



Diyet ve Dermatoloji

Prof. Dr. Ümit Türsen

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin

Yazışma Adresi: : Dr. Ümit Türsen, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Çiftlikköy, 33079, Mersin
E-posta: utursen@mersin.edu.tr

Özet

Diyet ve Dermatoloji

Yıllardır birçok dermatolojik durumun diyetle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda diyetin hastalık gidişatını etkileyebileceği yönünde çalışmalar bulunmaktadır. Bu derlemede diyetin geleneksel olarak tedavi üzerine etkinliklerine odaklanılmıştır. Bazı olgularda diyet müdahaleleri akne gibi bazı hastalıkların gidişatını etkileyebilir. Deri yaşlanması ve deri kanserleri gibi diğerlerinde ise diyetler değişiklikler, hastalık gelişimini önleyebilir. Psoriasis gibi diğer bazılarında ise dermatolojik hastalık, sistemik hastalıklarla ilişkili olarak hastanın sağlığını değiştirebilir. Son olarak dermatolojik hastalıklardaki steroidler gibi bazı tedaviler diğer hastalıkların riskini arttırdığı için, diyetler değişiklikler bu riski azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: diyet, dermatoloji

Abstract

Diet and Dermatology

For decades, it was thought that many common dermatological conditions had no relationship to diet. Studies from recent years, however, have made it clear that diet may influence outcome. In this review, the authors focus on conditions for which the role of diet has traditionally been an underappreciated aspect of therapy. In some cases, dietary interventions may influence the course of the skin disease, as in acne. In others, dietary change may serve as one aspect of prevention, such as in skin cancer and aging of the skin. In others, dermatological disease may be linked to systemic disease, and dietary changes may affect health outcomes, as in psoriasis. Lastly, systemic medications prescribed for dermatological disease, such as steroids, are known to raise the risk of other diseases, and dietary change may reduce this risk.

Keywords: diet, dermatology

Giriş

Diyet dermatolojide birçok hasta tarafından önemsenmektedir. Latince kelime olarak diet “diaete” yaşam yolu için reçete ve Yunancada ise “diaita” yaşam yolu, rejim ve konut anlamlarındadır. Klasik dermatolojik hastalıklardan diyet dermatitis herpetiformiste rol oynar. Aşağıda dermatolojide diyetin rolünün etkinliği üzerinde sınıflandırmalar yapılmıştır (1).

1. Diyetin kesin rolünün olduğu dermatolojik hastalıklar: Dermatitis herpetiformis
2. Diyetin etyopatogeneizde ihtimali rolü olan hastalıklar: Atopik dermatit, akne vulgaris, psoriasis vulgaris, pemfigus, ürtiker, pruritus, allerjik kontakt dermatit.

3. Hastalığın etyopatogenezinde diyetin direkt spesifik faktör rolünün oynadığı dermatolojik hastalıklar: Balık kokusu sendromu, toksik yağ sendromu, fiks ilaç erupsiyonu.
4. Eliminasyon diyetinin zorunlu veya diyetler desteğin faydalı olduğu genetik ve metabolik hastalıklar: Fenilketonüri, tirozinemi, homosistinüri, galaktozemi, Refsum hastalığı, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, ksantomalar, gut, porfirya.
5. Spesifik besinlerin eksikliği ve fazlalığı ile ilişkili hastalıklar: Kwashiorkar, marasmus, frinoderma, pellegra, skorbüt, akrodermatitis eneteropatika, karotenemi, likopenemi.
6. Diyetin kesin ilişkisi tanımlanmamış karışık hastalıklar: Rozasea, vitiligo, aftöz ülserler, kutanöz vas-külit, telojen effluvium (2).

Hastalar, diyetleriyle deri hastalığını içeren sağlık problemlerinin sıklıkla ilişkili olduğunu düşündükleri için dermatologlarından diyet tavsiyesi almak isterler. Bazı deri hastalıklarında diyet önemli bulunurken, çoğunda bu ilişki henüz keşfedilememiştir. Diyetle ilişkili olduğu bilinen en belirgin deri hastalıkları gıda allerjileri, dermatitis herpetiformis iken, bu derlemede geleneksel olarak diyetle ilişkisi kabul edilmeyen diğer tablolara da değinilecektir. Akne gibi bazı durumlarda diyet müdahalesi hastalığı düzeltebilmektedir. Deri kanseri ve deri yaşlanması tablolarında ise diyet değişikliği hastalığı önlemeye yardımcı olabilir. Psoriasis gibi hastalıklarda ise diyet değişikliği sistemik hastalık ilişkisini etkiler. Son olarak steroidler gibi sistemik tedaviler diğer hastalık risklerini arttırırken, diyet değişikliği bu riski azaltabilmektedir. Bu derlemede diyet ve dermatoloji ilişkisi araştırılıp, aile üyeleri ve medyada yanlış anlaşılmaya meyilli sorular açığa çıkarılacaktır. Dermatologlar iyi-belirlenmiş diyet önerilerini hastalarına açık bir şekilde uygulatabilecektir (1,2).

Akne

Yıllardır dermatologlar erken dönem çalışma sonuçları nedeniyle akne ve diyet arası ilişkiyi inkâr etmektedir. 1960'lı yıllarda bazı araştırmacılar çikolata ve akne arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Tarihsel olarak akne ve beslenme ilişkisi tartışmalıdır. Fulton'un 1969 yılında ve Anderson'un 1971 yılında akne ve diyet ilişkisinin olmadığını tespit etmesi üzerine 20. yüzyılın ikinci yarısında diyet ve akne ilişkisinin olmadığı kabul edilmiştir. En geniş 65 hastayı içeren çalışmada 4 hafta boyunca çikolata ve plasebo tüketimi arasında akne şiddetini etkileme açısından fark bulunamamıştır. Benzer miktarda şeker ve yağ içeren çikolata ve kontrol gıdası alan hastalarda çapraz bireysel kör çalışmada benzer glisemik indeks ve glisemik yük varlığı tespit edilmiştir. Sonraki olgu serisinde ise 27 öğrencide değişik çikolata, süt, kızarmış fıstık veya kola gibi yiyeceklerin yalnız 1 haftalık süre içinde akne gelişimini etkilemediği tespit edilmiştir. Bu gibi çalışmalar üzerine akne diyetin önemli rol oynamadığı kabul edilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmanın metodolojik olarak kusurlu olduğunu tespit etmişlerdir. Gerçekte daha yeni çalışmalarda aknenin potansiyel nedenleri arasında diyetin önemli rol oynadığı tespit edilmiştir. Araştırmacılar tipik Batı diyetinin yüksek glisemik indeksli süt ürünleri gibi spesifik gıda ilişkisi üzerine durmuşlardır. İlk randomize plasebo kontrollü diyet çalışması Smith ve ark tarafından yapıp, yüksek glisemik yüklü karbonhidrat alımının akneyle ilişkisi olduğunu göstermişlerdir. Yaşları 15-25 arası değişen 23 Avustralyalı erkek olguya düşük glisemik indeks verdiklerinde kilo, vücut kitle indeksi, serbest androjen in-

deksinde azalma saptayıp, aknelerinde gerileme tespit etmişlerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde araştırmacılar 3 ayrı populasyonda akne ve süt ürünü tüketimi arası zayıf ilişki tespit etmişlerdir. Benzer bulgular Malezya ve İtalya'da da tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda yağsız süt ve diğer tip süt arası ilişki not edilmiştir. Bir çalışmada hormonal mekanizma suçlanmıştır. Süt, dananın büyümesini arttırdığı için, doğal olarak büyüme hormonu ve anabolik steroid içermektedir (3).

IGF-1: Akne merkez oyuncu: Diğer bir mekanizma ise süt ürünü tüketim ürünlerinin karbonhidrat içeriğiyle, insülin ve insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ilişkisiyle etkisinin olabilmesidir. Sonuçta Amerika Birleşik Devletleri'nde birçok mandıra ineği sığır büyüme hormonuyla tedavi edilerek süt üretimleri arttırmakta olup, bu ineklerin sütleri de yüksek seviyede IGF-1 içermektedir. Batı diyeti akne için potansiyel bir aktivatör olarak düşünülmektedir. Akne, doğal beslenen Batılı olmayan Paraguay ve Papua Yeni Gine gibi ülkelerde hiç saptanmamaktadır. Bu yüzden araştırmacılar Batı diyetinin tipik yüksek glisemik diyet yüküyle ilişkisini araştırmışlardır. Glisemik yük tüketilen karbonhidratın miktarı ve bu karbonhidratın emilim oranıyla saptanmaktadır. Şeker, beyaz ekmek, beyaz pirinç gibi hızlıca emilen yüksek glisemik indeksli gıdalar, yüksek glikoz seviyelerine yol açarak, insülin seviyelerini arttırmaktadır. İnsülin ve IGF-1 sebum üretimini arttırıp, akne patogenezinde rol alan adrenal androjen sentezini uyatarak, androjen biyoyararlanımını yükseltmektedir. Bu teori randomize kontrollü çalışmalarda test edilmiştir. Bir tanesinde 10 hafta düşük glisemik indeksli diyet verildiğinde akne düzelme saptanmış, ayrıca histopatolojik olarak sebace bez boyutlarında ve inflamasyonda azalma gözlenmiştir. Diğer bir çalışmada ise 12 haftalık düşük glisemik indeksli diyet sonucu akne ve insülin duyarlılığında düzelme, testosteron biyoyararlanımında ve adrenal androjenlerde azalma tespit edilmiştir. Çoğu dermatoloji kitabı akneyi androjen bağımlı deri hastalığı olarak tanımlamaktadır. Şüphesiz androjen fazlalığı akne ve seboreyi arttırırken, akne androjen insensitivitesine yol açan androjen reseptör fonksiyon kaybında gelişmez. Bu gerçekler androjen reseptör bağımlı sinyalin aknenin patogenezinde gerekli olduğunu ispatlar. Ancak karşı tartışmalar henüz çözülmemiştir; Bunlar pubertede serum androjen düzeylerinde artış olup, de-

katlar boyunca yüksek kalması gözlenirken, puberte sonrası aknenin fizyolojik olarak gerilemesidir. Puberte serum majör büyüme hormonlarından IGF-1 maksimum seviyeye ulaşır sonra geriler. Deplewski ve Rosenfield, aknenin klinik belirtileriyle IGF-1 serum seviyelerini korele bulurken, serum androjenlerini ise korele bulmamışlar ve akne patogeneğinde IGF-1'in primer rolü olduğunu düşünmüşlerdir. IGF-1 sinyali puberte ve seksüel matürasyonda merkezi rol alıp, akne beslenme üzerine çalışmaları tetiklemiştir. Laron sendromunda yapılan insan çalışmaları da bu durumu desteklemektedir. GH reseptörü mutasyonu sonucu kojenital IGF-1 eksikliği gösteren Laron sendromlular eğer rekombinan IGF-1 ile tedavi edilmezse akne ve diğer Batı uygarlığının sık gözlenen hastalıkları gözlenmemektedir. Ancak yüksek doz IGF-1 uygulamasında akne ve hiperandrojenizm tabloları oluşabilmektedir. IGF-1 ile tedavi edilen Laron hastaları, IGF-1'in androjen reseptör bağımlı sinyal iletimini sağladığını ispatlamaktadır. IGF-1 hücre büyümesi ve proliferasyonu IGF-1 reseptör aktivasyonu ile sağlayıp, sonuçta fosfoinozitol-3-kinaz (PI3K)-protein kinaz B (AKT) sinyal kaskadı uyarılır. Öncü otoradyografik çalışmalarda Plewig ve ark aknenin sebese bez hiperproliferatif hastalığı olduğunu göstermişlerdir. Akne hücre proliferasyonu artışı akroinfundibulum ve duktus seboglandularis keratinositleri ile sebese bez sebositlerinde olduğu gösterilmiştir. Sebofolliküler androjen sinyali üzerindeki IGF-1 uyarıcı etkisini anlamak için, androjen reseptörü (AR) transkripsiyonel aktivitesi düzenleyici mekanizmalarını anlamak gerekir. AR, nükleer transkripsiyon faktörü olarak androjen bağımlı büyüme ve proliferasyonunu uyarmakta olup, 2 majör uyarıyla aktive olur: 1-Androjen hormon ligandına bağlanması 2-Inhibitör koregülatör Fox01 derepresyonu. Ligand bağımlı AR aktivasyonu androjen bağlanması afinitesine bağlıdır. Yüksek AR bağlanma afinitesi olan DHT, testostereondan 10 kat daha fazla afinitelidir. IGF-1 gonadal testosteron ve adrenal DHEA sentezinin potent uyarıcısı olup, 5-alfa-redüktaz aktivitesiyle intrakutanöz testosteronun DHT'ye dönüşümünü kolaylaştırır. Bundan dolayı IGF-1 toplam gonadal ve adrenal androjen sentezini artırır, fizyolojik en güçlü androjen olan kutanöz DHT biyoaktivitesini

yükseltir. Tersine androjenler kıl follikülünde IGF-1 yapımını indükler ve bu yüzden IGF-1 AR transduksiyonu ile AR-aktive ligandların afinite ve miktarını çoğaltır. Çoğu dermatolog 2. önemli AR sinyali için IGF-1 bağımlı mekanizmanın metabolik Fox01 transkripsiyon faktör aktivitesi olduğunu bilmemektedir. Nükleusta Fox01, AR kosupresör fonksiyonundadır. Nükleer Fox01 seviyeleri insulin ve IGF-1 ile negative olarak düzenlenir. Her 2 kardeş hormon PI3K-AKT yolunu aktive eder. Aktive AKT nükleusta Fox01 fosforilleyerek, sitoplazmada Fox01 AR transaktivasyonunu baskılar ve bunu da AR N-terminal domaininde (NTD) yerleşen transkripsiyon aktivasyon ünitesi 5 (TAU5)'e bağlanarak sağlar. TAU5 androjen bağımsız AR aktivasyonu için en önemli motif olup, insulin/IGF-1 bağımlı AKT aktivasyonu ile kontrol edilir ve bu durum da beslenme ile ilişkilidir. AR aktivasyonu 2 farklı IGF-1 bağımlı yolakla olur. 1. Ligand potansiyelizasyonu ve AR ligand bağlanma kapasitesini artırma 2-AR transaktivasyonunu, NTD'den AR süpresör Fox01 nükleer ekstürsasyonu ile sağlar. NTD poliglutamin zengin bölge olarak CAG trinükleotid tekrarları içerir. AR'de CAG tekrarlarının genişlemesi AR aktivasyonunu azaltır. Halbuki kısa CAG tekrarı içeren AR polimorfizmi androjenik alopesi, hirsütizm ve akne ile ilişkilidir. Kısa CAG tekrarı içeren AR polimorfizmi olanlarda, insulin/IGF-1 sinyaliyle daha kolay AR hiperaktivasyonu oluşur. Bu bakış artmış AR sinyalinin hiperinsülinemi ve insulin direnci, puberte ve Batı tipi beslenmenin serum IGF-1 seviyelerini arttırmasını da destekler. Kısa CAG tekrarlı bireyler, yüksek glisemik yüklü diyet ve süt tüketimiyle daha güçlü aknejenik reaksiyon gösterir ki her iki durum da insulin/IGF-1 sinyalini arttırmaktadır. Akne patogeneğinde deneysel olarak SZ95 sebosit kültürlerinde IGF-1/Fox01 aberran sinyali gözlenmiştir. SZ95 sebositlerde uzamış IGF-1 maruziyeti, sebosit sitoplazmalarına doğru nükleer Fox01 translokasyonuna yol açar. Bundan dolayı Fox01 bağımlı insulin/IGF-1 sinyali, transkripsiyonel AR-bağımlı hedef genlerin aktivasyonu için koordinatördür. En yüksek nükleer Fox01 aktivitesi açlık sırasında gözlenirken, besin girişi nükleer Fox01 seviyelerini azaltmaktadır. Serum DHEA seviyeleri, majör adrenal androjen olarak adrenerajta artar ve akne vulgaris başlangıcıyla koreledir. DHEA,

Fox01' in ERK1/2-bağımlı fosforilasyon ve translokasyonunu artırır. Bundan dolayı adrenal DHEA sinyali artması puberte öncesi başlar ve Fox01 aktivitesi baskılanmış durumda olup, AR transaktivasyonu çoğalır. DHEA-uyarılmış Fox01 inaktivasyonu neonatal hiperseboreyi de açıklayabilir ve akne fazla fetal DHEA üretimiyle ilişkili oluşurken, doğumdaki verniks kazeozanın fizyolojik mekanizmasını da açıklamaktadır. Nükleer Fox01, isotretinoin tedavisiyle upregüle edilirken, hipotalamus, pitüiter, karaciğer, adrenal ve sebace bezlerin endokrin sinyaliyle kontrol edilir. Fox01' in FSH ve LH üretimini de baskıladığı bildirilmiştir. LH/HCG androjen sentezini mTORC1 sinyalini overlerde teka-intersitisiyel hücrelerde aktive ederek tetikler. İnsülin ve IGF-1, Fox01 aktivitesi ve gonadotropin ekspresyonunda negatif regülatör olarak rol alır. Batı diyetiyle artmış insülin/IGF-1 sinyali gonadal steroidogenezde önemli rol alan pitüiter gonadotropin sentezini arttırmaktadır. Fox01, GHR düzenlemede negatif regülatör olarak hepatik IGF-1 sentezinde anahtar rol oynar. Bundan dolayı insülin hepatik Fox01 represyonu yoluyla hepatik IGF-1 sentezini uyarıp, hepatik metabolik ve büyüme faktörü arası iletişimde de önemlidir. İnsülin sinyaliyle hepatik Fox01 inaktivasyonu beslenme homeostazi ve endokrin büyüme regülasyonu adaptasyonu için gereklidir. En güçlü akne ilacı olan isotretinoin serum gonadotropin, ACTH ve IGF1 serum seviyelerini düşürebilmektedir. Bu isotretinoin bağımlı nükleer Fox01 aktivitesinin değişik somatotropik aksta düzenleyici rolünü açıklayabilmektedir. Akne sebun üretim artışıyla korele olup, GH, insülin ve IGF-1 sebace bez büyüme, farklılaşma ve sebace lipogenezini arttırmaktadır. Vora ve ark serum erkek akne hastalarında IGF-1 konsantrasyonu ve yüz sebun ekskresyonu oranlarını lineer korele olarak bulmuşlardır. Belirgin olarak postadolesan akneli kadınlarda artmış serum IGF-1 seviyeleri saptanmıştır. Son yıllarda IGF-1 gen polimorfizmi ve akne arasında ilişki tespit edilmiştir. Gıda alımıyla akne alevasyonu tanımlayan hastaların serum IGF-1 seviyelerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. IGF-1 sebace lipogenezde pivotal rol oynar. IGF-1/PI3K/AKT sinyal yanıtının azalmasıyla 4 anahtar lipojenik transkripsiyon faktörden AR, peroksizom proliferatör akyive reseptörü (PRARgama), karaci-

