ile saklanması amacıyla insanlar tarafından kullanılan önemli yapılardır (5). Bu önemli mikroorganizmaların bilimsel olarak tanımlanıp özelliklerinin belirlenmesi 19. yüzyılı bulmuştur. 1857 yılında Pasteur tarafından laktik asit üreten bakterilerin keşfi, 1899'da Tisser'in bebek barsağında Bifidobakterium türü olan Bacillus bifidus communis'i izole etmesi ve diyaresi olan bebeklere bu bakterileri verdiğinde iyileşme gözlemesi gibi önemli basamaklar olmuştur. 1907'de Elie Metchnikoff, yararlı mikropların zararlı olanlarla yer değiştirdiğinde barsak mikrobiyal yapısının düzelebildiğini öne sürmüştür. Lactobacillus bulgaricus'u tanımlayarak bununla fermente edilmiş sütün yararlı etkileri olduğunu bildirmiştir. Özellikle ikinci dünya savaşı sırasında ve sonrasında görülen barsak hastalıkları salgınlarının olduğu dönemlerde bu keşfedilen yararlı fermentasyon yapan bakterileri içeren süt ürünleri ticari olarak satılmaya başlanmış hatta eczanelerde ilaç olarak yer almıştır (6). Bu yararlı mikroorganizmalara probiyotik tanımının yapılması 1965'i bulmuştur (7). Güncel tanımı 2002 yılında FAO/WHO tarafından, uygun miktarda verildiğinde konakçının sağlığı için yararı olan canlı mikroorganizmalar olarak yapılmıştır (8). Dünyada probiyotik pazarı her geçen dekada büyük ölçüde gelişme göstermiştir. Başta Asya- Pasifik ülkeleri daha sonra Avrupa ve Kuzey Amerika en büyük pazar payına sahiptir (9). Türkiye'de probiyotik ürünler ilk defa 1998'de satılmaya başlanmış ve her geçen sene ürün çeşitliliği artmıştır (10).

En Sık Kullanılan Probiyotikler

Probiyotik olarak en sık kullanılan ajanlar laktik asit üreten bakteriler (Lactobacilli ve Bifidobacteria), gram pozitif bakterilerin patojen olmayan suşları (Streptococcus thermophilus, E.coli gibi) ve bazı mayalardır (Saccharomyces boulardii) (11). Bir probiyotik suşu sırasıyla bakterinin ait olduğu cins (genus), sonra türü (species) ve arkasından alfanümerik karakterlerin eklenmesi ile adlandırılmaktadır (Ör: Lactobacillus rhamnosus GG) (12). Probiyotikler anne sütü, yoğurt, kefir, meyve suları gibi belirli gıdaların içerisinde doğal olarak bulunmaktadır. Bunun yanında ticari amaçlarla tüketilmek üzere sıvı, kapsül ya da toz formunda olabilir. Ülkemizde çeşitli suşlar içeren çok sayıda probiyotik preparatları satılmaktadır (Tablo 1) (13, 14).

İdeal Bir Probiyotığın Özellikleri

İdeal bir probiyotik patojen olmamalı, plazmid ile kodlanan antibiyotik direnç genleri taşımamalı ve safra asitlerine ve düşük pH'a dirençli olmalıdır. Bu

mutlaka olması gereken özelliklerine ek olarak intestinal epitele yapışma, mukus içinde çoğalma, epiteli kolonize edebilme, invazif ve karsinojen olmama, kısa sürede etki etme, hızlı çoğalma, sindirim enzimlerine dirençli olma, bir veya daha fazla önemli patojene antagonistik etkisi olma ve insan barsak kökenli olma özelliklerinin de olması istenir. Probiyotikler kültürde üretilme ve depolanma sürecinde canlı kalabilmelidir (15-17).

Prebiyotik, Simbiyotik, Fonksiyonel Gıda Terimleri

Probiyotiklerin üretilmesi sırasında ve saklanma sürecinde canlı bakterilerde azalma olmaktadır. Bu sorunu çözmek için prebiyotik adı verilen, bakteri gelişimini ya da aktivitesini selektif olarak uyaran substratlar kullanılır. Başlıca prebiyotikler manan ve fruktoooligosakkaritler, transgalaktosakkaritler ve lifleri oluşturan polisakkaritlerdir. Gastrointestinal kanalda hidrolize olmaz ve emilmezler. Prebiyotikler doğal olarak besinlerde bulunabilir ya da kolondaki kommensal bakterileri geliştirmek ve aktive etmek için gıdalara, içeceklerle ve bebek mamalarına eklenebilir. Prebiyotikler kommensal bakteriler ya da probiyotiklerce alınarak fermentasyona uğratılır. Böylece lümen pH'ını azaltarak patojenlerin gelişimini engeller. Kalsiyum emilimini, peristaltizmi artırıcı etkileri de bulunmaktadır. Probiyotiklerce sindirildikten sonra açığa çıkan postbiyotik ürünlerden kısa zincirli yağ asitlerinin önemli metabolik etkileri olduğu öne sürülmektedir. Simbiyotikler ise probiyotik ve prebiyotikleri bir arada içeren ürünlerdir (18). Sadece besin maddesi değil ayrıca sağlığa faydalı değiştirilmiş gıda özelliği taşıyan ürünlere fonksiyonel gıda denir. Buna en iyi örnekler anne sütü ve yoğurttur. Anne sütü içeriğinde oligosakkaritler, serbest nükleotidler ve 103 bifidobakteri/ml içermektedir (19).

Probiyotiklerin Etkileri

Probiyotiklerin insan sağlığı üzerine immünmodülatör ve metabolik etkileri olduğu öne sürülmektedir. Bu etkileri nasıl gerçekleştirdiğini anlayabilmek için öncelikle immün sistem gelişim sürecini ve barsak mikrobiyomunun özelliklerini iyi anlamak gereklidir.

Tablo 1. Ülkemizde Bulunan Bazı Probiyotik Preparatların Ticari İsimleri ve İçerdikleri Suşlar.

Ticari adı	İçerdiği suş/suşlar
Reflor saşe, Diyacure saşe	S. boulardii
Maflor damla	L. rhamnosus
Maflor saşe	B. animalis ssp lactis
Maflor plus kapsül	B. lactis, L. acidophilus, L.casei
NBL Probiotic ATP saşe	L. casei, L. rhamnosus, B. lactis
NBL Probiotic GOLD saşe	E. faecium, L. acidophilus, L. rhamnosus, B. bifidum, B. longum
NBL Probiotic Optima tb	E. faecium, L. plantarum, S. thermophilus, B. lactis, B. longum, L. acidophilus
BioGaia damla, çiğneme tb	L. reuteri
Bifform saşe	L. rhamnosus GG, Bifidobacterium BB
Bifform damla	B. animalis, S. thermophilus
Enterogermina flakon	B. clausii
Bakso	B. animalis BB-12, L. acidophilus LA-5

Gebelik sürecinde maternal antijenlere yoğun bir yanıt gelişmemesi için fetüsün Th1 yanıtı düşük olup Th2 fenotipi baskındır. Doğumla beraber aşama aşama bu fenotip Th1 yanıtı vermeye doğru kayar, immün tolerans gelişir ve sağlıklı bir Th1/Th2 dengesi oluşur. Bu sürece postnatal maturasyon adı verilir (20). Postnatal maturasyon anne sütü, barsak mikrobiyomu özellikleri, probiyotiklerin verilmesi ve genetik etkenlerden etkilenir (21, 22).