ğer X reseptörü ve sterol yanıt elemanı bağlayıcı protein-1c (SREBP-1c) Fox01 tarafından negatif regüle edilir. IGF-1, SREBP-1 ekspresyonunu uyarıp, sebositlerde PI3K/AKT yolağıyla aktive olarak lipogenezini uyarır. Mirdamadi ve ark, IGF-1'in sebositlerde nükleer Fox01 supresyonu yapıp lipogenezini arttırdığını göstermiştir. Besin girişi ve yüksek insülin/IGF-1 sinyali, nükleer Fox01 downregülasyonu ve sebace lipogenezde anahtar transkripsiyon faktörleri olan AR, PRAR-gama, LXRalfa ve SREBP-1c'yi dereprese eder. Kwon ve ark 4 hafta düşük glisemik indeks diyet verdikten sonra SREBP-1 ekspresyonunun yüzde akneli deride azaldığını tespit etmiştir. Aknesiz Kitavan adası yaşayanları hala paleolitik diyet alıp, düşük glisemik karbonhidrat tüketip, süt ve süt ürünleri kullanmayıp, bol miktarda balık tüketirken, düşük bazal insülin seviyeleri ile yaşarken, Batı neolitik diyet alan Avrupalıların yarısında akne gözlenmektedir. IGF-1 eksikliğiyle giden Laron hastalarının epitelial inkübasyon yapıldığında artmış nükleer Fox01 aktivitesi ve azalmış TOR aktivitesi gözlenmiştir. Batı tipi diyetin diğer bir özelliği artmış et tüketimidir. Son epidemiyolojik kanıtlarda düşük protein alımının orta yaş popülasyonda serum IGF-1 azalmasıyla ilişkili olduğu saptanmıştır. Mc Naim ve ark TGF-beta sinyalinin sebositlerin farklılaşmamış evrede yeterli oranda kalması için gerekli olduğunu göstermişlerdir. TGF-β reseptörü tip 2-SMAD sinyalinin azalmış ekspresyonu sebace lipogenez ve δ-6-desaturaz ve PPARγ gibi sebosit farklılaşması için gerekli olup, sebace lipid birikimini azaltır. Son genom çalışmasında TGFβ yolağında 3 şüpheli genin şiddetli akne vulgarisile ilişkili olduğu, bunların da TGF-β2, Ovo, Drosophila homolog benzeri-1 (OVOL1) ve follistatin (FST) genleri olduğu saptanmıştır. Yazarlar belirgin TGFβ1 ve OVOL1 transkripsiyon seviyelerinde lezyonal deride azalma da gözlemişlerdir. Kanonik TGFβ sinyali, TGFβ'nın TGFR2'ya bağlanması ile başlayıp, TGFR1 aktivasyonu sağlar. TGFR1 reseptör bağımlı SMAD2 ve 3 transkripsiyon faktörlerini daha sonra da SMAD4 ile ilişkiye girip fosforiller. Aktive SMAD2/3/4 kompleks nükleus içine transloke olup, transkripsiyon fonksiyonlarını başlatır. Önemli olarak aktive SMAD proteinleri Fox01, 03 ve 04 ile ilişkilidir. İnsan keratinositlerinde Fox0-SMAD sinekspresyonu, sik-

lin bağımlı kinaz inhibitörü p15 ve p21 uyarımında önemli rol oynar. FoxO-SMAD sinekspresyonunda gerekli gen yanıtı, TGF β ile hücre siklus kontrolünü p15 ve p21, OVOL1 gibi adaptif hücre sinyali koordine eder. Bilinen en potent anti-akne ilacı olan isotretinoinin sebositlerde artmış p21 ekspresyonu yaptığı ve FoxO1 uyarıcı fonksiyonda bulunduğu tespit edilmiştir. Bundan dolayı isotretinoinin SMAD-FoxO1 bağımlı p21 ekspresyonu sağladığı düşünülebilir. Batı diyeti insülin/IGF-1 sinyali artırıp, keratinosit ve sebositlerdeki önemli hücre siklus kontrol noktası olan SMAD-FoxO1-düzenleyici sinekspresyonunu etkileyebilmektedir. Üstelik TGF β sinyalinde durumsal delesyonlar, majör FoxO1 kontrol yolağı olan PI3K/AKT aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. FoxO1, sebosit gelişiminde Wnt hedef genlerini inhibe ettiği için Wingless (Wnt)/ β -katenin sinyaliyle etkileşime girerek sebosit fenotipinin farklılaşmasını bloklar. β -katenin, c-Myc-uyarılmış sebosit farklılaşmasını azaltır. B-katenin ise FoxO1 ve FoxO3a'ya güçlü bağlanabilmektedir. Bu durum FoxO'ların transkripsiyonal aktivitesini arttırır. FoxO1, besin-duyarlı kinaz mTORC1'in negatif düzenleyicisidir. FoxO1 ve O3, mTORC1'in negatif düzenleyicisi olarak diyetle ilişkili akne önemli rol oynar. FoxO1 ökar-yotik başlama faktörü 4 bağlayıcı protein-1 (4EBP-1) transkripsiyonunu aktive edip, majör mTORC1 substratını baskılar ve potent translasyon inhibitörü ve büyüme baskılayıcısı rolü oynar. İnsülin ve IGF-1, mTORC1'i aktive eder ve hücrelerin orkestra şefi olarak insülin ve IGF-1 sinyal, beslenme, glukoz, enerji ve aminoasit mevcudiyetini yönetir. İnsülin, IGF-1 ve aminoasitler, mTORC1 sinyalinin tam aktivasyonu için gereklidir. Esansiyel dallı zincir aminoasit (BCAA) lösin, TORC1 aktivasyonunda primer rol alır. Glutamin, süt proteinlerinde bol bulunan ve mTORC1 aktivasyonunda destekleyici rolü olduğu düşünülen bir aminoasittir. Lösin ve glutamin, mTORC1'i rag GTPaz-bağımlı ve bağımsız mekanizmalarla uyarılmaktadır. Tersine diğer aminoasitler, lösin ilerleyici mTORC1 sinyali lizozomal mTOR translokasyonu ile bağımsız uyarılmaktadır. mTORC1 anabolizma, besin-bağımlı hücre siklus progresyonunu düzenleyip, lipogenezi SREBP-1c ve PRAR γ uyarımıyla aktive eder. İnsülin/IGF-1 bağımlı AKT aktivasyonu ile mTORC1

aktivasyonu olur. mTORC1, SREBP-1 regülatuar lipin 1'i negatif fosforile ve inaktive ederken, SREBP-1 gen ekspresyonunu uyarır. mTORC1 kinaz S6K1 aktivasyonu ile, SREBP-1c transkripsiyonel aktif formuna çevirir. Bundan dolayı mTORC1 bağımlı yollar, lipojenik SREBP1c transkripsiyon faktörü aktivasyonu uyarır. SREBP-1c, stearyl-CoA desaturaz ve δ -6-saturaz gen ekspresyonunda anahtar düzenleyicidir. İnsülin, δ -6-desaturaz ekspresyonunu uyarır. Stearoyil-CoA desaturaz, sterarik asitin oleik asite çevrimini sağlar ki, sebum trigliseritlerindeki önemli yağ asitlerindedir. δ -6-desaturaz ve δ -5-desaturaz, LT-B4 ve PGE2 gibi sebese bezlerde inflamatuvar yanıt oluşturan eikozanoidlerin prekürsörü olan araşidonik asit gibi hayli doymamış yağ asitlerin anahtar enzimleridir. Sebosit δ -6-desaturazı palmitik asiti sapienik asite çevirip, epidermal konak savunmasında doğal bir antimikrobiyal ajan görevi görmektedir. Bundan dolayı sebosit SREBP-1c aktivitesi sadece toplam sebum trigliserit miktarını kontrol etmeyip, SREBP-1c bağımlı gen ekspresyonu ile δ -6-desaturaz ve steraril-KoA desaturaz, monosaturat yağ asiti sebum trigliseritleri seviyesini arttırmaktadır. Gerçekte, toplam sebum trigliseritlerinde sapienik asit trigliserit seviyesi (16:1) artışı ve oleik asit çevrimine bağlı ise sterarik asit (18:0) azalması gözlenir. FoxO1, SREBP-1c aktivitesinde GHR-bağımlı hepatik IGF-1 sentezi yoluyla kritik önemdedir. FoxO1-regüle IGF bağlayıcı protein 1 ekspresyonu, FoxO1-bağımlı LXR α supresyonu ve FoxO1-regüle SREBP-1x ekspresyonu ortaya çıkar. FoxO-bağımlı mTORC1 inhibisyonu, mTORC1-bağımlı SREBP-1c ekspresyonunu kontrol edip, sonunda nükleer aktivasyon ortaya çıkar (4).

Batı Diyeti ve Akne Metabolizması: Adolesan boyunca akne prevalansı % 90'ın üzerinde olmak üzere sık olup, yaşamın 2. ve 3. dekatlarında sırasıyla % 64 ve % 43 olarak gözlenmektedir ve bu durum açıkça çevresel ve epigenetik faktörlerle ilişkilidir. Paleolitik diyet alan (düşük glisemik yük, süt içermeyen ve epigenetik faktörler) popülasyonlardan Papua Yeni Gine'de Kitavan adası yaşayanları ve Paraguay'da Ache avcıları, Inuit ve Brezilya kırsal alanlarında akne gözlenmemektedir. Akne prevalansları geleneksel Batı beslenme tarzı girdikten sonra Inuit, Okinawa adası ve Çin'de artmaya başlamıştır. Epi-

demiyolojik, klinik ve translyasyon kanıtları birikince akne vulgaris patogenezinde beslenme faktörünün önemi farkedilmiştir. Özellikle besinler insülin/IGF-1 sinyal artışı yapıp, nükleer Fox01 seviyelerini azaltırken, mTORC1 artışıyla epidemik akneye yol açabilmesi en önemli uyarıcıdır. Burris ve ark'ın çalışmasında New York erişkinlerinde akne şiddetinin artmış şeker alımı (yüksek glisemik yük), günlük tüketilen süt miktarı ve doymuş yağ veya trans-yag asiti tüketimiyle ilişkili olduğu gözlenmiştir (1) (Tablo 1).

Hiperglisemik karbonhidratlar: Genel görüş, akne patogenezinde rafine karbonhidratların yüksek tüketiminin rol oynadığıdır. Yüksek glisemik yükün akneyi uyarıp agreve ettiği bazı plasebo ve vaka kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Düşük glisemik yüklü diyet IGF bağlayıcı protein 1 (IGFBP), IGFBP2 ve IGFBP3'ü artırırken, yüksek glisemik yüklü diyet SHBG seviyesini azaltır. Bundan dolayı, hiperglisemik karbonhidratlar serbest serum IGF-1 ve serbest serum androjenlerinin biyoaktivitesini düzenlerler. Önemli olarak, Kwon ve ark 10 haftalık düşük glisemik yük diyet uygulayanlarda yüzdeki akne lezyonlarında sebase bez çapı ve SREBP-1 ekspresyonunda azalma gözlenmiştir. Bu metabolik reaksiyon paterni AKT-mTORC1 sinyalinin zayıfladığı, insülin sinyalini azaltan karbonhidrat kısıtlamasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Nükleer Fox01 artışı ve mTORC1 aktivitesinde azalma sonucu kutanöz SREBP-1 ekspresyonu azalır. Azalmış kutanöz SREBP-1 ekspresyonu sadece total sebum üretimini azaltmaz, sebum trigliserit yağ asiti desaturasyon oranını da düşürür. Gerçekte, düşük glisemik diyet deri yüzey trigliseritlerinden satüre-monoansatüre yağ asiti oranını arttırmaktadır. Tersine, artmış sebum salgısı, monoansatüre yağ asiti oranında yükselme ile ilişkili olup, bu durum SREBP-1 bağlantılı total lipogenez, artmış SREBP1c-bağımlı desaturaz aktivitesini yansıtır. Bundan dolayı yüksek glisemik yük, en önemli kritik proinflatuar ve komedojenik mekanizma olan sebum yağ asiti kompozisyonunu değiştirmektedir.

Son kanıtlarda diyetin metabolizma posttranskripsiyonel düzenlemesinde önemli rol alan mikro-RNA ekspresyonunu da düzenlediğidir. Yüksek glikoz konsantrasyonu makrofajlarda mikro-RNA-21 ekspresyonunu artırır. Mikro-RNA-21 hücre proliferasyonu ve inflamasyonda merkezi düzenleyici rol oynar. Mikro-RNA-21 makrofaj polarizasyonunu, IL-1beta salgılayıp Th17 hücre farklılaşmasını uyaran proinflatuar M1 makrofajlara dönüştürür (2).

Süt: Bulkley 1885 yılında 1500 akne hastasında süt tüketiminin akneyi agreve ettiğini gözlemiştir. Harvard epidemiyolojisti Adebamowo ve ark, ilk retrospektif çalışmada akne ve süt tüketimi arası ilişkiyi saptamışlardır. Sonraki kontrollü çalışmalarda da süt-akne ilişkisi saptanmıştır. Orta ve şiddetli aknelileri içeren 563 kişilik yeni bir çalışmada ise paleolitik diyetine tersine özellikle yağsız süt, peynir/yoğurt, şeker/pasta, çikolata ve düşük balık tüketimi, kısıtlı meyve ve sebze tüketimiyle ilişki bulunmuştur. Süt çok özel bir gıda olarak yeni doğan memelilerde anabolizma ve büyümeyi desteklemektedir. Sütün aknede etkisini anlamak için anabolik mTORC1 sinyalini güçlendirmesi akılda tutmak gerekir. Büyüme sağlayıcı fonksiyonu, memeli bezlerinde sekretuar aminoasitlerin insülin/IGF-1/mTORC1 sinyalini güçlendirip, mikroRNA-21'i içeren eksozomal mikroRNA'ların AKT-mTORC1 sinyal iletimini sağlayarak olur. Günlük tüketilen 710 ml UHT (Ultra ısıtılmış) süt, prepubertal Moğol çocuklarda, süt tüketmeyenlere göre 4 haftada GH ve IGF-1 seviyelerini arttırmaktadır. Belirgin olarak serum IGF-1 seviyeleri tedavi öncesi konsantrasyonlardan % 23 artmaktadır. Bu veri açıkça süt tüketiminin somatotropik aksa dönüştürdüğünü göstermektedir. Önemli bir nokta olarak inek sütünün IGF-1 içeriğinden ziyade, süt tüketenlerde serum IGF-1 seviyelerini arttırdığı, süt kökenli hepatik IGF-1 üretimi aminoasit transferi sonucu alıcı karaciğerinde IGF-1 sentezini ilerlettiği bilinmelidir. Major whey protein α -laktoglobulin tüm protein kaynakları içerisinde en yüksek tripto-