Vücudumuzu kolonize eden mikroorganizmalar postnatal maturasyonda önemli etkilere sahiptir. Barsak mikrobiyomu olmayan germ free farede persistan Th2 yanıtının görülmesi dikkat çekici bir gözlem olmuştur (23). Yenidoğanın sağlıklı bir barsak mikrobiyom içeriğine sahip olması vajinal yolla doğum ve anne sütü ile sağlanabilir. Normal vajinal yolla doğum sayesinde bebeğin barsağı hızla enterobakter ve laktobasiller ile kolonize olmaya başlar. Tamamen anne sütü ile beslenme ile kolonizasyon bifidobakter, bakteriodes ve klostridium türleri ile devam eder (24). Anne sütünde zorunlu barsak yerleşik olan kommensallerin süt içeriğine nasıl katıldığı konusu netleşmemiştir. Deriden kontaminasyon veya bakterilerin maternal barsaktan yer değiştirerek özellikle dendritik hücreler tarafından alınıp dolaşıma katılarak meme dokusuna ulaştığı (enteromammarial yolak) öne sürülmektedir (25). Sezaryen ile

doğum ve antibiyotik kullanımı ve sadece formula mamaların verilmesi bebek barsağında yararlı kommensallerle kolonizasyonu geciktirmektedir (24).

Probiyotikler barsağa ulaştıklarında patojen mikroorganizmalarla hem yer hem besin açısından yarışmaya girerek kolonizasyonu engeller. Çeşitli bakteriosinler üreterek, ortamın pH'ını azaltarak, müsin sekresyonunu artırıcı uyarı oluşturup bakterilerin adhezyonunu önleyerek de patojenlerin gelişimini önler. İntestinal hücrelerin arasındaki bağlantıları güçlendirerek barsak bariyerini güçlendirir (26).

Probiyotik Bakterilerle Mukozal İmmün Yanıtın Modülasyonu

Probiyotikler barsak kommensalleri ile aynı yolları kullanarak mukozal immün sistem ile temasta bulunur. Hem doğal hem kazanılmış immün yanıtları etkiler. Etkileri immün aktive edici olmaktan çok immün regülatör özelliktedir. Probiyotiklerin immün sistemce ilk tanınması çeşitli patern tanıma reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir. Dendritik hücrelerin kostimulasyon ve maturasyon belirteçlerini ve sitokin salınımlarını regüle eder. Regülatör T hücreleri (Treg) indükleyerek immüntoleransın gelişmesini sağlar. Probiyotikler tür ve suşa bağlı spesifik etikler gösterir. Bifidobakteri türleri IL10 üretimini artırır, IFN gamma, CD80 ve CD40 azalır. Laktobasiller

Treg' leri indükler, yarı matür dendritik hücre oluşumunu sağlar. Th1 ve Th2 sitokin paternlerinde değişimlere yol açarlar. Probiyotikler IL4, IL10 ve IL6 salınımını ve Th2'den IgE üretimini baskılayarak alerjik hastalıkları baskılar. İmmün toleransı tetikler, Th1 yanıtı artışı ve sağlıklı bir Th1/Th2 dengesi oluşumunu sağlar (26).

Probiyotiklerde Dozaj

Probiyotiklerde herhangi bir endikasyon için standart genel bir dozdan bahsetmek mümkün değildir. Çünkü suşa ve ürüne bağlı olarak büyük değişkenlik gösterir. Çoğu satılan preparat içerisinde 1-10 milyar CFU/doz miktarda probiyotik bulunduğu görülmektedir. Kullanılacak dozun sağlık üzerine etkileri gösterilen çalışmalara dayanması gerektiği belirtilmektedir (27).

Bir Probiyotik Preparat Üzerindeki Etiketle Bulunması Gereken Bilgiler

- 1- Ürün içerisinde bulunan bakterinin cinsi, türü ve suşunun adı (Aynı türün farklı suşlarının spesifik özellikleri ve farklı yararlı bulunabilir).
- 2- Ürün içerisinde bulunan canlı bakteri sayısı (Tercihen içerdiği her bir suş için ayrı ayrı belirtilmelidir).
- 3- Üründen beklenen yararları içeren önerilen endikasyonlar.
- 4- İstenen etkinin sağlanacağı miktar (dozaj).
- 5- Saklama şartları (genelde kuru ortamda ve 25°C'nin altında)
- 6- Son kullanma tarihi ve bu tarihte canlı kalabilen bakteri sayısı.
- 7- Üretici firmanın adı ve iletişim bilgileri (28, 29).