Tablo 1. Akneli hastalarda diyet önerileri ve kanıt seviyeleri

Diyet modifikasyonu	Öneri	Kanıt seviyesi
Düşük glisemik indeks/yük	Evet	IB
Süt kısıtlaması	Kesin öneri için yetersiz kanıt	III

fan içeriğine sahiptir. Triptofan mevcudiyeti hepatic IGF-1 sentezi için klinik önem taşımaktadır. Süt esansiyel dallı zincirli aminoasitlerden lösin, izolösin ve valin taşıyıp, pankreatik insulin sekresyonunu indükler ve tam süt ve yağsız sütün yüksek insülinemik indeksi taşımalarını açıklar. Bundan dolayı süt alımı insulin/IGF-1 sinyalini arttırmaktadır. Ayrıca süt proteinlerinden yüksek miktarda insülinotropik aminoasitlerden lösin transfer olarak mTORC1 aktivasyonuna neden olur. Whey proteinleri diğer dana eti (% 8) gibi hayvansal kaynaklı proteinlerle kıyaslandığında en yüksek miktarda lösin (% 14) içermektedir. Dana eti proteinleriyle kıyaslandığında (4.74 gr glutamin/100 gram), süt proteini (8.09 gr glutamin/100 gr) 2 kat daha fazla glutamin içermektedir. Glutamin sadece hücresel lösin alımını sağlamayıp, glutaminolizis yolağının kritik prekürsörü olarak mTORC1 aktivasyonuna da yol açar. Glutaminolizis yolağı belirgin olarak sebace lipogenez ve sebosit proliferasyonunda rol almaktadır. Taze olarak izole edilen insan gövde sebace bezleri, glutamin yoksunluğunda hücre proliferasyonu ve lipogenezi sırasıyla % 41 ve % 37 azalabilmektedir. Bu veriler sütün Fox01/mTORC1/SREBP-1c-düzenleyici sebace bez hiperplazisi ve sebace lipogenezde önemli bir yakıt olduğunu göstermektedir. Süt proteini tarafından artmış IGF-1 üretimi, pubertede IGF-1 sinyal artışıyla daha da çoğaldığı için, aknenin süt tüketen pubertede ve 3. dekat popülasyonunda persistan olmasını göstermektedir. Analog olarak androjen süstimali yapan vücut geliştiricilerde fazla süt proteinleri alımı doping formu olarak düşünülmektedir. Whey ve kazein gibi süt proteinlerinin fitness ve vücut geliştirme merkezlerinde yoğun tüketimi aknenin başlaması ve artmasıyla ilişkili olabilmektedir. Melnik ve ark, sütle gen-düzenleyici metabolik aktif programlar olarak eksozomal biyoaktif mikroRNA'ların geçebildiğini deneysel inek sütü çalışmasında doğrulamışlardır. Kısmi homoloji dizisi olarak mikroRNA'ların bağlanması, hedef mikroRNA'da translasyon blokajı veya degradasyonuna yol açıp 3'-translasyonu olmayan bölgelere neden olur. Mikro-RNA'lar membran mikroveziküllerine (eksozom) yapışıp, uzun mesafeler boyunca intersellüler mikroRNA transferine izin verir. Süt açıkça memelilerde eksozomal sinyal sisteminde maternal-neonatal iletişime izin vermektedir. Pastörize inek

sütünde 245 mikroRNA kritik önemde olup, biyolojik olarak anlamlı miktarda absorbe edilerek sistemik dolaşıma katılıp, insan süt tüketicilerinde 11000'den fazla gen ekspresyonunu etkileyebilmektedir. Gerçekten eksozomal süt-derive mikroRNA'lar insan hücrelerine alınıp gen ekspresyonunu modifiye ederler. Merak uyandırıcı bir şekilde sığır mikroRNA-21'i, inek sütünde baskın mikroRNA içeriği olarak insan mikroRNA-21'ine idantiktir. MikroRNA-21 fosfataz ve tensin komologu PTEN mRNA ekspresyonunu inhibe eder. PTEN, dual protein/lipit fosfataz olarak, ana substratı fosfotidil-inozitol 3,4,5 trifosfat olup, PI3K ürünüdür. MikroRNA-21-bağımlı PTEN mRNA supresyonu PI3K/AKT sinyali kuvvetlenip, nükleer Fox01 azalması olur. Üstelik mikroRNA-21 direkt olarak Fox01 mRNA'ını hedeflemektedir. Diğer bir tespit edilen mikroRNA-21 hedefi IGF1BP3 olup, IGF-1 biyoyararlanımını azaltmaktadır. Son gözlemlerde eksozomal mikroRNA-21'in TGF-βR2 ekspresyonunu azalttığı ve bunun da akne-eğilimli kişilerde TGFβ sinyalinin genetik zayıflığında kritik önem taşıdığı düşünülmektedir. Bundan dolayı süt kökenli mikro-RNA-21 Fox01 gibi TGF-β sinyalini değişik posttranskripsiyonel düzenleme basamaklarında inhibe edebilmektedir. Danby Amerika Birleşik Devletleri'nde ticari süt ve süt ürünleri tüketicilerinin % 75-90'ının gebe inek sütü tükettiğini saptamıştır. Bu hayvanların sütü DHT prekürsörü içermektedir. Gebelik boyunca sığır adrenal bezleri belirgin miktarda DHEA üretip, 3β-hidroksi steroid dehidrogenaz enzimiyle androstenediona çevrilir. Androstenedion seviyeleri inek plazması ve sütünde gebelik boyunca artar. Gebedeki çiğ süt, gebe olmayanlara göre 3.4 kat daha fazla androstenedion, 1.2 kat fazla DHEA, 1.3 kat fazla testosteron içermektedir. DHEA metabolitleri olan androst-5-en-3, 17-dion, androst-5-en-3β, 17β-diol, DHT ve 5-α-androstan-3β, 17β-diol östrojen reseptörü beta ve AR aktivasyonu ile mikro-RNA-21 transkripsiyonunu HepG2 hücrelerinde hücre proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Bundan dolayı, hem süt kökenli eksozomal mikroRNA-21 ve süt androjen prekürsörleri-bağımlı mikro-RNA ekspresyonu PIK-AKT sinyalini artırıp, Fox01 nükleer aktivitesini azaltabilmektedir. Son çalışmalarda mikro-RNA'ların doğal toll like reseptör ligandı ol-

duğu gösterilmiştir. Mikro-RNA21 ve mikro-RNA-29a inek sütü içeriği olarak direkt olarak TLR-8'e bağlanabilmektedir. TLR-8 uyarımı inflamasyonu ve IL-1 β salınımını başlatabilmektedir (3).

Satüre ve Trans-yağlar: Yasuda ve ark, majör satüre yağ asiti palmitatın mTORC1 aktivasyonu yapıp, lizozomal translokasyonu arttırdığı, halbuki balık yağının temeli olan omega-3-yağ asitlerinden eikozapentaenoik asitin mTORC1 aktivasyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Sebum kökenli serbest palmitat hücre proliferasyonunu akroinfidibuler keratinositlerde palmitat bağımlı mTORC1 sinyaliyle aktive edip komedogeneze yol açar. Belirgin olarak majör yağ asiti palmitat süt trigliseritlerinin % 32'sini içermektedir. Burris ve Jung aknenin satüre yağ alımıyla agreeve olduğunu, omega-3 yağ asitinden zengin fazla balık tüketimiyle azalıp akne-koruyucu etki gözlendiğini saptamışlardır. Endüstriyel trans yağ asitleri yapısal olarak palmitatlara benzeyip fast foodların major içeriği olarak akneyi agreeve ederler. Tahmin edilebilir şekilde mTORC1 aktivasyonu sağlarlar. Bunlar kısmen doğal solit yağlar ve sıvı yağların yerini alan hidrojenize yağlar olarak fast food, atıştırma malzemeleri, kızartmalar ve fırınlanmış gıdalarda yer alıp akneye yol açabilmektedir. Karşılaştırmalı çalışmada İsveç fırın ürünlerinde trans yağ oranının 41 ürünün 3 tanesinde toplam yağ asiti oranının % 2'den fazlasının trans yağ olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte yaşları 5-6 arası değişen Kanadalı çocuklarda 2004'ten itibaren trans yağ asitlerinin enerji alımında kapsamının % 95'ten % 1.28'e gerilediği gösterilmiştir. Trans yağ asitlerinin gebelik ve laktasyonda farelerde alımı fare çocuklarında TNF-reseptör ilişkili faktör 6 (TRAF6) ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Belirgin olarak, TRAF6 bağımlı IL-1 sinyali ve Toll/IL-1 reseptör (TIR) domain içeren adaptor protein (TIRAP), MyD88'den TLR2 ve TLR4 sinyali kompleksi yanıtı bakteriyel infeksiyonlardan sorumludur. Vesrtak ve ark TIRAP'ın yeni rolü olarak TRAF6'dan plazma membranına TLR-2 ve TLR4 uyarılmış NF- κ B aktivasyonu ile proinflamatuvar yanıtı uyardığı düşünülmektedir. Bundan dolayı Batı diyeti kökenli trans yağ asiti alımı, TRAF6-bağımlı proinflamatuvar TLR2/TLR4 sinyalini uyarıp, pilosebace folliküllerde besin kökenli inflamatuvar yanıtı uyandırabilir (4).

Batı diyetinin NRLP3 inflamazom yanıtı ilerletmesi: Uzun süreden beri sebumun akne atağındaki yağ olduğu bilinmektedir. Propionibakteriyum aknes sebum üretimi arttığında çoğalır. Propionibakteriyum aknesin bölgesel dansite farklılığı sebum sekresyonuyla koreledir. Propionibakteriyum aknes IA filotipi zincir 266, orta ve şiddetli akne de virulans potansiyeline sahiptir. gehA geni (PPA2105) triaçil gliserol lipaz sekrete eden bir virulans faktörü olup, büyüme fazında propionibakteriyum aknes 266 zincirini arttırır. Son zamanlarda propionibakteriyum aknes biofilm oluşumu akneli hastaların sebace bezlerinde doğrulanmıştır. Davranışsal ve transkripsiyonal değişiklikler çevredeki bakteri popülasyonunda oluşur ve bu süreç quorum sensing (QS) olarak adlandırılır. QS inhibitörleri açıkça biyofilm formasyonunda önemli rol oynamaktadır. Biyofilm formasyonu tedricen propionibakteriyum virulansını arttırır ve ekzojen propionibakteriyum akne trigliserit lipazı ekspresyon artışıyla sebum serbest palmitat ve oleat konsantrasyonları artar. Zouboulis toplam sebum miktarı yanı sıra, sebum lipid kompozisyonundaki değişikliklerinin de inflamatuvar akne uyarımında rolü olduğunu düşünmektedir. SREBP-1c-bağımlı stearoyil desaturazla oluşan serbest oleik asit ve sonraki triaçil gliserol lipaz bağımlı hidrolizi propionibakteriyum aknes yapışıklığı ve büyümesini arttırır. Bundan dolayı propionibakteriyum aknes lipazı pilosebace follikülde kolonizasyon ve biyofilm oluşumuna, oleat-bağımlı hücre yapışıklığı ilerlemesine yardım eder. Doğal immunité akne de aktiftir. Propionibakteriyum aknes fraksiyonlarının insan keratinositleriyle inkübasyonu, TLR2 ve 4 ekspresyonunu indükler. Pozitif TLR2 ekspresyonu epidermis, pilosebace ünité ve dermal inflamatuvar infiltratta akneli deride immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir. Belirgin olarak fazla satüre yağ asitleri tehlike sinyalleri (DAMPs) fonksiyonu ile TLR2/TLR4-kökenli inflamatuvar sinyali aktive eder. Snodgrass ve ark, insan monosit TLR2 aktivasyonu ve inflamazom-bağımlı IL1 β sekresyonunu diyet yağ asitleriyle düzenlendiğini saptamıştır. Belirgin olarak palmitik asit direkt TLR2'yi aktive edip TLR1 heterodimerizasyonunu uyarırken, dokoheksaenoik asit, majör omega-3 yağ asiti olarak TLR2/TLR1 dimerizasyonunu inhibe eder. TLR2/TLR1 dimerizasyonu palmitat bağımlı

düzenleme mekanizmasında inflamazom aktivasyonunda IL-1 β sekresyonuyla sonuçlandığından en önemli mekanizmadır. Bu moleküler mekanizma serbest palmitat seviyeleriyle ilişkili akne pilosebace follikülde TLR2-bağımlı inflamazom aktivasyonunu sağlar. Makrofajlarda inflamatuvar TLR2-NF κ B sinyalinin palmitatla arttığı gösterilmiştir. Sebum serbest satüre yağ asitleri açıkça TLR2-bağımlı tehlike yanıtını sebace bezlerde β -defensin-2 ekspresyonunu arttırarak insan sebositlerinde sağlar. Palmitat NLRP3 inflamazom uyarıcısı olarak makrofajlarda lipotoksik inflamazom aktivasyonu yapar. İnsan monosit/makrofajlarında palmitat ve stearat IL-1 β sekresyonunu kaspaz-1/ASC/NLRP3 bağımlı yolla sağlar. Kondrositlerde palmitat IL-1 β ile sinerjik olarak proinflamatuvar hücrel uyarım yanıtına neden olur. Bundan dolayı sebum kökenli fazla serbest palmitik asit üretim ve salınımı sebace bezlere lipotoksik olarak inflamasyon oluşturmaktadır. NLRP3 inflamazomu lizozomal rüptürü, potasyum çıkışı ve reaktif oksijen türleri üretimi gibi metabolik tehlike sinyallerini gösteren sensör olarak tanınmaktadır. Kistowska ve ark, lizozomal rüptür için propionibakteriyum aknese yanıt olarak IL-1 β gerektiğini göstermişlerdir. Palmitat bilinen lizozom destabilizatörü olup, NLRP3 inflamazom aktivasyonuna yol açar. Bundan dolayı fazla satüre yağ asitleri TLR2 aktivasyonu yoluyla tehlike yanıtını uyarıp güçlendirir ve lizozomal destabilizasyonla sonuçta NLRP3 süreciyle IL-1 β sinyali ortaya çıkar. Palmıtata ek olarak propionibakteriyum aknesin kendisi NLRP3 inflamazom aktivasyonunu monosit-makrofaj, insan sebositlerinde IL-1 β sekresyonunu arttırarak tetiklemektedir (2).

IL-1 β salınımı Th17 yanıtını uyarır: IL-1 β , IL-17A (+) T hücreleri (Th17 hücreler) ve CD83 + dendritik hücreleri akne lezyonlarında aktive ederek Th17-ilişkili sitokinlerin aktivasyonuna neden olur. IL17A'ya bağlı hem Th1 hem Th17 efektör sitokinlere ilave olarak, transkripsiyon faktörleri ve kemokin reseptörleri akne lezyonlarında güçlü bir şekilde upregüle edilmektedir. IL-17A ve IL17F nötrofillerin görev alması ve aktivasyonunda anahtar sitokinler olup, keratinosit, endotelial hücreler, monositler ve fibroblastları hedefleyip, IL-6, TNF- α , IL-1 β , PGE2, nitrik oksit, matriks metalloproteinazlar ve değişik kemokinleri üretirler. Akne lezyonlarında

nötrofil göçüyle IL-17-ilişkili antimikrobiyal peptit ve CXCL kemokin üretimi inflamatuvar infiltratta en önemli akne tetikleyicisi faktördür. Lwin'in hipotezine göre propionibakteriyum aknesin kontrollü miktarda kommensal durumunda sinyal göndermediği veya güvenli sinyal gönderdiği, patojenik olduğunda ise tehlikeli sinyaller gönderip QS yoluyla fazla serbest yağ asiti üretimi yaparak TLR2 ve TLR4'leri uyarıp bakteriyel popülasyonu ve virulansını arttırmaktadır (2).

Sebum serbest yağ asitleri komedogenezi iletir: Anormal folliküler keratinizasyon akne komedonu oluşumunda önemlidir. Diyete bağlı değişikliklerle sebum miktarı ve kompozisyonunun değişmesi sadece akne inflamasyonunu değil, komedogenez sürecini de etkiler. Artmış serbest palmitat tehlike sinyalleri dendritik hücrelerde TLR2/IL-1 β sinyalini aktive edip, Th17 hücre farklılaşmasını ve IL17A sekresyonunu arttırır. Gerçekte artmış lokal IL-1 β ve IL-17A seviyeleri akne lezyonlarında gözlenmiştir. IL-17 anahtar sitokin olarak IL-6/STAT3 sinyali ile keratinosit proliferasyonunu uyarmaktadır. IL-17 keratinosit hiperproliferasyonuna katkı sağlayıp, keratinosit farklılaşmasını zayıflatır. Bundan dolayı IL-17 akne folliküler keratinosit homeostazını bozup, psoriasisteki keratinosit hiperproliferasyonuna benzer mekanizma sağlar. Choi ve ark, Yeni Zelanda beyaz tavşan kulak iç yüzüne oleik asit uygulamasına bağlı komedon oluşumunu göstermişlerdir. Oleik asit uygulanan folliküler keratinositlerde bariyer permeabilitesi bozukluğu, keratinositlerde intrasellüler kalsiyum akımını bozarak, keratinosit proliferasyonu ve folliküler hiperkeratoza yol açar. Gerçekte oleik asit ve palmitoleik asit uygulamasının deride kepeklenme, anormal keratinizasyon ve epidermal hiperplaziye yol açtığı gösterilmiştir. Ansatüre yağ asitlerinin uygulamasının keratinositlerde intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Serbest oleik asit maruziyetiyle oluşan, keratinositlerde intrasellüler kalsiyum artışı IL-1 α üretimini arttırıp komedogenezi uyarır. Sonuçta Batı tipi diyetle oluşan değişikliklerle sebum serbest palmitik ve oleik asit seviyelerini arttırıp, IL-1 β ve IL-1 α bağımlı komedogenezi oluşturur. Sitokinler sadece erken ve geç inflamatuvar akne lezyonlarından sorumlu olmayıp, komedo oluşumunda da anahtar medyatördür (3).

Çok sayıda randomize kontrollü çalışmada biyokimyasal ve histopatolojik kanıtlar temelinde düşük glisemik indeks/yüklemeye diyetinin akne hastalığında faydalı olduğu gösterilmiştir. Gözlemsel çalışmalarda sık süt tüketiminin akne riskini arttırdığı, randomize kontrollü çalışmalarda ise diyet verilmesi gerekliliği tespit edilmiştir. Birçok hasta diyetin akne oluşumun katkıda bulunduğuna inanır. Diyet ve akne arasındaki ilişki üzerinde son 10 yılda 10 derleme yazılıp, popüler bir konu olmuştur. Literatürde yağ asitleri, çikolata, şeker, probiyotikler ve multivitaminler gibi birçok gıda araştırılmasına karşın, glisemik indeks yüksekliği ve süt tüketimi üzerinde en çok durulmuştur. Akne vulgaris Batı medeniyetinde en sık gözlenen deri hastalığı olup, epidemik olarak adolesanların % 85' ten fazlasını tutmaktadır. Akne insülinotropik artan Batı tipi beslenmenin belirticidir. Özellikle süt ve whey protein ürünleri postprandiyal insülin ve bazal IGF-1 plazma düzeylerini arttırmaktadır. Memeli sütü neonatal dönem boyunca anabolik durumu destekleyip büyümeyi ilerletmektedir. Whey proteini glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit salınımını en çok arttıran indükleyici olup, enteroendokrin K hücreleriyle hidrolize whey protein derivate esansiyel aminoasitler pankreatik beta hücrelerinde insülin sekresyonunu indükler. İnsülin/IGF1 sinyali artışı fosfoinozitol-3-kinaz/Akt yolunu aktive edip, akne hedef genlerinde düzenleyici anahtar nütrigenomik nükleer transkripsiyon faktör Fox01 içeriğini azaltır. Nükleer Fox01 eksikliği akne patogenezinde androjen reseptör transaktivasyonu, komedogenesis, sebace lipogenesis ve folliküler inflamasyon artışına yol açar. Sütteki whey proteini temelli insülinotropik mekanizmanın eliminasyonu gelecek besin çalışmalarında önemli bir yerde bulunmaktadır. Süt tüketiminin kısıtlanması veya daha az insülinotropik süt imalatı epidermik Batı Dünya'sı hastalıkları olan obezite, diyabet, kanser, nörodejeneratif hastalık ve aknenin önlenmesine yardımcı olabilecektir (4).