Probiyotiklerin Güvenilirliği

Alerjiden korunma çalışmalarında probiyotiklerle ilişkili ciddi yan etki bildirilmemiştir. Genel olarak probiyotiklerin gebelik ve bebeklik döneminde kullanımı güvenilir kabul edilmektedir (24). Sezaryen ile doğum, doğum ağırlığı ve gebelik süresine, çocukların boy ve kilo gelişimine etkisi görülmemiştir. Fazla tüketildiklerinde ya da ısıya maruz kaldıklarında

gastrointestinal rahatsızlık, diyare ve gaz şikayetlerine neden olur (30). Yüksek riskli immünkompromize hastalarda kullanımının sepsise neden olduğu nadir olgular bildirilmiştir. İmmatür immün sistemli enfeksiyona duyarlı olanlarda, mukozal bariyerleri bozuk olanlarda, santral venöz kateteri olan, yapısal kalp hastalığı olan ve pankreatiti olanlarda kullanımı önerilmemektedir. Prematürlerde kullanımında ise dikkat edilmesi vurgulanmaktadır (27, 31).

Atopik Dermatitte Probiyotik Kullanımı

Son yıllarda alerjik hastalıklarda ve atopik dermatitte dünya çapında artış gözlenmektedir. Atopik dermatit patogeneğinde son yıllarda barsak flora hipotezi öne sürülmektedir. Bu hipoteze göre mikrobiyal maruziyetin en yoğun olduğu ve erken immün uyarının önemli kaynağı olan barsak bölgesinin mikrobiyomundaki değişiklikler atopik epideminin temelini oluşturur (32). Son yıllarda çeşitli araştırmalarla özellikle normal barsak mikrobiyom yapı ve içeriğinin bozulmasının atopik hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmektedir. (33, 34). Atopik çocukların barsak florasının farklı olduğu, probiyotiklerle özellikle laktik asit üreten bakterilerin verilmesi ile bu floranın düzenlendiği ve Th1/Th2 dengesinin sağlanabildiği öne sürülmektedir. Yukarıda bahsedildiği gibi gebelikte fetüsteki Th2 baskın immün yanıtın doğumla matürasyona uğrayıp Th1'e kayması gereklidir. Alerjik hastalık riski Th1/Th2 dengesinin sağlanamadığı ya da gecikme olduğu durumlarla ilişkili bulunmuştur (22, 35, 36). Atopik çocukların barsak florası incelendiğinde atopik olmayanlardan farklı olduğu, yararlı kommensallerden bifidobakterlerin az, clostridiumların ise fazla olduğu saptanmıştır (37). Bazı araştırmacılar probiyotiklerin kullanılması ile olması gereken dengenin sağlanabileceğini öne sürmüşlerdir (38, 39).

Atopik Dermatitte Preventif Probiyotik Kullanımı

Probiyotiklerin atopik hastalıkları önleyici etkisini araştıran çalışmalar incelendiğinde üç grup üzerinde araştırmalar yapıldığı görülmektedir: sadece prenatal dönemde gebeye, perinatal dönemde gebeye ve sonradan postnatal dönemde bebeğe ve sadece postnatal dönemde bebeğe probiyotik desteğinin

verilmesi ile sağlanan etkiler incelenmiştir. Ancak çalışmaların içerdiği popülasyon özelliklerinin, probiyotik rejimlerinin (kullanılan suşlar, dozları, süresi) ve takip sürelerinin birbirlerinden çok farklı olduğu görülmektedir. Çalışmalarda sıklıkla laktobasil ve bifidobakteriler tek başına ya da kombinasyon şeklinde kullanılmıştır (40). Bu konuda yapılan üç metaanaliz incelendiğinde preventif probiyotik kullanımının atopik dermatit riskini azalttığı ifade edilmektedir (40-42). Zhang ve ark, özellikle pre- ve postnatal probiyotik verilmesinin alerji riski yüksek ailelerde atopi ve gıda hipersensitivite riskini azaltmada etkili olduğunu belirtmektedir. Sezaryen ile doğan bebeklerde probiyotik kullanımı ile atopi riskinin azaldığı öne sürülmüştür. Günümüzde elimizdeki kanıtlar probiyotiklerin ekzema dışındaki diğer alerjik hastalıklardan korunmada bir rolü olmadığını göstermektedir (40). (Tablo 2)'de prenatal dönemde anneye ve ardından doğum sonrası bebeğe probiyotik verilmesinin atopik dermatiti önlediğine dair olumlu sonuçları olan çalışmalardan örnekler, bu çalışmalarda kullanılan probiyotik suşlar, dozları, kul-

lanım süreleri ve klinik sonuçları özetlenmiştir (43-51).

Bu çalışmalar ve metaanalizlere rağmen dünyanın önde gelen organizasyonlarından olan Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI), Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPAGHAN) ve Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) yeterli kanıt olmadığı için alerjiden korunmada probiyotik kullanımını önermedikleri görülmektedir (52-55).

2015 yılında yapılan bir Dünya Sağlık Örgütü (WHO) panelinde güncel kanıtların probiyotiklerin çocuklarda alerji gelişimini azalttığını göstermediği ancak ekzamadan korunmada muhtemel bir net fayda sağlayabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle aşırı gıda belirtilen özellikteki bireylere probiyotiklerin kullanılabilirliği ancak önerilerin koşullara bağlı olup kanıt düzeyleri düşük olduğu vurgulanmaktadır (56).

Tablo 2. Prenatal Dönemde Anneye, Daha Sonra Postnatal Dönemde Bebeğe Probiyotik Uygulanması İle İlgili Bazı Çalışmalar ve Özellikleri.

Çalışma ve referans	Kullanılan probiyotik suşları ve dozları	Uygulama zamanı ve süresi	Klinik sonuçlar
Kalliomaki ve ark. (43)* Kalliomaki ve ark.(44)*	L. rhamnosus GG, 1x10 ¹⁰ CFU/gün	Doğumdan önceki 2-4 hf boyunca gebeye, doğumdan sonra emziren anneye ya da doğrudan bebeğe 6 ay.	2 yaşında ekzamada azalma ve 7 yaşına kadar olumlu etki.
Kukkonen ve ark. (45)* Kuitunen ve ark. (46)*	Probiyotik karışımı L. rhamnosus GG ve LC705 (her biri 5 x 10 ⁹) + B. breve Bb99 ve Propriobacterium freudenreichii ssp.shermani JS (her biri 2 x 10 ⁹ CFU/gün) + probiyotik galaktooligosakkaridler, günde iki kez	Doğumdan önceki 2-4 hf boyunca gebeye, doğumdan sonra bebeğe 6 ay.	2 yaşında ekzamada azalma, 5 yaşında farklılık yok
Wickens ve ark. (47)* Wickens ve ark. (48)*	L. rhamnosus HN001 ya da B. lactis HN019, 1 x 10 ¹⁰ CFU/gün	Doğumdan önceki 2-5 hf boyunca gebeye, doğumdan sonra bebeğe 2 yıl.	L. rhamnosus grubunda 2 yaşında ekzemada azalma ve 6 yaşına kadar olumlu etki; B. lactis ile fayda yok
Niers ve ark. (49)* Gorissen ve ark. (50)**	Lactococcus lactis W58, B. lactis W52 ve B. bifidum W23, her biri 1 x 10 ⁹ CFU/gün	Doğumdan önceki 6 hf boyunca gebeye, doğumdan sonra bebeğe 12 ay.	İlk 3 ayda kümülatif ekzama insidansında azalma. 6 yaşında fark yok.
Kim ve ark. (51)*	B. bifidum BGN4, B. lactis AD011 and L. acidophilus AD031, her biri 1,6 x 10 ⁹ CFU/gün	Doğumdan önceki 4-8 hf boyunca gebeye, doğumdan sonra emziren anneye 3 ay, sonra doğrudan bebeğe 4-6 ay.	12 aylıkken kümülatif ekzama insidansı ve prevalansında azalma. Uzun dönem sonuçlar yok.