Glisemik indeks/glisemik yük: Papua Yeni Gine ve Paraguay'da yaşayan yerliler işlenme sürecinin minimal olduğu bitkisel ve hayvansal gıdalarla beslenirken, tipik Batı karbonhidrat tüketiminden kaçınılmaktadırlar. Akne bu populasyonlarda olmadığı için düşük glisemik indeksin ve hiperinsülineminin olmaması yüzünden sorumlu endokrin

kaskad uyarılamamaktadır. Glisemik indeks karbonhidratla tetiklenen kan şekeri düzeyi ölçümü olan numerik bir sistemdir. Glisemik yük ise temel glisemik indeks ve porsiyon büyüklüğü oranını yansıtır. Dermatoendokrinolojik mekanizma olarak diyeter glisemik indeks/glisemik yük arası ilişki akne tanımlanmıştır. Özet olarak yüksek glisemik indeks/glisemik yük diyeti hiperinsülinemiye yol açıp, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) aktivite sinyalini arttırarak, IGF-bağlayıcı protein 3 (IGFBP-3) aktivitesini azaltmaktadır. IGFBP-3 azalması, IGF-1 biyoyararlanımını etkili olarak arttırarak direkt aktive eder. IGF-1 keratinosit proliferasyonu, sebosit proliferasyonu ve lipogenesis gibi akne patogenez faktörlerini uyarır. Hem insülin hem de IGF-1, gonadal ve adrenal androjen sentezini arttırıp, hepatik seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) sentezini azaltırken, androjen reseptörlerini inhibe ederek androjen biyoyararlanımını arttırarak aktive eder. Androjenler sebum üretimini arttırıp akne patogenezine katkıda bulunur. Sonuçta IGFBP-3 keratinositlerde ve korneositlerde potent proapoptotik faktördür. Smith ve ark 4 uluslararası çalışmada düşük glisemik indeks/glisemik yük diyetinin, yüksek glisemik indeks/glisemik yük ile karşılaştırmışlardır. Randomize kontrollü 2 çalışmada düşük glisemik indeks/glisemik yük gruplarında akne miktarında ve serbest androjen indeksinde belirgin azalma, insülin duyarlılığı ve IGFBP seviyelerinde ise belirgin yükselme saptamışlardır. Her iki çalışmada ise düşük glisemik indeks/glisemik yükün kilo kaybıyla ilişkisi ise araştırılmamıştır. Sonraki çalışmada ise düşük glisemik indeks/glisemik yük grubunda sebum salınımı ile ilişki saptanmamışken, deri yüzey trigliseritlerinde doymuş/monodoyunmuş yağ asitleri oranında artış gözlenmiştir. Deri yüzey trigliseritlerinde değişiklikler toplam lezyon sayısı ile korele olup, düşük glisemik indeks/glisemik yükün sebace bezde lipogenesis üzerinde akne etkili olduğu sonucunu doğurmuştur. Sonuçta küçük randomize olmayan bu çalışmada düşük glisemik indeks/glisemik yükün insülin sensitivitesi ve IGFBP-3 düzeyini belirgin arttırırken, yüksek glisemik indeks/glisemik yük grubunda serbest androjen indeksi belirgin artıp, SHBG seviyesinde azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu seri çalışmalar düşük glisemik indeks/glisemik yükün akne düzelme

sağladığını kanıtlamıştır. Bununla birlikte kilo kaybı karıştırıcı bir faktördür. Son randomize kontrollü bir çalışmada akne düşük glisemik indeks/glisemik yüklü diyetin histopatolojik olarak düzelme sağladığı ve lezyon sayısında azalmaya yol açtığı saptanmıştır. Histopatolojik incelemede sebace bez boyutunda azalma ve lipit sentezinde regülatör olan sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein-1 ekspresyonunda ve inflamatuvar sitokin olan IL-8 seviyesinde düşme de gösterilmiştir. Gözlemsel çalışmalarda glisemik yük ve akne arasında ilişki gösterilmiştir. Vaka kontrol çalışmasında akne hastalarında sağlıklı kontrollere göre diyetler glisemik yükün yüksek olduğu ve beden kitle indeksiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Düşük glisemik yüklü güney sahil diyeti tüketen 2258 hastada aknenin diyetle % 86.7 azalıp, akne tedavisi alma oranının % 91 düştüğü saptanmıştır. Toplum temelli vaka kontrol çalışmasında düşük glisemik yüklü Akdeniz diyeti tüketen hastalarda daha az akne gözlemlendiği bulunmuştur. Sonuçta çapraz kesit çalışmalarında orta ve şiddetli aknesi olanların yüksek diyetler glisemik yük aldığı tespit edilmiştir. İki çalışmada ise glisemik indeks/glisemik yük ve akne ilişkisi saptanmamıştır. Nonrandomize çalışmada düşük ve yüksek glisemik indeks/glisemik yük ile akne şiddeti, insülin duyarlılığı, serbest androjen indeksi, SHBG, IGF-1 veya IGFBP-3 arası ilişki saptanmamıştır. Prospektif kohort çalışmada ise glisemik indeks/glisemik yük, serum şeker, insülin duyarlılığı veya IGF-1 arası akne ve kontrol grupları arası fark saptanmamıştır (1).

Süt: Yüksek glisemik indeksli karbonhidratlara benzer şekilde süt tüketimi insülin ve IGF-1 seviyelerinde artış ve IGFBP-3 seviyelerinde azalmaya yol açar. Süt aynı zamanda sığır kökenli IGF-1 içerip, insan IGF-1'e idantik olarak aynı afinitede reseptörlere bağlanır. Artmış insülin ve IGF-1 sinyali komedogenesis, sebace lipogenesisi, folliküler inflamasyon ve androjenik uyarıma yol açar. Süt ayrıca dihidrotestosteron prekürsörleri olan plasenta-derive progesteron, 5-alfa-pregnanedion, 5-alfa-androstanedion ve birçok büyüme faktörleri içermektedir. Seri 3 çalışmada, Abedamowo ve ark akne ve süt tüketimi ilişkisini araştırmıştır. Restrospektif kohort çalışmada 47355 kadın arasında şiddetli akne tanısı ve toplam süt tüketim sıklığı ile

kaymaksız süt tüketimi arası anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Benzer şekilde prospektif kohort çalışmada 6094 kız arasında akneyle toplam tam süt, düşük yağlı süt ve kaymaksız süt arası pozitif ilişki gözlemlenmiştir. Diğer 4273 oğlan çocuk arasında ise akneyle sadece kaymaksız süt arası pozitif ilişki gözlemlenmiştir. Ayrıca 2 vaka kontrol çalışması ve 1 çapraz kesit çalışmasında daha fazla süt tüketimi olanlarda akne riskinin arttığı tespit edilmiştir. Son olarak vaka kontrol çalışmasında akneli 5 erkek hastanın protein katkısı tüketimiyle aknesinin tetiklendiği bildirilmiştir. Whey proteinleri inek sütünde % 20 oranında bulunan bir protein olup, insülinotropik komponent olarak düşünülmektedir. Bu hastalarda whey proteini kesildikten sonra akne gerileme saptanmıştır. Şimdilik akne ve glisemik indeks/glisemik yük ve süt tüketimi arası biyokimyasal ve fizyolojik mekanizma iyi bir şekilde tanımlanmıştır. Çok sayıda randomize kontrollü çalışmada düşük glisemik indeks/glisemik yük içeren diyetin akne faydalı olduğu ve hastalara önerilmesi gerektiği düşünülmektedir. Gözlemsel çalışmalar süt ve akne arası ilişkiyi desteklemesine karşın, akneli hastalara sütü kısıtlamak için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Kanıt seviyesine göre aknedeki öneriler aşağıdaki tabloda verilmektedir (3).

Filogenetik olarak soyu tükenmekte olan ve yaşayan fosil deri çeşitlerinde sebace bezlerin "kutanöz endokrin bez" olarak derinin beyni şekline dönüştüğü var sayılmaktadır. Araştırmalarda androjenlerin folliküler retansiyon hiperkeratozu, sebace lipogenez artışı, propionibakteriyum aknes kolonizasyonunda artış, inflamatuvar sinyal ve düzenleyici nöropeptitlerle multifaktöriyel süreçle herediter yatkınlık zemininde akneye neden olduğu düşünülmektedir. Büyüme hormonu, insülin ve IGF-1 sinyali puberte boyunca akne adrenal ve gonadal androjen metabolizmasını etkileyerek patogeneizde rol alır. Akne diyetin rolü hayli tartışılmış ve yüksek süt tüketiminin insülin/IGF-1 sinyalini artırarak akneyi arttırdığı saptanmıştır. Aknenin insülin direnciyle ilişkili değişik sendromların bir parçası olması akne ve IGF-1 ilişkisini düşündürmüştür. Akne temeli olarak sebosit farklılaşmasında hormon etkisi ve lipit metabolizması arası ilişki yatmaktadır. Akne sebum olmaksızın gelişmez ve sebositlerde andro-

jen uyarımı olmaksızın sebum üretilmez. Sıklıkla inflamatuvar akne pubertede androjenlerin varlığında oluşur. Temel araştırmalarda kompensatuvar insülin fazlalığının, bağımsız olarak akneyi aɡreve ettiği saptanmıştır. Büyüme hormonu ve IGF-1 epidermal homeostaz idamesi için önemlidir. Büyüme hormonu ön hipofizde yapılp, kan dolaşımına salınarak karaciğerde IGF-1 üretimini artırır. IGF-1 primer medyatör olarak büyüme hormonunu etkiler. IGF-1 daha sonra sistemik olarak vücut büyümesini sağlayarak hemen hemen tüm vücut hücrelerinin çoğalmasını tetikler. IGF sistemi IGF-1, IGF-2 ve proinsülini, 3 insülin reseptörünü (IGF-1 reseptörü, IGF-2 reseptörü, insülin reseptörü) ve 6 IGF bağlayıcı protein (IGFBP1-IGFBP6) içermektedir. Bunlar hücre proliferasyonu, protein sentezi, karbonhidrat homeostazı ve kemik metabolizmasında farklı rol oynamaktadır. IGF-1R tekli transmembran domain reseptörü taşıyan intrinsik tirozin kinaz aktivitesi olarak IGF1 tarafından aktive edilip yüksek insülin seviyelerine yol açar. Son çalışmalarda artmış serum IGF-1 seviyelerinin sebum ve akne artışıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Son zamanlarda IGF-1 19 polimorfizmin Türk akneli hastalarda yatkınlığa yol açtığı saptanmıştır. IGF-1 ve insülin sebese bezlerde lipogenezi uyarıp sterol yanıt elemanı bağlayıcı protein-1 (SREBP1) uyarımına yol açabilir. IGF-1 deride, temel olarak dermal fibroblast ve melanositlerde, ihtimali olarak ise stratum granulozum keratinositlerinde sentezlenmektedir. IGF1R mRNA ekspresyonu sebese bez bazal hücreleri ve immatür sebositlerde en yoğun bulunurken, IGF1R-protein ekspresyonu uniform ve yoğun olarak tüm bez bölgelerinde saptanır. Bu ekspresyon paterni, IGF-1 rolünün sebese mitojen ve morfojen olarak rol aldığını göstermektedir. İnsülin mitojen olarak insülin reseptörü-A (IR-A) veya IGF-1R' ne bağlanır. Metabolik ve glukoz metabolizmasına etkisi IR-B'ye bağlanarak ortaya çıkar. Akne androjen-bağımlı hastalık olarak düşünülse bile, akne oluşumu plazma androjen seviyeleriyle ilişkili değildir. Erişkin kadın ve erkek aknelilerde, serum IGF-1 seviyelerinde artış gözlemlendiği için, büyüme hormonu, hiperinsülinemi ve IGF1'in akne de rol oynama ihtimali düşünülmüştür. Ortalama sebum ekskresyon oranı ve serum IGF-1 seviyeleri arasında post-adolesan akne hastalarında ilişki gösterilmiştir. Cappel ve ark IFG-

1 seviyelerinin kadın aknelilerde şiddetle ilişkili olduğunu göstermiştir. Deri vücudun en geniş endokrin organıdır. Androjenler sebese bez genişliği ve sebum üretimini, ayrıca seboglanduler duktus ile akroinfundibulum proliferasyonunu arttırmada önemli rol oynamaktadır. Hiperandrojenizm ve androjen fazlalığı durumlarında sebum üretimi artıp şiddetli akne gelişimi ortaya çıkar. Akne-eğilimli deride yüksek androjen reseptör yoğunluğu ve yüksek 5-alfa redüktaz aktivitesi gözlenmektedir. Tersine antianδροjenler sebese bez lipit sentezini azaltıp akne de düzelme sağlarken, androjen duyarısız bireylerde ise fonksiyonel androjen reseptörleri olmayıp sebum ve akne gelişimi meydana gelmez. Hiperinsülinemi akneyi adrenal, testis ve overlerde androjenik uyarımla arttırmaktadır.

Normal pubertede gonadal seks steroidleri ve adrenal androjen üretimi artışıyla ilişkili olarak geçici insülin direnci oluşur. IGF-1 ACTH adrenal duyarlılığını artırıp, DHEAS gibi adrenal androjen biosentezi anahtar enzimlerinin aktivitesini güçlendirir. Sağlıklı prepubertal kızlar ve prematüre andrenarşlılarda IGF-1 ve DHEAS serum seviyeleri arasında ilişki saptanmıştır. İnsülin direnci obez kadınlarda PCOS ve üst vücut yağı dağılımı olan PCOS yatkın kadınlarda gözlenebilmektedir. İnsülin reseptörleri overlerde olup, insülinin LH-bağımlı androjen sekresyonunu tekal hücrelerde arttırdığı ve direkt over stromal hücrelerinde androjen üretimini sağladığı gösterilmiştir. LH artışı dan sonra, belirgin IGF-1 ve progesteron artışı dominant follikülde meydana gelmektedir. IGF-1, granuloza hücrelerinde östrojen ve intersitisiyel teka hücrelerinde LH etkinliğini artırıp overyen steroidogenezi arttırmaktadır. Erkeklerde IGF sistemi Leydig hücre farklılaşması, mitogenez, anti-apoptosis ve androjen biosentezinde önemlidir. Testiküler IGF-1 seviyeleri puberte boyunca testosteron üretimiyle birlikte artar. IGF-1, LH'ya ek olarak Leydig hücre prekürsörlerinin proliferasyonunu uyarıp, testiküler DNA sentezi ve steroidogenezdeki esas medyatörleri indükler. Akne adolesanlarda GH maksimum salındığı ve IGF1 en yüksek seviyede olduğu zaman oluşur. IGF1 vasıtasıyla androjenin periferal amplifikasyonu 2 şekilde olur. Birinde deride 5-alfa redüktaz aktivitesi artarak testosteron dihidrotestosteron dönüşümü çoğalır. Diğer mekanizmada ise androjenlerin potansiyali-

zasyonu AR fonksiyon kazanması sonucunda androjen reseptörlerinin artışıyla gözlenir. Melnik, akne patogeneğinde nükleer faktör forkhead box (Fox01) eksikliğinin, nükleer Fox01'in sitoplazmaya transferi sonucu oluşmasını suçlamaktadır. Nükleusta AR, AR represif protein Fox01'e bağlanır. IGF-1 insülini ile PI3K aktive edip, Akt-ilişkili Fox1 fosforilasyonuna yol açar. Bu fosforilasyon sonucunda Fox01 AR'yi terk edip, nükleustan sitoplazmaya transfer olarak androjen reseptör aktivitesini güçlendirir. FGFR'ler, suprabazal sebace bez hücrelerinden eksprese edilen tirozin kinaz reseptörleri iken, IGF1R bazal hücrelerde eksprese edilir. Sebositler ve keratinositlerde MAPK ve PI3K/Akt sinyal yollarıyla proliferasyon ve farklılaşmaya yol açar. Komedogenesis keratinosit proliferasyon ve keratinosit farklılaşması (hiperkeratinizasyon) süreci olarak düşünülmektedir. IGF1R primer olarak hücre proliferasyonu düzenleyip, daha az oranda farklılaşmayı etkilerken, FGFR2b baskın olarak hücre farklılaşmayı sağlamaktadır. IGF-1 ilişkili androjen reseptör sinyal artışı perifoliküler fibroblast proliferasyonunu, FGF7, FGF10 ve FGFR2b ligandlarını arttırmaktadır. Puberte başlayınca plazma androjen seviyeleri artıp, sebace bez ve infundibulumdaki perifoliküler stromayı uyarır. FGF7 ve FGF10 ekspresyon artışı, parakrin etkiyle sebosit ve infundibuler keratinositlerdeki FGFR2b üzerine bağlanır. Bu FGFR2b aktivasyonu sonucunda sonik hedgehog yolağı (Shh), sinyal ve ekspresyonu artıp, IL-1alfa ekspresyonu çoğalır.

Uzun süredir akne ile diyet ilişkisi gözden kaçırılmış ve çoğu dermatoloji uzmanı aknelilerde diyet önerisinden bulunmamıştır. Cordain 1200 Papua Yeni Gine, Kitavan adalısı ve 115 Paraguaylı avcı toplarıda akne olmadığını ve bunu günlük ürün tüketmemek ve düşük glisemik indeksle ilişkili olduğunu tespit etmiştir. Bu populasyonda aknenin olmamasının sadece diyetle mi yoksa genetik faktörlerle mi ilişkisi kesin açıklanamamıştır. Yüksek glisemik indeksin akneyi ve IGF1 seviyelerini arttırdığı bilgisi üzerine Smith ve ark 12 haftalık düşük glisemik diyetin serum IGF-1 seviyelerinde azalma ve aknede düzelme sağladığını göstermişlerdir. Diyeler müdahaleler nükleer Fox01 içeriğini arttırıp, akneden sorumlu olan artan gen transkripsiyonunu normalize eder. Yüksek glisemik indeksli gıda tüketimi hiperg-

lisemiye neden olur. Pankreas hiperglisemiye yanıt vererek insülin salgılatarak kan şekerini azaltmaya çalışır. Fazla miktarda salınan insülin kan şekerini aniden düşürür. Çok düşük kan şekeri diğer bir stres yanıtı olarak adrenal bezleri uyarır. Adrenal bezler androjen salgılatarak bazı glikojen depolarından kan şekerini normalize etmek için, yeniden şekerin kana karışmasını tetikler. Bazen düşük kan şekeri seviyesi ciddi gıda açlığını uyarıp, yeniden yeme isteği doğurur. Bu şekilde tekrar yüksek glisemik indeksli gıda yeme siklusu kronik olarak devam eder. Pankreastan daha fazla salınan insülin, daha az etkili olup hücrelerin insüline duyarlılığını arttırır. Bu durum insülin direnci ve insülin duyarlılığında azalma olarak adlandırılır. Bu etkiyle pankreas daha fazla insülin salgılatmaya başlar. Kronik ve akut hiperinsülinemi serbest IGF1 seviyelerini arttırıp, IGF bağlayıcı protein 3 seviyelerini azaltarak doku büyüme kaskadına neden olan hormon kaskadını tetikler. Çünkü IGF1 tüm vücut hücreleri için potent mitojen olup, aknede hiperkeratinizasyonu başlatır. Hiperinsülinemi veya yüksek glisemik gıda alımı sonrası IGFBP1 seviyelerinde azalma, daha çok serbest IGF1 seviyelerine yol açarak hücre proliferasyonunu aktive eder. IGFBP3, aynı zamanda nükleer retinoid reseptör RXR alfa ligandı olup, RXR homodimer bağımlı sinyal etkilenmektedir. Düşük IGFBP3 deride doğal retinoidlerin etkinliğini azaltıp, folliküler hücre proliferasyonunu kısıtlayan genlerin aktivasyonu bozulabilir. Hiperinsülinemi EGF ve TGF-beta gibi büyüme faktörleri ve plazma non-esterifiye yağ asitleri seviyesini de arttırır. Bu yağ asitleri IGFBP3 seviyelerini azaltırken, IGF1 seviyelerini arttırmaktadır. Chiu ve ark, üniversite öğrencileri arasında yaptığı çalışmada diyet kalitesi düşük öğrencilerde aknenin kötüleştiğini tespit etmiştir. Ancak bu çalışma az sayıda kişide yapıldığı için, diyet kalitesini ölçen yöntem güvenilir bulunmamıştır. Adebamowo ve ark prospektif kohort çalışmada süt tüketimi ve akne arasında ilişki tespit etmiş olup, bunun yağı alınmış sütlerdeki hormon ve biyoaktif moleküllerle ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Aynı yazar diğer bir çalışmada ise tam yağlı sütte bulunan lipofilik androjenik steroidler yerine inek sütündeki hidrofilik protein fraksiyonunun, insülin/IGF1 sinyalini aktive ederek akneyi oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada kişisel sor-

gulama temelinde olan bir çalışma olup, gebe inek sütündeki androjenlerin pubertede hormonal aktivitesi etkilemesi konulu yeni bir çalışma yapmayı gerektirmektedir. Süt, pastörizasyon veya homojenizasyondan sonra bile aktif IGF-1 ve 2'den zengin bir kaynaktır. Yüksek süt tüketimi erişkinlerde % 10-20, çocuklarda ise % 20-30 oranında IGF-1 seviyelerini arttırmaktadır. Süt ve mandıra ürünleri etteki proteinden daha çok IGF1 seviyelerini arttırabilmektedir. Bir ay süt tüketimi sonrası çocuklarda ortalama IGF-1, IGF-1/IGFBP3 ve GH oranlarının arttığı bulunmuştur. Bir haftalık müdahale çalışmasında 24 prepubertal 8 yaş çocukta 53 gram et veya yağı alınmış süt (1.5 litre/gün) verildiğinde, insülin ve IGF1 seviyelerinin yağsız süt grubunda et grubundan daha fazla arttığı gözlenmiştir. İnek sütünün major protein fraksiyonu kazein (% 80) ve kalan % 20 kadarı ise whey proteindir. Sütteki insülinotropik içerik whey fraksiyonu iken, kazein daha güçlü IGF-1 uyarıcı etkiye sahiptir. Süt ve hiperglisemik gıdalar serum insülin ve IGF1 seviyelerini arttırıp akne gelişimini sağlar. Androjen fazla kullanımı, rekombinan GH, insülin ve insülinotropik whey proteini gibi birçok fitness merkezlerinde yapılan uygulamalar IGF1 seviyelerinde artışa neden olabilmektedir. IGF-1 sinyalinin hedeflerinin antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz ve ışık şok proteinleri gibi antioksidan stres direnci sağlayan proteinleri baskılar. IGF sinyal artışı stres direnç genleri ekspresyonunda azalma ve akne'deki hücrel inflamasyonda artışa neden olur. Kalorik kısıtlama ve IGF sinyali arasındaki ilişki de gıda alımında azaltılma sonucu IGF-1 ekspresyonunda azalma ve stres direnç proteinlerinde artış yoluyla şiddetli akne'de düzelleme sağladığı düşünülmektedir. Hiperinsülinemi, dislipidemi ve ACTH'ya adrenal androjen yanıtının artışı erkek sigara içen kişilerde gözlenmiştir. Sigara adrenal 21-hidroksilazı inhibe ederek, adrenal androjen üretimini arttırıp, insülin direncine yol açar ve hidradenitis suppurativa gelişimine de katkıda bulunur. Laron sendromu GHR veya postreseptör yolaklarda moleküler defekt sonucu GH direnciyle karakterize olup, IGF-1 sentezinde bozukluğa yol açar. IGF-1 tedavisi boyunca 6 hastalık Laron sendromlu seride 4 adet oligo/amenore ve akne gözlenip belirgin olarak serum testosteron ve androstenedion seviyelerinde artış tespit edilmiştir.

IGF-1 dozunda azalma veya IGF-1 tedavisinde kesintiyle androjen seviyelerinde normalleşme ve akne ile oligomenorede düzelleme gözlenmiştir. Bu durum akne gelişiminde IGF-1 rolünün indirekt kanıtıdır.

Akne PCOS (polistik over sendromu), HAIR-AN sendromu (hiperandrojenizm, insülin direnci ve akantosis nigrikans), kojenital adrenal hiperplazi (androjenik alopesi, hirsütizm ve akne) durumlarında da gözlenmektedir. Endokrin bozukluk maddesi (EDS) doğal veya sentetik olarak çevresel ve uygunsuz maruziyetle hormonal veya homeostatik sistemlerde değişikliklere yol açan maddelerdir. Bu maddeler reseptör ve kimyasal enzim düzeylerinde benzerlikler yüzünden hormonların sentez, salınım ve parçalanmasına neden olurken, endokrin sisteme bağımsız olmadan sebace bez gibi yapılarda kimyasal değişikliklere neden olabilir. Süt ve diyetle ilgili kimyasallar vücutta EDS maddesi rolüyle akneye yol açabilir. Kimyasalların endokrin sistemdeki bozucu etkileri jenerasyonlar boyunca geçerek germline epigenetik mutasyonlara soylar boyunca çevresel etkiyle geçebilmektedir. Doğal kimyasallar insan ve hayvansal gıdalarda genistein ve kumestrol gibi fitoöstrojenler şeklinde bulunabilir ve endokrin bozukluğa yol açabilir. Bu maddeler genellikle östrojen reseptörlerine zayıf bağlanır ve infant formülasyonu şeklinde tüketilen ajanlardır. Bu yüzden fitoöstrojenlerin endokrin etkileri düşünülmelidir. Poliklorinat bifenillerin klorakneye yol açtığı ve Japonlarda günlük alınan pirinç yağı gıdası olarak akne nedeni olduğu tanımlanmıştır. Retinoidler yalnızca FGFR2 sinyalini değil, IGF1R ve androjen reseptör sinyal iletimini de baskılamaktadır. IGF-1, 5-alfa redüktaz aktivitesini indüklerken, isotretinoin akneli hastalarda derideki 5-alfa redüktaz aktivitesini baskılayabilmektedir. İso-tretinoin SEB-1 sebositlerde apoptosisi indüklerken, hücre siklusunu durdurur. IGF-1 ve insülin Fox01 fosforilasyonunu aktive edip, androjen reseptör sinyalini çoğaltır. Oral isotretinoin tedavisi ise akneli hastalarda deride androjen reseptör kapasitesini baskılar. Retinoidler aynı zamanda, sebosit farklılaşma ve lipogenezine yol açan melanokortin reseptör ekspresyonunu azaltmaktadır. Metformin tedavisi, regülatör sayaç etkiyle puberte ilişkili insülin/IGF-1 aksını yüksek seviyelerdeki oranını değiştirir. Metformin tedavisi alan

polikistik over sendromlu hastalarda artmış olan serum IGF-1 ve androjen seviyeleri azalmaktadır. Metformin tedavisi, prekoks puberteli kız çocuklarında 0.4 yıl içinde erken puberte gelişimini önlerken, serum IGF-1, açlık insülin, DHEAS ve testosteron seviyelerini azaltabilmektedir. Büyüme hormonu, insülin, IGF-1 sinyali puberte bilyunca artarak akne patogeneğinde adrenal ve gonadal androjen metabolizmasını etkileyerek rol oynamaktadır. Son çalışmalarda diyet ve akne ilişkisi oldukça incelenmeye başlamıştır. Yüksek glisemik indeksli gıdalar ve süt insülin/IGF-1 sinyal yolağını etkileyerek akneyi tetikleyebilmektedir. Ancak randomize kontrollü çalışmaların eksikliği ve uzun dönem diyet alan hasta bulma zorluğu nedeniyle bu çalışmaları yapmak oldukça güçtür. Aknenin değişik sendromlarda oluşması aynı zamanda büyüme hormonu ve IGF-1 aksının da IGF-1 ve akne ilişkisi gibi rolünün olabileceğini göstermektedir (3,4).

Genel modern zamanın dermatologları diyetle aknenin ilişkisiz olduğunu düşünmektedir. Maalesef tarihsel olarak bunu destekleyecek kesin bir kanıt yoktur. Akne ve gıda ilişkisi yeni bir konu değildir. Amerika dermatoloji kitaplarında 1950'lerde spesifik gıdalardan aknelilerin kaçınmasının gerekliliği yazılmıştır. Çikolata, yağ, şeker ve karbonatlı içeceklerden akneli hastaların kaçınması önerilmiştir. Bu diyet tavsiyeleri standart dermatoloji kitaplarından çıkarılmış olup, yıllardır akne tedavisinde spesifik gıda kısıtlaması uygulanmamıştır. Avustralya'da tıp öğrencilerinin % 30'unda aknenin bazı gıdalarla tetiklendiği gözlenmiştir. Diyet ve akne arasında ilişki birçok makalede incelenmiştir. Aknenin İnuit gibi Eskimo kabileleri, Okinawa adası yaşayanları, Paraguay'da Ache avcı kabileleri ve Kitavan adası yaşayanlarında hiç gözlenmediği bildirilmiştir. Akne ile ailesel çalışmalar yapılırken herediter faktörler de düşünüldüğünde, Batılılaşmayan toplumlarda olmaması diyet gibi çevresel faktörleri de düşündürmektedir. Aknenin patogeneğinde 4 faktör rol alır; 1-Pilosebace kanal boyunca bazal keratinositlerin proliferasyonunda artış ve tamamlanmamış duktal keratinositlerin bozulmuş apoptosisi ile pilosebace kanalda tıkanma 2- Androjen bağımlı sebum üretim artışı 3-Komedo içinde propionibakteriyum aknes kolonizasyonu 4-Komedoya komşu

bölgede inflamasyon. Diyet akne ile yukarıdaki faktörlerin 3 tanesini etkileyerek rol oynayabilir (4).

Keratinosit proliferasyonu ve keratinosit deskuamasyonu: Kronik yüksek glisemik karbonhidrat tüketimi uzun dönemde hiperinsülinemi ve insülin direncine yol açar. İnsülin dolaşımında serbest IGF-1 ve IGFBP-3 konsantrasyonunu etkileyerek keratinosit proliferasyonu ve apoptosisine yol açar. Hiperinsülinemi, endokrin kaskadı tetiklerken, sebace bez ve folliküler keratinizasyonu IGF ve IGFBP-3 ile birlikte, androjen ve retinoid sinyal yollarını etkiler. Hiperinsülinemi ve insülin direnci gelişimi serum non-esterifiye serbest yağ asitlerini artırır, epidermal büyüme faktör reseptörü ekspresyonunu çoğaltır. Düşük glisemik diyetin akne vulgariste faydalı oldu gösterilmiştir. Glisemik yük, gıdanın glisemik indeksi X gram başına karbonhidrat içeriği/100 olarak hesaplanabilmektedir (4).

Androjen bağımlı sebum üretimi: Hiperinsülinemi akneyi androjenik etkileriyle tetikleyebilir. Hem insülin hem de IGF-1 androjen sentezini over ve testiküler dokularda uyarır. Üstelik insülin ve IGF-1, SHBG hepatik sentezini baskılayarak, dolaşımdaki androjenlerin biyoyararlanımını ve dokulara geçişini artırır. Çapraz kesit çalışmalarda serum SHBG ile insülin ve IGF-1 seviyeleriyle ters ilişki saptanmıştır. Ayrıca sebum üretimi de insülin ve IGF-1 tarafından uyarılmaktadır (3).

İnflamasyon: Önemli bir diyet faktörü de inflamasyonu n-6 ve n-3 poliansatüre yağ asitleriyle etkilenmesidir. Tipik Batı diyetinde önemli bir biçimde n-6 poliansatüre yağ asitleri fazla olup, çoğu bitkisel yağ ve işlenmiş gıda da bulunurken, n-3 poliansatüre yağ asitleri maliyet yüzünden az tüketilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüketilen n-6/n-3 poliansatüre yağ oranı 10:1 iken, Batı dışı toplumlarda bu oran 2-3:1 kadardır. Bundan dolayı Batı tipi diyet proinflamatuvar sitokin ve eikozanoid profili akne gibi değişik inflamatuvar hastalıkları tetikleyebilmektedir. Akne hastalarında diyet n-3 poliansatüre yağ asitlerinin tüketimi inflamatuvar sitokin üretimini baskılayabildiği için tedavi edici olabilir. Ayrıca diyet n-3 yağ asitleri proinflamatuvar eikozanoidlerden PG-E2 ve LT-B4 sentezini de baskılayabilir. Bu hipotezi destekler şekilde son çalış-

malarda, LT-B4 blokürlerinin 3 ayda inflamatuvar akne de % 70 azalma sağladığı saptanmıştır. Son 40 yıldır yapılan çalışmalar ışığında, diyet-akne hipotezinin tam kesinleşmesi için iyi-kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Gelecek çalışmalarda Batı tipi beslenmenin aknejenik etkinliğini değerlendirmek için naif gruplarda uygulama ve primitif diyet etkinliğinin kontrolü gerekmektedir. Batı tipi dışı diyetin akne de etkinliği üzerine, işlenmiş gıda, tahıllar, günlük mandra ürünleri, rafine şeker ve yağ kesilip, işlenmemiş taze meyve, sebze, et, balık ve deniz ürünleri tüketmek gerekmektedir (3).

Deri Kanseri

Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık gözlenen kanserler nonmelanom deri kanserleri olup, çoğu hasta ilk kanser tanısını bu şekilde almaktadır. Bu durum dermatologların meyve ve sebzeden zengin beslenme önerileriyle bu kanserlerden korunmayı önermeleri için yüksek fırsat doğurmaktadır. Birçok çalışmada meyve ve sebzeden zengin beslenmeyle kanser riskinde azalma tespit edilmiştir. Ancak tüm çalışmalarda bu durum tespit edilmemişken, birçok geniş hastayı içeren çoğu çalışmada ise tüm kanser risklerinde azalma saptanmıştır. Ek olarak, meyve ve sebze alım miktarı arttıkça bu kanser riskinde daha fazla azalma saptanmıştır. Tüm kanser tiplerinde azalma tespit edilirken, en belirgin azalmanın bulunduğu kanser tiplerinin ise akciğer, kolon, üst solunum ve sindirim yollarının olduğu da not edilmiştir. Laboratuvar, hayvan ve insan çalışmalarında diyet faktörlerin kanser riskini azalttığını göstermektedir. Bu alanda yapılan çalışmalar çok uzun yıllardır bulunmaktadır. 1975 yılında farelere UV ışını verilip, düzenli beslenen farelerin % 30'unda skuamöz hücreli kanser gelişimi saptanırken, kısıtlı özel diyet alanların % 7'sinde kanser gelişimi tespit edilmiştir. Bu özel diyetle vitamin C, E ve glutasyon karışımı da eklenmiştir. Sonraki çalışmada ise diyetle vitamin C, selenyum ve yeşil çay ekstresi eklendiğinde deri tümör riskinde belirgin azalma gözlenmiştir.