- 1- Alerjik çocuk sahibi olması yönünden yüksek risk taşıyan gebelerde,
- 2- Alerji gelişimi riski yüksek bebeklerini emziren annelerde ve
- 3- Alerji geliştirme riski yüksek bebeklerde probiyotikler kullanılabilir.

Probiyotik suşları, doz ve süreleri gibi konulara ilişkin özel öneriler yapılmamıştır. Probiyotikler prenatal dönemde gebeye verildiğinde anne-fetüs yakın immünolojik etkileşimi ile ya da dendiritik hücrelerin bakterileri barsaktan alarak kana geçmesi ve lenfatik yolla plasentaya ulaşması sayesinde fetüse ulaştığı öne sürülmektedir. Normal vajinal yolla doğum sırasında annenin vajen ve barsak florasının bebeğe vertikal geçişi ve enteromammarial yolak sayesinde de geçişin devam ettiği düşünülmektedir (25, 57-59).

Probiyotiklerin anne sütü içeriği değiştirerek, periferik tolerans gelişimini sağlayarak ve barsak mikrobiyomuna dengeleyici etki yaparak atopik dermatit riskini azalttığı öne sürülmüştür. Bunların yanında kişilerin genetik özelliklerinin probiyotiklerden yararlanma düzeyini etkilediği de saptanmıştır. Belirli toll benzeri reseptör tek nükleotid polimorfizmleri ya da ekzema yatkınlık genetik varyantlarını taşıyan bireylerde *L. rhamnosus*, bazılarında ise *B. Lactis*'in koruyucu etkili olduğu gözlenmiştir (24).

Atopik Hastalıkların Tedavisinde Probiyotiklerin Kullanımı

Atopik hastalıkların tedavisinde yapılan çalışmaları derleyen iki önemli metaanalizde tedavide etkinlik konusunda yeterli kanıt olmadığından önerilmemektedir. Çalışmaların farklı sonuçlarının suşa spesifik etkilerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle yeni probiyotik suşlarının ekzema tedavisinde rol oynayabileceği hala düşünülmektedir (60, 61).

Probiyotik Konusunda İşbirliği ve Çalışmalar Yapan Organizasyonlar ve Dernekler

Uluslararası Bilimsel Probiyotik ve Prebiyotik Derneği (ISAPP), probiyotik ve prebiyotikler konu-

sunda bilimsel gelişmeyi hedefleyen bilim insanlarından oluşan uluslararası kar amacı gütmeyen bir işbirliği kuruluşudur. Bilime dayalı objektif faaliyetlerde bulunmaktadır. Hem klinisyenler hem hastalar için faydalı bilgiler derlemekte, üzerinde fikir birliği olan probiyotiklerin çeşitli endikasyonlarda uygun kullanımları ile ilgili yayınlar yapmaktadır (62). Her sene Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da kullanılan probiyotik ürünlerin klinik kullanımını ile ilgili güncel dijital kılavuz oluşturmaktadır (63). Bu kuruluş dışında Dünya Gastroenteroloji Organizasyonu, Dünya Sağlık Örgütü, ülkemizden Probiyotik Prebiyotik Derneği, Pediatrik Probiyotik Prebiyotik Derneği gibi kuruluşlar da çeşitli bilimsel faaliyetler gerçekleştirmekte ve internet sayfalarından bilgilendirmeler yapmaktadır.