Laboratuvar çalışmalarda diyet faktörlerin karsinogenezi etkilediği saptanmıştır. Nonmelanom deri kanseri gelişimi çok basamaklı evreli olup, UV ışını majör rol oynamaktadır. Maruziyet sonucu serbest

radikaller protein, lipid ve DNA sentezinde hasar ortaya çıkararak, hücre çoğalması ve inflamasyon artışı meydana gelir. UV ışını immunsupresyona yol açarak, immun hücrelerin tanıma ve kanserli hücrelerle savaşma kabiliyetini azaltır. Diyet faktörleri farklı mekanizmalarla bu süreci etkiler. Antioksidanlar serbest radikalleri azaltıp, onları nötralize ederken, nötralizan enzimlerin genlerini aktive eder. Antioksidanlar UVB ilişkili epidermal hasarı azaltır ve UVB ilişkili apoptosisten korur. Ayrıca DNA replikasyon ve onarım gen ekspresyonlarını da arttırmaktadır. Başlangıç çalışmalarda vitamin C, E, beta-karoten ve selenyum kullanımı odaklı iken, zerdeçal, likopen, soya isoflavonu genistein gibi bitkisel deride diğer fitobesleyiciler de çalışılmıştır. Üzüm çekirdeği ekstresi, resveratrol, ayı üzümünde bulunan elajik asit gibi potent serbest radikal topalayıcı bileşiklerin de DNA hasarından bu hücreleri koruduğu belirtilmiştir. Hayvan çalışmalarında polifenollerin deriyi UV hasarından koruduğu, deri inflamasyonu, oksidatif stres ve DNA hasarını azalttığı tespit edilmiştir. İnsan çalışmaları da diyet faktörlerin fotokarsinogenezi etkilediğini göstermiştir. Bir randomize kontrollü çalışmada likopenden zengin domatez püresi kullanımının deriyi eritem ve DNA hasarı gibi UV ışını etkilerinden koruyabildiği tespit edilmiştir. Diğer çalışmalarda havuç ve domatezde bulunan beta-karoten ve likopen alımının, UV ışını hasarından koruyabildiği tespit edilmiştir. Spesifik deri kanseri önlenmesini içeren çalışmalarda ise tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte izole oral antioksidan ve diyetle tüm gıdanın alımı arası ayırımın yapılması da önemlidir. Antioksidan alımının deri kanserini önlemede etkisi tam kanıtlanmamıştır. Bir randomize kontrollü çalışmada vitamin C, E, beta-karoten, selenyum ve çinko karışımı içeren antioksidan katkısının nonmelanom deri kanseri gelişimini önlemediği tespit edilmiştir. 22000'den fazla erkek doktoru içeren bir çalışmada da beta-karoten takviyesinin nonmelanom deri kanseri gelişimini önlemediği saptanmıştır. Antioksidan odaklı çalışmalarda bununla birlikte tüm gıdanın alımının daha etkili olabileceği not edilmiştir. (Tablo 2)

Prospektif gözlemsel çalışmada araştırmacılar kombine gıda tüketimini araştırmışlardır. Bu 11 yıllık çalışmada diyet paternleri 38 gıda grubuna bölünmüş

Tablo 2. Nonmelanom deri kanserlerinde diyet modifikasyonları ve ilişkili önerilerin kanıt seviyeleri

Diyet modifikasyonu	Öneri	Kanıt düzeyi
Düşük-yagli diyet	Yok	IB
Vitamin A katkısı		
· Beta-karoten	Yok	IB
· Retinol	Orta riskli hastada skuamöz hücreli kanser azalması	IB
· Sentetik retinoid (İsotretinoin, asitretin)	Kseroderma pigmentosum veya böbrek naklinde nonmelanom deri kanserlerinde azalma	IIA ve IB
	Kesin öneri için yetersiz veri	
Vitamin D katkısı	Kesin öneri için yetersiz veri	III
Vitamin E katkısı	Kesin öneri için yetersiz veri	III
Vitamin C katkısı	Skuamöz hücreli ve nonmelanom deri kanseri artış riskinden dolayı kaçınmak gerekir.	III
Selenyum katkısı		IB2

olup, et ve yağ diyeti skuamöz hücreli kanser riskini arttırırken, meyve ve sebze pateni diyetin skuamöz hücreli kanser gelişimini % 54 azaltabileceği gösterilmiştir. Diyeter kısıtlama çalışmalarında nonmelanom deri kanseri sıklığında belirgin azalma tespit edilmektedir. Kalori ve yağ oranı % 21 azaltılıp, beta-karoten, vitamin C ve lif tüketimi arttıığında deri kanseri riski azalmaktadır. Bu azalma kontrol grubuna göre anlamlı olarak saptanmıştır. Gıda takviyelerinin deri kanseri önlemede başarısız olup, tüm gıdanın alınımının faydalı olması konusu düşünüldüğünde, bunun bir nedeninin antioksidanların biyokimyasal işleyişi ve etkilerinin azalması olabilir. Oksidasyon süreci ve antioksidasyon oluşumu sistemde nihayet dengelenmektedir. Antioksidanlar serbest radikalleri nötralize ederken, prooksidan da olabilir. Tüm gıda alınımının, izole antioksidan alınımına göre yeni oluşan prooksidanları nötralize edebilme kapasitesine sahip olduğu düşünülmektedir. Tüm gıdayı içeren diyet tüketimi bitkinin diğer potansiyel koruyucu bileşiklerini ve lif gibi diğer gerekli yapılarını içermektedir. Bazı bileşikler, diğerlerinin etkisini de arttırabilmektedir. Bu durum hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir. Fare derisi çalışmalarında farklı fitokimyasal kombinasyonların deri tümörü gelişimini baskılayıp, hücre proliferasyonu, inflamasyon belirteçleri ve protoonkongenleri azalttığı tespit edilmiştir. Tüm kombinasyonlar aditif veya sinerjistik etki gösterebilmektedir. Özet olarak in vitro ve hayvan çalışmalarında diyeter faktörlerin UV ilişkili karsinogeneze karşı önemli anti-kanserijen özellik gösterdiği bulunmuştur. İnsan çalışmalarında izole besin takviyeleri faydasız bulunmuştur. Bununla birlikte diyeter antioksidan ve fitokimya-

salların tüm gıda olarak özellikle meyve ve sebze şeklinde alınması ümit verici olarak önerilmelidir. Bitkisel kökenden zengin gıda alımı diğer tip kanser gelişimlerini de baskılayabilmektedir. Geniş randomize kontrollü çalışmalarda düşük yağ içeren diyetin nonmelanom deri kanserleri gelişiminde belirgin etkisi tespit edilemediğinden dolayı, yağ kısıtlaması nonmelanom deri kanseri önlenmesinde önerilmemektedir. Selenyum takviyesi skuamöz hücreli kanser ve toplam nonmelanom deri kanseri gelişim riskini arttırabilmektedir. Bu yüzden önerilmemektedir. Retinol ve retinoid takviyesinin nonmelanom deri kanseri üzerindeki etkisi risk faktörleri, komorbiditeler ve kanser tipine göre değişebilmektedir (1).

Yağ: Hayvan çalışmalarında diyetle yağ alınımının nonmelanom deri kanseri riskini arttırdığı saptanmıştır. Yüksek diyeter yağ ultraviyole maruziyeti ve tümör başlangıcı arası zamanı azaltıp, tümör başlangıcı ve tümör sayısını farelerde arttırabilmektedir. Deri kanseri öyküsü olan 115 hastayı içeren randomize kontrollü çalışmada düşük yağ diyeti alan grupta, kontrole göre daha az aktinik keratoz ve nonmelanom deri kanseri gelişimi saptanmıştır. Bir vaka kontrol çalışmasında diyeter yağ tüketimi ve nonmelanom deri kanseri gelişimi arası direkt ilişki saptanırken, diğer bir çalışmada ters bir sonuç gözlenmiştir. Yapılan 10 çalışmanın 1 tanesi çok geniş 48835 kişilik randomize kontrollü çalışma, 5 kohort çalışması, 4 vaka kontrol çalışması ve 1 metaanaliz iken, hiçbirinde diyeter yağ tüketimi ve nonmelanom deri kanseri ilişkisi tespit edilmemiştir (1).

Vitamin A: Vitamin A ve deriveleri olan beta-karoten ve retinol epitelyal hücre proliferasyonu ve

farklılaşması için önemli olup, antioksidan özelliklere sahip olarak farelerde deri tümörlerine karşı koruyucu olabilmektedir. Nonmelanom deri kanserlerinden de koruyucu olabilecekleri düşünülmektedir. İnsan çalışmalarında vitamin A ve nonmelanom deri kanserleri arasındaki ilişki araştırıldığında çelişkili sonuçlar saptanmıştır. Bir vaka kontrol çalışmasında nonmelanom deri kanseri olgularında düşük beta-karoten ve vitamin A seviyeleri saptanıp, diyetle beta-karoten alımı ve nonmelanom deri kanseri görülmesi arası negatif ilişki gösterilmiştir. Benzer şekilde diğer vaka kontrol çalışmasında vitamin A tüketimi bazal hücreli kanser riskinde azalmayla ilişkili saptanmıştır.

Ayrıca kohort çalışmada nonmelanom deri kanserli hastalarda serum retinol konsantrasyonlarında azalma tespit edilmiştir. Bununla birlikte 2 çalışmada diyetle vitamin A ve bazal hücreli kanser arası pozitif ilişki saptanırken, kontrollere göre bazal hücreli kanserlilerde yüksek serum retinol seviyeleri gözlenmiştir. Çok sayıda 6 vaka kontrol ve 8 kohort çalışmasında diyetle vitamin A deriveleri alımıyla plazma veya serum retinol seviyeleri ve nonmelanom deri kanseri gelişimi arası ilişki saptanamamıştır. Çok sayıda çalışmada retinol, isotretinoin veya beta-karotenin nonmelanom deri kanserleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Üç randomize kontrollü çalışmada nonmelanom deri kanseri ile beta-karoten katkısı kullanmanın arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir. Retinol ve sentetik retinoid kullanımı sonuçları ise değişkendir. Bir randomize kontrollü çalışmada yüksek riskli kontrol grubuna oranla retinolle tedavi etmenin ilk nonmelanom deri kanseri görülme zamanı veya toplam deri tümörü sayısı ile ilişki göstermediği bulunmuştur. Tersine orta riskli hasta grubunda ise oral retinol takviyesinin ilk skuamöz hücreli kanser görülmesini azaltırken, bazal hücreli kanser riskini değiştirmediği tespit edilmiştir. Benzer şekilde randomize kontrollü çalışmada 10 mg isotretinoini günlük almakla bazal hücreli kanser gelişiminin etkilenmediği saptanmıştır. Daha küçük çalışmalarda kseroderma pigmentosumlu hastalarda isotretinoin, böbrek nakilli hastalarda asitretin kullanımının nonmelanom deri kanseri görülme sıklığını anlamlı derecede azalttığı gözlenmiştir. Bu çalışmalarda retinol ve sentetik retinoidlerin non-

melanom deri kanseri riskini risk faktörleri ve komorbiditeler varlığında oluştuğu gösterilmiştir (2).

Vitamin D: Vitamin D gıdalarla ekzojen alınan ve endojen olarak ultraviyoleyle ilişkili olarak kalsitriolden sentezlenen bir vitamindir. İn vitro çalışmalarda bazal ve skuamöz hücreli kanser serilerinde farklı ekspresyon ve baskılama için anahtar faktörlerden birinin vitamin D sistemi olduğu gözlenmiştir. Vitamin D reseptör kaybı farelerde ultraviyole ilişkili tümorogenezi uyurabilmektedir. Vitamin D hedgehog sinyal yolağını baskılayıp, nükleotid eksizyon onarım enzimlerini upregüle ederek nonmelanom deri kanserlerine karşı koruyucu potansiyele sahiptir. Hayvan ve insan in vitro çalışmalarının kanıtına karşın sonuçlar tartışmalıdır. Bir vaka kontrol çalışmasında vitamin D seviyesi ve nonmelanom deri kanseri arası ters ilişki saptanmıştır. Tersine, 3 çalışmada plazma vitamin D seviyeleri ile nonmelanom deri kanseri riski arası pozitif ilişki tespit edilmiştir. Güneş maruziyeti bu sonuçlardan sorumlu olabilir. Çünkü ultraviyole ışığı serum vitamin D seviyelerini artırıp, DNA mutasyonlarını ilerleterek deri kanseri gelişiminde anahtar görevde bulunabilir. Üç çalışmada ise diyetle vitamin D ve bazal hücreli kanser riski arası ilişki ise tespit edilememiştir (1).

Vitamin E: Topikal alfa-tokoferol uygulaması, en sık doğal vitamin E uygulaması olarak UV ışığıyla ilişkili farelerde DNA hasarı ve karsinogenezi inhibe etme özelliğine sahiptir. İnsan çalışmalarında bununla birlikte çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Üç vaka kontrol çalışmasında nonmelanom deri kanser gelişimi üzerine vitamin E'nin koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır. Aktinik keratoz ve bazal hücreli kanseri olanların kontrollere göre azalmış alfa-tokoferol seviyeleri saptanmıştır. Diyetle vitamin E alımı ve katkısı ile bazal hücreli kanser gelişimi arası ters orantı gösterilmiştir. Tersine 2 kohort çalışmada ise diyetle ve katkı şeklinde vitamin E alımı ve bazal hücreli kanser gelişimi arasında ise doğru orantı bulunmuşken, diğer çalışmalarda da vitamin E katkısı alımı veya serum seviyeleriyle nonmelanom deri kanseri görülmesi arasında ilişki saptanamamıştır. Ayrıca çiftkör plasebo kontrollü çalışmada 6 ay boyunca günlük alfa-tokoferol alımıyla UVB yanıtında klinik ve histopatolojik farklılık saptanamamıştır (2).

Vitamin C: İn vitro insan keratinosit hücre çalış-malarında askorbik asitin, vitamin C'nin stabil formu olarak serbest radikal toplayıcı olarak UVB ilişkili sitotoksitesi azalttığı ve alfa-tokoferolün antioksidatif aktivitesini çoğalttığı gösterilmiştir. Vita-min C uygulaması belirgin olarak UV-ilişkili DNA, RNA ve protein sentezini fare ve ratlardaki bazal ve skuamöz hücreli kanser serilerinde inhibe ettiği sap-tanmıştır. Topikal vitamin C'nin fotokoruyucu özel-likleri domuz derisinde gösterilmiştir. İnsanlarda vitamin C ve nonmelanom deri kanserleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar tutarsızdır. Vitamin C tü-ketimi ve katkısı, plazma askorbik asit düzeyleri ve nonmelanom deri kanseri arası ters ilişki 3 vaka kontrol çalışmasında tespit edilmiştir. İki kohort ça-lışmada ise tartışmalı olarak bazal hücreli kanser ve vitamin C'den zengin gıda veya katkı maddesi kul-lanımıyla pozitif ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca 3 vaka kontrol ve 5 kohort çalışmasında vitamin C ve non-melanom deri kanserleri arası ilişki saptanmıştır (1).

•**Selenyum:** Selenyum insan keratinositlerinde UVB ilişkili sitotoksiste ve farelerde karsinogeze karşı koruyucu etkinliğe sahiptir. Çalışmalarda se-lenyumun nonmelanom deri kanserlerinde koru-yucu rol oynayabileceği gösterilmiştir. Bir vaka kontrol çalışmasında ortalama plazma selenyum se-viyesi kontrollere göre nonmelanom deri kanserli olgularda düşük saptanmıştır. Benzer şekilde kohort çalışmada ise serum selenyum konsantrasyonu ve nonmelanom deri kanserleri gelişimi arasında ters ilişki saptanmıştır. Son olarak topikal 2 hafta L-se-lenometyonin ile tedavi edilen 8 kadın hastada UV ışını sonrası minimal eritem dozunda belirgin artış saptanarak, selenyumun fotokoruyucu olduğu dü-şünülmüştür. Randomize kontrollü tek bir çalış-mada oral selenyum takviyesinin nonmelanom deri kanserlerinden bazal hücreli kanser gelişimiyle iliş-kisiz bulunurken, skuamöz hücreli kanser ve toplam nonmelanom deri kanseri riskinde ise artışla ilişkili saptanmıştır. Diğer çalışmalarda ise diyetler veya plazma selenyum ilişkisi saptanmamıştır. Sonuç ola-rak laboratuvar kanıtlarda nonmelanom deri kanseri ve diyetler faktörler arası ilişki tespit edilmesine kar-şın, insan çalışmalarındaki sonuçlar ters veya tutar-sızdır. Gözlemsel çalışmalarda tartışmalı sonuçlar sağlanmasına karşın, diyetler faktörler ve nonmela-nom deri kanserleri arasında anlamlı bir ilişki tespit

edilememiştir. Geniş randomize kontrollü çalışmada düşük yağlı diyet alanlarda nonmelanom deri kan-seri riskinde anlamlı farklılık saptanmadığından do-layı nonmelanom deri kanseri önlemede yağ kısıtlaması önerilmemelidir. Randomize kontrollü çalışma temelinde selenyum katkısı skuamöz hücreli kanser ve toplam nonmelanom deri kanseri riskini arttırdığından dolayı, kaçınılması önerilmektedir. Te-davi edici çalışmalarda ise retinol ve retinoid katkı-sının nonmelanom deri kanseri üzerinde risk faktörleri, komorbiditeler ve deri kanseri tipine göre faydalı olabileceği gösterilmiştir (1).