Sonuç

Probiyotiklerle ilgili araştırmalar bilime her geçen yıl büyük katkılarda bulunmaktadır. Mühendislik yöntemlerinin biyolojiye uygulanması (sentetik biyoloji) ile yeni terapötik fonksiyonlar için genomları uygun şekilde değiştirilmiş yeni probiyotik suşların geliştirilmesi mümkündür. Sadece deri hastalıkları için değil, kanser dahil birçok sistemik metabolik hastalıkta yararlı etkileri olacak spesifik probiyotiklerin geliştirilip kullanılacağı probiyotikler hedeflenmektedir (64). Son zamanlardaki gelişmeler, yakın gelecekte başta atopik dermatit olmak üzere birçok dermatolojik hastalıkta daha etkin tedavilerin geliştirilebileceği konusunda ümit vermektedir.

Kaynaklar

1. Tlaskalová-Hogenová H, Stepánková R, Hudcovic T, ve ark. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol Lett* 2004; 93: 97-108.
2. Grice EA, Segre JA. The human microbiome: our second genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2012; 13: 151-170.
3. Hsieh MH. The microbiome and probiotics in childhood. *Semin Reprod Med* 2014; 32: 23-27.
4. NASPGHAN Nutrition Report Committee, Michail S, Sylvester F, Fuchs G, Issenman R. Clinical efficacy of probiotics: review of the evidence with focus on children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 550-557.

5. Abou-Donia SA. Origin, history and manufacturing process of Egyptian dairy products: an overview. *J Food Sci Technol* 2008; 5: 51-62.
6. Lauzon HL, Dimitroglou A, Merrifield DL, Rings E, Davies SJ. Chapter 7. Probiotics and prebiotics: concepts, definitions and history. *Aquaculture Nutrition: Gut Health, Probiotics and Prebiotics*. Eds. Merrifield DL, Rings E. Wiley-Blackwell, 2017; 170-174.
7. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: Growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science* 1965; 147: 747-748.
8. Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Joint FAO/WHO working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. London, Ontario, Canada, 20 April-1 May 2002.
9. <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/probiotic-market-advanced-technologies-and-global-market-69.html> (Erişim tarihi: 21-12-2017).
10. <http://www.hurriyet.com.tr/tembel-bagirsaklar-a-20-trilyonluk-yogurtla-girdiler-3355475> (Erişim tarihi: 21-12-2017).
11. Guarner F, Schaafsma GJ. Probiotics. *Int J Food Microbiol*. 1998 Feb 17;39(3):237-8.
12. <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf> (Erişim tarihi: 21-12-2017).
13. www.eczane.com.tr (Erişim tarihi: 21-12-2017).
14. www.turkilacrehberi.com (Erişim tarihi: 21-12-2017).
15. Kaur IP, Chopra K, Saini A. Probiotics: potential pharmaceutical applications. *Eur J Pharm Sci* 2002; 15: 1-9.
16. Hardy H, Harris J, Lyon E, Beal J, Foey AD. Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: homeostasis and immunopathology. *Nutrients* 2013; 5: 1869-1912.
17. Kim HJ, Kim HY, Lee SY, Seo JH, Lee E, Hong SJ. Clinical efficacy and mechanism of probiotics in allergic diseases. *Korean J Pediatr* 2013; 56: 369-376.
18. Thomas DW, Greer FR; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics*. 2010; 126: 1217-1231.
19. Grönlund MM, Gueimonde M, Laitinen K, ve ark. Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the Bifidobacterium microbiota in infants at risk of allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1764-1772.
20. Prescott SL, Macaubas C, Holt BJ, ve ark. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile. *J Immunol* 1998; 160: 4730-4737.
21. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005; 122: 107-118.
22. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 12204-12209.
23. Molloy J, Allen K, Collier F, Tang ML, Ward AC, Vuillermin P. The potential link between gut microbiota and IgE-mediated food allergy in early life. *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10: 7235-7256.
24. Forsberg A, West CE, Prescott SL, Jenmalm MC. Pre- and probiotics for allergy prevention: time to revisit recommendations? *Clin Exp Allergy* 2016; 46: 1506-1521.
25. Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol* 2013; 11: e1001631.
26. Ng SC, Hart AL, Kamm MA, Stagg AJ, Knight SC. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 300-310.
27. Szajewska H. What are the indications for using probiotics in children? *Arch Dis Child* 2016; 101: 398-403.
28. <https://isappsience.org/eu-probiotic-label/> (Erişim tarihi: 21-12-2017).
29. http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf (Erişim tarihi: 21-12-2017).
30. Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 223-227.
31. Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, ve ark. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2011; 200: 1-645.
32. Wold AE. The hygiene hypothesis revised: is the rising frequency of allergy due to changes in the intestinal flora? *Allergy* 1998; 53: 20-25.
33. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 434-440.
34. West CE, Jenmalm MC, Prescott SL. The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective. *Clin Exp Allergy* 2015; 45 :43-53.
35. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005; 122: 107-118.
36. Ozdemir O. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Clin Exp Immunol* 2010; 160: 295-304.
37. Francavilla R, Calasso M, Calace L, ve ark. Effect of lactose on gut microbiota and metabolome of infants with cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 420-427.
38. Kuitunen M. Probiotics and prebiotics in preventing food allergy and eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 280-286.

39. Vernocchi P, Del Chierico F, Fiocchi AG, ve ark. Understanding probiotics' role in allergic children: the clue of gut microbiota profiling. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015; 15: 495-503.
40. Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics for Prevention of Atopy and Food Hypersensitivity in Early Childhood: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2562.
41. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, ve ark. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2015; 70: 1356-1371.
42. Cuello-Garcia CA, Brożek JL, Fiocchi A, ve ark. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 952-961.
43. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1076-1079.
44. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1019-1021.
45. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, ve ark. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 192-198.
46. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, ve ark. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 335-341.
47. Wickens K, Black PN, Stanley TV, ve ark. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 788-794.
48. Wickens K, Stanley TV, Mitchell EA, ve ark. Early supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: does it also reduce atopic sensitization? *Clin Exp Allergy* 2013;43:1048-1057.
49. Niers L, Martín R, Rijkers G, ve ark. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the Panda study). *Allergy* 2009; 64: 1349-1358.
50. Gorissen DM, Rutten NB, Oostermeijer CM, ve ark. Preventive effects of selected probiotic strains on the development of asthma and allergic rhinitis in childhood. The Panda study. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 1431-1433.
51. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, ve ark. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: e386-393.
52. Muraro A, Halken S, Arshad SH, ve ark. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014; 69: 590-601.
53. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, ve ark. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: S1-58.
54. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, ve ark. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 238-250.
55. Morelli L, Capurso L. FAO/WHO guidelines on probiotics: 10 years later. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: S1-2.
56. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, ve ark. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J* 2015; 8:4.
57. Perez PF, Doré J, Leclerc M, ve ark. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics* 2007; 119: e724-732.
58. Dotterud CK, Avershina E, Sekelja M, ve ark. Does maternal perinatal probiotic supplementation alter the intestinal microbiota of mother and child? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:200-207.
59. Abrahamsson TR, Wu RY, Jenmalm MC. Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period. *Pediatr Res* 2015; 77: 214-219.
60. Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Murrell DF, Tang ML. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD006135.
61. Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Murrell DF, Tang ML. Probiotics for the treatment of eczema: a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39: 1117-1127.
62. <https://isappscience.org/> (Erişim tarihi: 21-12-2017).
63. <http://usprobioticguide.com/> (Erişim tarihi: 21-12-2017).
64. Chua KJ, Kwok WC, Aggarwal N, Sun T, Chang MW. Designer probiotics for the prevention and treatment of human diseases. *Curr Opin Chem Biol* 2017; 40: 8-16.