Melanoma

Anahtar noktalar: Poliansatüre yağlar, vitamin D ve E, selenyum, yeşil çay, resveratrol ve likopen tak-viyesinin melanom gelişimini önlemede önermek için yetersiz kanıt bulunmaktadır. Alkol tüketiminde azalma ve vitamin D takviyesi yüksek riskli hasta-larda belki melanom riskini düşürebilir. Özellikle ge-nistein, apigenin, kuersetin, resveratrol ve zerdeçal gibi diyetler katkıların melanomda kemokoruyucu özelliği olduğu ileri sürülmüştür (1) (Tablo 3)

Poliansatüre yağ asitleri: Poliansatüre omega-3 yağ asitleri antiinflamatuvar moleküller olarak UV hasarına karşı koruyucu rol alırlar. Poliansatüre yağ asiti takviyesi UV ışını deri duyarlılığı ve kutanöz p53 ekspresyonunu hayvan ve insan çalışmalarında azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca hayvan in vitro çalış-malarında poliansatüre yağ asitlerinin apoptosisi art-tırıp, hücre siklus durması ve tümör büyümesini azalttığı saptanmıştır. Poliansatüre yağ asitleri meta-statik melanomu inhibe edip, cerrahiyle kombine edildiğinde hayatta kalımı arttırabilmektedir. Bazı hayvan çalışmalarında poliansatüre yağ asiti takvi-yesinin tümör büyümesini arttırıp immunsupres-yona yol açtığı saptanmıştır. Bu tartışmalı sonuçlar in vitro ve hayvan çalışmalarının melanomagenezde poliansatüre yağ asitlerinin koruyucu rolü olmadı-ğını göstermektedir. Klinik veriler de tartışmalıdır. Üç çalışmada, 2 tanesi vaka kontrol ve 1 tanesi pros-pektif olmak üzere yüksek diyetler poliansatüre yağ asiti alımıyla melanom riskinin arttığı gösterilmiştir. Tersine, melanom insidansı İtalya ve Avustralya'da yapılan kohort çalışmalarında poliansatüre yağ asit-

Tablo 3. Diyet ve melanom: Önerilen etki mekanizmaları ve kanıt seviyesi ilişkili insan çalışmaları

Diyet modifikasyonu	Önerilen etki mekanizması	İnsan randomize kontrollü çalışmaları (evet/hayır) ve kanıt seviyesi
Poliansatüre yağ asiti takviyesi	Antiinflatuar UV fotokoruması apoptosiz induksiyonu tümör büyümesi ve metastatik hastalık azalması ve rekürrensiz hayatta kalımı uzatması	Hayır III
Alkol tüketimini azaltma	UV ve DNA hasarını azaltma immün fonksiyonlarda azalma prostoglandin ve MSH azalması	Hayır III
Oral vitamin D takviyesi	Antiproliferatif proapoptotik pro-hücre diferansiyasyonu metastatik potansiyelde azalma	Evet IB
Vitamin E takviyesi	Antioksidan antikarsinojenik UV fotokoruyucu immünmodülatuar	Evet IB
Selenyum takviyesi	UV-ilişkili glutatyon peroksidaz depleksiyonunu azaltma proapoptotik hücre siklus durmasını uyarma	Hayır III
Yeşil çay polifenollerini takviyesi	Antiinflatuar immünmodülatuar antikarsinojenik proapoptotik UV fotokoruyucu	Hayır III
Resveratrol takviyesi	UV fotokoruyucu antioksidan antiinflatuar antikarsinojenik hücre hayatta kalımı artışı proapoptotik hücre siklus durmasını uyarma metastatik hastalığı inhibe etme	Hayır III
Likopen takviyesi	UV fotokoruyucu antioksidan ve metastatik hastalığı azaltma	Hayır III1
Vitamin E katkısı	Kesin öneri için yetersiz veri	III
Vitamin C katkısı	Skuamöz hücreli ve nonmelanom deri kanseri artış riskinden dolayı kaçınmak gerekir.	III
Selenyum katkısı		IB2

lerinden zengin beslenenlerde düşük saptanmıştır (2,5).

Alkol: Melanomagenezde alkol tüketimi kompleks olup, biyolojik, davranışsal ve epidemiyolojik faktörlere bağlı değişmektedir. Hücresel olarak etanol DNA hasarını uyarıp, reaktif oksijen ürünleri üretimini artırarak, fotoduyarlandırıcı olarak hücre metabolizmayı değiştirir. Etanolün hormonal etkileriyle prostoglandin sentezi ve melanosit uyarıcı hormon sekresyonu uyarılır. Sonuçta alkol tüketimi immün fonksiyonları değiştirir ve melanoma hücrelerinde büyüme ve metastatik potansiyelde artış sağlar. Bazı geniş popülasyon temelli çalışmalarda alkol tüketimi ve melanom riski arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Gerçekten son sistematik derlemede düzenli alkol tüketenlerde melanom riskinin % 20 arttığı tespit edilmiştir. Alkol kullanıcılarında alkolle potansiyel ilişkili diğer faktörün ise güneş yanığı olduğu bulunmuştur. Üç küçük vaka kontrol çalışmasında bununla birlikte alkol tüketimi ve melanom riski arasında ilişki saptanmamıştır ve 1 popülasyon seviye çalışmasında ise alkolik İsveç kadınlarında melanom riskinin düşük olduğu tespit edilmiştir (2).

Vitamin D: Vitamin D ve analogları antiproliferatif, proapoptotik, prodiferansiyasyon ve anti-invaziv

özelliklerinin olduğu insan melanom hücre dizilerinde gösterilmiştir. Ayrıca vitamin D reseptör gen polimorfizmi melanom riskinde etki gösterebilir. Serum vitamin D seviyeleri, diyet vitamin D katkısı ve melanom riski ilişkisi hala kesin kanıtlanmamıştır. Gözlemsel çalışmalarda vitamin D durumu ve melanom riski arasında tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. İki geniş prospektif kohort çalışmada yüksek vitamin D seviyesi olan hastalarda melanom insidansında artış gözlenmiştir. Diğer vaka kontrol çalışmasında serum vitamin D ve melanom riski arasında ilişki saptanmamıştır. Ayrıca 1 vaka kontrol ve diğer kohort çalışmasında ise diyet vitamin D ve melanom riski arasında ilişki bulunmamışken, diğer bildirilerde ise ters ilişki saptanmıştır. Ayrıca çok sayıda vaka kontrol çalışmasında vitamin D seviyesi ve kötü melanom prognozu arasında ters ilişki saptanıp, bu hastalarda Breslow kalınlığında artış ile daha fazla ileri evre melanom gözlenmiştir. Erken metastatik hastalık düşük vitamin D seviyesi olanlarda gözlenirken, yüksek vitamin D seviyeleri bağımsız olarak melanom relapsı ve ölümünden koruyucu olmaktadır. Randomize kontrollü çalışmada 36282 katılımcıda melanom görülme oranı ve kalsiyum plus 400 IU vitamin D3 günlük kullanan grupla plasebo arası fark gözlenmemiştir. İlginç olarak nonmelanom deri kanseri hikâyesi olan yüksek

riskli hastalarda vitamin D takviyesinin melanom riskini düşürebileceği belirtilmiştir (1).

Vitamin E: Vitamin E antioksidan, antikarsinojenik, fotokoruyucu ve immunmodülatuar özelliğindedir. Hücre ve hayvan çalışmalarında vitamin E' nin serbest radikal toplayıcı, hücre proliferasyon ve anjiyogenez inhibitörü, apoptosis uyarıcı, tümör büyüme ve invazyonda baskılayıcı, UV-ilişkili hasarı tersine döndürücü ve kemoterapi ilaçlarına duyarlılığı artırıcı özellikleri tespit edilmiştir. Deneysel kanıtlara rağmen, epidemiyolojik çalışmalarda tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Çok sayıda çalışmada vitamin E ve melanom riski arası ilişki saptanmamıştır. Diğer çalışmalarda melanom insidansı, serum ve diyet vitamin E seviyeleri arasında ters ilişki saptanarak, koruyucu rolü olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte 9541 hastalık randomize kontrollü çalışmada uzun dönem vitamin E 400 IU/gün katkı alanlarda melanom insidansında kontrole göre farklılık bildirilmemiştir. Vitamin E katkısının güvenliği açık olmayıp, 400 IU/gün gibi yüksek doz vitamin E alanlarda mortalite riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (2).

Selenyum: Selenyum eser element ve antioksidan olup, UV-ilişkili glutatyon peroksidaz azalmasını önleyip, insan melanom hücre dizilerinde doz bağımlı apoptosis ve hücre siklusunda durma sağlar. Hayvan çalışmalarında oral selenyum takviyesi melanom tümör büyümesini azaltıp, akciğer ve beyin metastazını geriletteği fare çalışmalarında gösterilmiştir. İnsan çalışmalarında bununla birlikte sonuçlar tartışmalıdır. Bir vaka kontrol çalışmasında, çevresel selenyum maruziyetinin kontrollere göre melanom riskini yaklaşık 4 kat arttırabildiği gösterilmiştir. Diğer çalışmalarda selenyum seviyesi ve melanom riski arası belirgin ilişki saptanmamıştır. Tersine vaka kontrol çalışmasında metastatik melanom hastalarında kontrollere göre daha düşük selenyum seviyeleri tespit edilmiştir (1).

Yeşil çay polifenolleri: Epigallokateşin-3-gallat (EGCG) gibi polifenoller içeren yeşil çay, antioksidan, antiinflamatuvar, immunmodülatör, antikarsinojenik, proapoptotik ve fotokoruyucu özellik göstermektedir. EGCG melanom hücre invazyon ve migrasyonunu inhibe eder. Ayrıca interferon te-

davisi boyunca yeşil çay katkısı farelerde melanom hücre büyümesini durdurup, adjuvan etki gösterir. Bu ümit verici hücre ve hayvan çalışmaların karşın, prospektif kohort çalışmada yeşil çay tüketimi ve melanom insidansı arasında belirgin ilişki saptanmamıştır (1).

Resveratrol: Resveratrol üzüm, kırmızı şarap, bazı dut ve fıstık türlerinde doğal bulunan polifenolik bileşiktir. Resveratrol ve kimyasal analogları fotokoruyucu, antioksidan, antiinflamatuvar ve antikarsinojenik yeteneklere sahiptir. Resveratrolün hücre kültürleri ve topikal insan derisine uygulamasında hücre yaşamını arttırdığı, reaktif oksijen ürünleri üretimini ve UV ışınlanması sonrası klinik eritem oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Resveratrol insan melanom hücrelerinde apoptosisı uyarıp, hücre siklusunda durmayı sağlar. Ayrıca resveratrol, antianjiyojenik özellikleri ile hepatik ve pulmoner metastazlarda inhibitör özellik gösterir. Resveratrol kemoterapi, radyasyon ve IL-2 tedavisinde adjuvan olarak kullanılıp, melanom hücrelerine tedavi edici ajanın duyarlılığını arttırarak, toksik epitelyal hasar gelişimini de önler. Randomize kontrollü çalışmalarda ve populasyon temelli insan çalışmaları ise bulunmamaktadır. Gözlemsel 1 çalışmada ise meme kanseri olan hastaların resveratrolü içeren multivitamin ve antioksidan alımından sonra elektron beam ışını ile tedavi edildiklerinde deri toksisitesinde azalma gösterilebilmiştir (1).

Likopen: Likopen karotenoid olarak kırmızı meyveler ve sebzelerde bulunmaktadır. Potent antioksidan ve serbest radikal toplayıcı olarak UV fotohasarına karşı koruyucu özellik gösterir. Hayvan ve insan deri kanseri modellerinde UV ışınından önce topikal likopen uygulaması inflamatuvar yanıtı, matriks metalloproteinaz oluşumunu azaltırken, ortalama eritem dozunu arttırır ve normal hücre proliferasyonu ile DNA bütünlüğünü korur. Benzer şekilde oral likopen takviyesi meme kanserli hastalarda eksternal ışınlamayla oluşan toksisiteyi azaltır. Sonuçta likopen metastatik hastalık gelişimini kolaylaştıran platelet derive büyüme faktörü-BB ve melanom-ilişkili fibroblast migrasyonunu baskılamaktadır. Epidemiyolojik perspektifte likopen ve melanom riski arasındaki ilişki açık değildir. Üç vaka kontrol çalışmasında serum likopen seviyesi ve son-

radan melanom gelişimi arası ilişki saptanmamıştır. Diyeter likopen alımının bölündüğü 1 vaka kontrol çalışmasında ise belirgin melanom riskinde azalma tespit edilmiştir (1).

Sonuç: Diyetin melanom gelişiminde kemoönleyici rolü olduğu konusu tartışmalıdır. İn vitro ve hayvan çalışmalarında henüz yeterli kanıt olmamasına karşın, alkol tüketiminde azalma, poliansatüre yağ asiti, vitamin D, selenyum, yeşil çay, resveratrol ve likopen melanom riskini düşürebileceği iddia edilmiştir. Gözlemsel çalışmalarda tartışmalı sonuçlar bulunmuştur. Randomize kontrollü olarak poliansatüre yağ asitleri, selenyum, yeşil çay, resveratrol veya likopen üzerine bir çalışma henüz yapılmamıştır. Girişimsel çalışmalarda vitamin E takviyesinin melanom üzerine koruyucu etkisi saptanmamışken, vitamin D takviyesinin yüksek riskli melanom hastalarında koruyucu etkinliği olabileceği düşünülmüştür. Sonuçta alkol tüketiminin melanom riski üzerine etkisi henüz açık değildir. Genel sağlık yararları düşünüldüğünde alkol tüketimini düşürmek, melanom hastaları ve diğer yüksek riskli hastalarda potansiyel melanom gelişimini azaltabileceği düşünülebilir. Yeşil çay, resveratrol ve likopen genel olarak güvenli ve ucuz olarak düşünülmektedir. İhtimali koruyucu etkileri olmasına karşın, henüz kanıtlanmamış etkileri olduğu düşünülebilir (1,5).

Deri Yaşlanması

Derin kırışıklıkla, deri sarkması ve elastisite kaybı, deride kollajen ve elastik lif değişiklikleriyle ilişkili olup, diyetle etkilenebilmektedir. Özellikle şeker alımı kollajen liflerle çapraz bağ yapabildiğinden dolayı yaşlanmayı hızlandırabilmektedir. Çapraz bağlanma süreci, glikasyon olarak ta bilinmektedir. Bu süreçte, kovalan bağlanma şeklinde aminoasitlerle kollajen ve elastin arası dermiste bağlanmalar ortaya çıkar. Bu aminoasitler glikoz ve fruktozla bağlanınca, ileri glikasyon son ürünleri üretimine yol açar. Bu süreç hiperglisemi ile hızlandırılmaktadır. Araştırmacılar vücudun bu çapraz bağlanmaları onaradığını tespit etmişlerdir. İleri glikasyon son ürünlerinin birikimi, deride yapısal değişikliklere yol açar ve deride sertleşme ile elastisite kaybı oluşur. Glikasyon erken erişkinlikte diyete bağlı devamlı oluşabilmektedir. Çapraz bağlanmaların onarımı im-

kânsız olduğundan, diyeter önlemler önem kazanmaktadır. Glikoz ve fruktoz diyetle önemli şekilde hazırlama metodu ve diğer diyet ürünlerine bağlı ileri glikasyon son ürünleri oluşumuna katılmaktadır. Emlidiklerinde dolaşıma girip hücrese seviyede bileşiklerle reaksiyon verip, protein çapraz bağlanmalarına yol açar. Kızartma, ızgara ve kavurma gibi pişirme süreçleri daha yüksek seviyede ileri glikasyon son ürünlerine yol açabilmektedir. Araştırmalar gıdalar üzerinde ileri glikasyon son ürünlerinin inhibisyonu üzerine yoğunlaşmaktadır. Bunlar arasında bitkiler, tarçın, karanfil, keklikotu, zencefil ve sarımsak gibi baharatlar, lipoik asit gibi bazı meyve ve sebzelerdeki doğal maddeler yer almaktadır (2).

Psoriasis

Psoriasis anormal keratinosit proliferasyonu ve diferansiyasyonu ile karakterize lokalize ve sistemik inflamasyonun geliştiği bir hastalıktır. Patogenezi multifaktöriyel olup, vitamin A ve D deriveleri, kortikosteroidler, ultraviyole ışığı fototerapisi ve immunsupresif ajanlar gibi değişik tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Biyolojik tedaviler arasında sitokinlerden TNF-alfa, IL-12, IL-23 ve IL-17 hedefleyen yeni tedavi ajanları bulunmaktadır. Psoriasisle diyet faktörleri arasında ilişki bulunmakta ve uygulaması ihmal edilmemelidir. Özellikle psoriasis ve obezite arasında ilişki ayrıntılı incelemeyi gerektiren bir durumdur. Psoriasisin klinik gidişi obeziteyle ve diyeter kalorik ayarlamalar, antioksidan alımı, n-3 poliansatüre yağ asiti, alkol, vitamin A ve D deriveleri ile etkilenebilir. Çalışmalar uzun süredir psoriasisde vasküler hastalık riskinin arttığını göstermektedir. Son 10 yıldaki çalışmalar, psoriasisde yüksek kardiyovasküler hastalık riskinin olduğunu doğrulamaktadır. Ancak tüm çalışmalarda bu risk doğrulanmamış olmasına karşın, hastaların bu riski düşürmesi üzerine yoğun çaba harcanmaktadır. Bunlar arasında yaşam tarzı değişikliği gibi önlemler yer almaktadır. Psoriasisde kardiyovasküler hastalık riskini arttıran yüksek komorbidite sıklığı kesin tanımlanmış bir konudur. Bu komorbiditeler arasında obezite, diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi yer almaktadır.

Psoriasisde 27 gözlemsel çalışmanın metaanalizinde psoriasisde diyabet sıklığının ve 265000 hastanın yer

aldığı 25 çalışmada ise dislipideminin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca psoriasisde miyokard infarktüsü riski bağımsız olarak artmaktadır. Populasyon temelli 130000 psoriasis hastası ve 500000 kontrol hastası karşılaştırmalı çalışmasında, miyokard infarktüsü riski, hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemiyle birlikte artmıştır. Kadın psoriasislilerdeki bir çalışmada ise ölümcül olmayan kardiyovasküler hastalık riski bağımsız olarak artmıştır. Koroner anjiyografiye giren psoriasisli hastalarda kontollere göre daha fazla anjiyografik kardiyovasküler hastalık riski saptanmıştır. Bu durum psoriasislilerde kardiyovasküler hastalık risk varlığını göstermektedir. Şiddetli psoriasislilerde ise kardiyovasküler hastalık mortalitesi kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak artmaktadır. Kardiyovasküler hastalık patogenezindeki son teorilerde vasküler oklüzyondan çok, vasküler inflamasyon üzerinde durulmaktadır. Psoriasis hastalık şiddeti ve hastalık süresi artışı gibi etkenlerin incelendiği birçok çalışmada, daha şiddetli ve daha uzun kutanöz inflamasyonun kardiyovasküler hastalık riskini daha çok arttırdığı tespit edilmiştir. Psoriasis ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi hakkındaki çalışmalarda benzer patolojik özellikler tespit edilip, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ve dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinlerin seviyesinde artış gösterilmiştir. Fare modellerinde kutanöz inflamasyonun hem aortik kökte inflamasyon ve trombozu arttırıp, hem de proinflamatuvar sitokin seviyelerinde belirgin artış yaptığı saptanmıştır. Psoriasis ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkinin mekanizmasını daha iyi açığa çıkarmak gelecekte seçilecek psoriasis tedavi ajanı etkileyebileceği düşünülmektedir. Spesifik olarak bazı tedavilerin psoriasis azaltırken, aynı zamanda kardiyovasküler hastalık riskini de azalttığı mümkün olabilecektir. Biyolojikler gibi spesifik tedaviye odaklanmanın kesin yanıtları günümüze kadar henüz göstermemiştir. Bununla birlikte şimdilik bu riski azaltmak, potansiyel yan etkilere sahip pahalı sistemik tedavi ajanlarını kullanarak mümkün görülmemektedir.

Psoriasisli hastalarda kardiyovasküler riski azaltıcı temel tedaviler gibi diyetler müdahaleler de önerilmelidir. Başlangıç için kardiyovasküler risk faktörlerine odaklanma yapılmalıdır. Diyetler müdahaleler diyabet, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi durumlarda önerilmektedir. Bununla birlikte bu kar-

diyovasküler risk faktörü olmayan hastalarda bile diyet kardiyovasküler hastalık riskini azaltabilmektedir. Birçok çalışmada bazı diyet profillerinin anti-inflamatuvar özellik taşıdığı gösterilmiştir. Bir randomize kontrollü çalışmada Akdeniz tarzı diyet uygulandığında, endotelial fonksiyon skorlarında düzelme, serum C-reaktif protein ve interlökin-18 seviyelerinde azalma tespit edilmiştir. Bazı yeme patternlerinde vasküler inflamasyon belirteçlerinde düzelme sağlanmış ve birçok doktor meyve ve sebzedden zengin beslenme önerip, omega-3 ve 6 yağ asitlerinden zengin tam tahıllı ürün kullanılmasını desteklemeye başlamıştır. Milli Psoriasis Vakfı, 20 yaş gibi genç hastaların bile kardiyovasküler hastalık riski açısından taranmasını önermektedir. Aile hekimleri ve kardiyologların çalışmasında bununla birlikte psoriasisli hastaların rutin taramasında kardiyovasküler risk faktörleri tespit edilememiştir. Dermatologların deri hastalıklarıyla ilişkili riskleri değerlendirmede kritik rol oynadıkları açıktır. Üstelik hastalara bireysel sorumluluklar da verilip, davranışsal ve medikal yöntemlerle bu risklerini azaltmaları konusunda eğitilmeleri de gerekmektedir (6).

Kilo kaybı ve alkol tüketiminde azalma psoriasis semptomlarını düzeltip, bazı psoriasis ilaçlarının etkinliğini arttırabilmektedir. Diyetler poliansatüre yağ asitleri, folik asit, vitamin D ve antioksidan takviyesi psoriasisli hastalarda adjuvan tedavi ajanı olarak düşünülebilir. Randomize kontrollü çalışmalarda tartışmalı sonuçlar elde edilmiş olup, kesin öneriler için ek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Glutensiz diyet çölyak hastalığıyla ilişkili antikorları olan psoriasisli hastalarda deri belirtilerinde düzelme sağlanabilmektedir. Randomize kontrollü çalışmalarda ise bu durum gösterilememiştir (1).

Kilo kaybı: : Metabolik sendrom psoriasisli hastalarda sık gözlenmektedir. Spesifik olarak adipoz doku artışı, obezite, kilo alımı psoriasis riskini arttırır. Obezite proinflamatuvar evreyi uyararak psoriasis belirtilerini arttırabilir ve psoriasisin kendisi kilo alınmasına kısmen sosyal izolasyon, sağlıksız diyet alışkanlığı ve fiziksel aktivitede azalma nedeniyle yol açabilir. Klinik çalışmalarda kilo kaybı psoriasis belirtilerini belirgin düzelttiği gösterilmiştir. Diyet ve egzersiz kontrollere göre hastaların PASI skorlarını

azaltabilmektedir. Düşük kalorili diyet ve kilo kaybı PASI, DLQI ve serum lipit seviyelerini düzeltebilmektedir. Ayrıca mide küçültme ameliyatları kilo kaybına yol açıp, psoriasisde klinik düzelme ve ilaç kullanımında azalmaya yol açar. Kilo kaybı psoriasis tedavisini de etkiler. Orta ve şiddetli psoriasisli şişman hastalarda yapılan bir çalışmada kilo kaybı olanlarda önceden biyolojik ajanlara yanıt veremeyenlerde PASI 75 ve 90 değerleri elde edildiği gösterilmiştir. Kilo kaybıyla siklosporine klinik yanıtın arttığı da bildirilmiştir (2,6).

Sonuçta obezite ve psoriasis arasında hala birçok araştırma yapılmaktadır. Psoriasisli hastalar fazla kilolu (beden kitle indeksleri >25) veya obez (Beden kitle indeksleri >30 kg/m²) olup ortalamadan fazladır. Yüksek beden kitle indeksi (BMI) psoriasisde şiddetli hastalık varlığıyla korele olup, psoriasis riskini arttırmaktadır. Hemşirelerde yapılan prospektif bir çalışmada bel çevresinde artış ve BMI en azından 35 kg/m² olmasıyla psoriasis görülme riskinin 2.7 kat kadar arttığı tespit edilmiştir. Bu istatistiklere rağmen obezite ve psoriasis arasında sebepsel ilişki henüz kesin olarak saptanmamıştır. Araştırmacılar her 2 hastalıkta da değişik sitokinlerin rolünü düşünmüşler ve bazı patojenik sitokinlerin hastalığa yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir. Visseral yağ doku inflamatuvar sitokinlerden diğer sitokinler arasından IL-6, TNF- α , adiponektin ve plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1 (PAI-1) içerir. TNF- α özellikle psoriasis patogeneğinde anahtar rol alıp, obez hastalarda yükselmektedir. Psoriasisli hastalar psoriyatik deri lezyonu bül sıvılarında, kontrollere göre daha yüksek seviyede TNF- α içermektedir. Üstelik bu sitokin seviyeleri hastalık şiddetiyle orantılıdır. Aynı zamanda normal deri ile karşılaştırıldığında psoriyatik derinin immunhistokimyasal boyamasında etkilenen deri papiller dermisindeki makrofajlarda daha yoğun TNF- α boyanması saptanmıştır. Dolaşımdaki serum TNF- α seviyeleri ise psoriasisde normal olup, hastalık aktivitesiyle ilişkili değildir. Bununla birlikte ırk/etnik kökenle farklı inflamatuvar medyatörler tutulabilir. Mısırlı psoriyatik hastalarda kontrollere göre daha yüksek TNF- α seviyeleri saptanmıştır ve seviyesi hastalık şiddetiyle koreledir. TNF- α seviyeleri Japon hastalarda da hastalık aktivitesiyle ilişkili bulunmuştur. TNF- α obez hastalarda inflamasyon belirteci olup, obez olmayan

hastalara göre dolaşımda serum TNF- α ve soluble TNF- α reseptörleri daha yüksek saptanmaktadır. Anti-TNF- α ajanları orta ve şiddetli psoriasis hastalarında, anti-p40-IL-12/23 ve anti-IL17 ajanları henüz araştırma aşamasında olduğundan dolayı oldukça popüler ve etkili tedavi ajanları olarak yer almaktadır. Adipokinler metabolik aktiviteleri düzenleyen maddeler olup, beyaz adipoz dokuda farklı hücresel yapılar tarafından salgılanmaktadır. Psoriasisde yağ dokuda makrofajlar tarafından üretilen, serum resistin seviyelerinde artış ve şiddet seviyesiyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Resistin sürpriz olmayarak in vitro periferik kan monositlerinde TNF- α üretimini arttırmaktadır. Obezitede serum resistin seviyelerinde artış olup olmadığı açık değilken, resistin mRNA seviyeleri yükselmiştir. Adipositler tarafından üretilen leptin seviyeleri ise psoriasis ve obez hastalarda artmıştır. Leptin T hücrelerin T helper yönüne doğru olgunlaştırırken, periferik kan monositlerinde TNF- α sentezini uyarmaktadır. Psoriasisli hastalarda serum leptin düzeyi PASI skorlarıyla ve BMI ile ilişkili saptanmıştır.

Obezite ve psoriasis birçok ortak sitokin ve inflamatuvar medyatörleri paylaşan tablolar olup, bir hastalık diğerinin gelişimini ve klinik gidişini etkileyebilir. Yüksek BMI tablosu psoriasisde geleksel ve biyolojik tablolara kötü yanıtı gösterebilir. Prospektif psoriasis çalışmasında metotreksat, siklosporin, asitretin, sistemik PUVA, efalizumab, etanercept ve infliksimab tedavisinin BMI>30 kg/m² olan hastalarda PASI-74 değerine 16. haftada ulaşma şansının düşüklüğüyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Vücut yağ dağılımının değişmesi ve artmış BMI değerlerinin yüksek psoriasis riski, daha şiddetli psoriasis ve sistemik tedavilere yanıtın kötü olmasıyla ilişkili bulunması psoriasis hastalığında klinik gidişin kalori alımının kısıtlanması ve vücut ağırlığını modifiye etmeye çalışılmasına neden olmuştur. Bazı çalışmalarda kalori kısıtlanmasının ve vegan diyetin kısa dönemde psoriasisde faydası olduğu tespit edilmiştir. Psoriasisli obez hastalarda birkaç bildiri şeklinde mide bypass cerrahisinden sonra kilo kaybıyla lezyonlarda düzelme saptandığı belirtilmiştir. Kalori kısıtlanması yüksek BMI olan psoriasis hastalarında tedavi yanıtını da etkileyebilmektedir. Biyolojik tedavi başlanmış yüksek kilolu veya obez hastalarda tedaviye yanıtın düşük kalori

diyetle arttığı gözlenmiştir. Diğer bir çalışmada psoriasisli obez hastalarda kalori kısıtlaması yapıldığında ortalama 7 kg verildiğinde siklosporin tedavisine yanıtın arttığı saptanmıştır. İnsülin direnci, anormal yağ dağılımı, dislipdemi ve kan basıncı artışı gibi durumlar metabolik sendrom belirtisi olup, psoriasisli hastalarda insidansı artmaktadır. Psoriasisli hastalarda komorbiditeleri düzeltme psoriasisle gerilemeye yol açabilmektedir ve kontrollü bir çalışmada diyabetli bireylerde insülin duyarlılığını arttıran pioglitazon psoriasisli hastalarda PASI skorlarında düzelme sağlayabilmektedir. Diyetin metabolik sendromun bileşenlerini düzelttiği bilinmektedir. Kalori kısıtlamalı, düşük yağlı ve karbonhidratlı diyetler psoriasis acaba düzelter mi? Araştırmacıdan biri olgu bildirisi şeklinde hem metabolik sendromu hem de psoriasis olan bir hastayı 4 ay hipoglisemik, hipokolesterolemik diyetle birlikte rosiglitazonla tedavi etmiştir. Psoriasis PASI skorlarında 5.6' dan 2.1'e gerileme dışında, HbA1c ve hiperkolesterolemide düzelme de saptanmıştır. Düşük protein ve düşük taurinli diyet ise tersine psoriasis tedavisinde etkili bulunmamıştır. Obezite ve psoriasis arasındaki ilişki konusunda birçok çalışma olmasına karşın, kalori kısıtlaması, kilo kaybı ve farklı tedaviye yanıt mekanizmaları üzerine daha fazla çalışma yapılmalıdır (1,6).

Alkol: Psoriasis ve alkol tüketimi arası ilişki kompleks ve multifaktöriyeldir. Kanıtlar alkolün psoriasis tetiklediği ve alkolikler arasında psoriasis görülmesinin sık olduğunu göstermektedir. Alkolizm psoriasis şiddeti ve tedavi etkinliğinin azalmasıyla pozitif ilişkidir. Psoriasisle ilişkili hepatotoksisite alkoliklerde daha sık gözlenir. Psoriasisli hastalarda alkolik karaciğer hastalığı, anksiyete, depresyon, kardiyovasküler hastalık ve solit tümör riski fazladır. Bu eğilim kısmen alkol tüketimiyle de ilişkilidir. Gerçekte 22 yıllık prospektif kohort çalışmada alkolizmin kontrollere göre orta ve şiddetli psoriasisli hastalarda mortalite yüksekliğine yol açtığı tespit edilmiştir. Alkol tüketimi psoriasisli hastaların morbidite ve mortalitesine belirgin katkıda bulunabilir. Alkol alımı psoriasis gelişme riskini, tedavi direncini ve mortaliteyi arttırdığı bir Fin çalışmasında gösterilmiştir. Objektif ölçümlerde ise fazla alkol tüketiminin psoriasis şiddetini etkilediği konusunda kesin bir ilişki saptanamamıştır. Alkol

tüketimi ve psoriasis konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (2).

Poliansatüre yağ asitleri ve balık yağı: Araşidonic asit, psoriasis lezyonlarında artıp, potent proinflatuar medyatör olan LT-B4'e çevrilmektedir. Eikozapentaenoik asit ve dokosaheksaenoik asit gibi poliansatüre yağ asitleri belirgin daha zayıf olan LT-B5 gibi moleküllere metabolize olur. Poliansatüre yağ asiti seviyesinde artış inflamasyonda azalma ve psoriasis belirtilerinde gerilemeye yol açar. Balık veya balık yağı takviyesinin etkisinin araştırıldığı çalışma sonuçları çelişkilidir. Bazı, küçük kontrolsüz çalışmada deri lezyonları ve psoriasis artritte oral yağlı balık veya balık yağı alımından sonra düzelme tespit edilmiştir. Çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmalarda bununla birlikte tartışmalı sonuçlar bulunmuştur. Randomize kontrollü 45 katılımcılı bir çalışmada çok uzun zincirli n-3 yağ asiti veya mısır yağı takviyesinden sonra psoriasis lezyonlarında klinik farklılık bulunmamıştır. Sonuçta diyet balık yağı psoriasis ilaçlarının yan etkilerini azaltabilir. Hem retinoidle ilişkili hiperlipidemi ve hipertrigliseridemi hem de siklosporin-ilişkili nefrotoksisiteyi oral balık yağı takviyesinin düzelttiği saptanmıştır. Balık yağının hem monoterapi hem de adjuvan tedavi olarak psoriasis ve komorbiditelerinde faydalı olduğu bilinmektedir. İntravenöz eikozapentaenoik asit ve dokosaheksaenoik asit 10-15 gün uygulandığında PASI skorlarında dramatik düzelme gözlenirken, tedavi maliyetinin fazla olması ve hastanede uygulanma gerekliliği kullanımını kısıtlamaktadır. Kör ve kontrollü balık yağı çalışmalarında monoterapi olarak 1.8-3 gram eikozapentaenoik asit günlük olarak 2-4 ay kullanıldığında tedavi ve kontrol grubu arasında PASI skorları, hasta subjektif skorları, ilave fototerapi veya sistemik retinoid kullanım gerekliliği bakımından anlamlı farklılıklar tespit edilmemiştir. Bazı yazarlar küçük serili çalışmalarda oral balık yağının retinoidle ilişkili hipertrigliseridemi ve siklosporin-ilişkili nefrotoksisiteyi hafiflettiği gösterilmiştir. Tersine balık yağı topikal uygulandığında karışık sonuçlar alınabilmektedir (2).

Gluten: Çölyak hastalığı ve psoriasis aynı anda oluşabilir. Bununla birlikte gözlemsel çalışmalarda bu ilişkinin yalnız ko-insidans olduğu düşünülürken, bazıları psoriasis hastalarında çölyak hastalığıyla iliş-

kili antikorların anlamlı olduğunu tartışmışlardır. Çölyak spesifik antikorlu psoriasis hastalarında, glutensiz diyetle lezyonlarında düzelme saptanmıştır. İlginç olarak 28 psoriasis hastalı çalışmada doku transglutaminazları, gliadin antikorlu psoriasis hasta lezyonel dermisinde daha fazla eksprese edilmiştir. Üç aylık glutensiz diyet sonrası klinik düzelmeye birlikte doku transglutaminaz ekspresyonları azalmıştır. Randomize kontrollü prospektif çalışma yapılmamasına karşın, psoriasisli hastalarda çölyak hastalığı veya çölyak ilişkili antikorların varlığında glutensiz diyetin artmış anti-gliadin antikor seviyeleri ve çölyak hastalığıyla birlikte psoriasisde düzelme sağladığı göstermiştir. Bu bilgiler ışığında barsak şikâyetleri olan psoriasisli hastaların antikorları araştırılıp altta yatan çölyak hastalığının bakılarak uygun tedavi verilmesi sağlanabilir (1).

Folik asit: Psoriasis hastalarında folik asit eksikliği insidansı artmıştır. Bu gözlenen eksiklik, artmış homosistein seviyeleri, inflamasyona yol açan azalmış barsak emilimi ve epidermal deri hücrelerinde artmış kullanım ile ilişkilidir. Folat eksikliği psoriasis şiddetiyle de ilişkilidir. Vaka kontrol çalışmasında belirgin artmış plazma homosistein seviyesi ve belirgin azalmış plazma folat seviyeleri kontrollere göre psoriasislilerde saptanmıştır. Plazma homosistein seviyeleri direkt olarak PASI ile korele iken, folat seviyeleri PASI ile ters korele gözlenmiştir. Folat takviyesi bazı psoriasis hastalarında antitrombotik ve kardiyoprotektif rolü yüzünden düşünülmüş, ancak son bir derlemede bu iddiayı destekleyen yeterli kanıt gözlenmemiştir. Folat takviyesi metotreksatla tedavi edilen psoriasis hastalarında kullanışlıdır. Sistematik 4 derlemede folat takviyesi sonrası metotreksatın hepatotoksisite ve gastrointestinal yan etkiler gibi bulguların azaldığı tespit edilmiştir. Not olarak folat takviyesi sonrası metotreksatın etkinliğinde de azalma bildirilmiştir (1).

Vitamin D: Psoriasisde topikal vitamin D takviyesi kanıtlanmış bir öneri iken, oral vitamin D takviyesinin rolü henüz açık değildir. Düşük serum vitamin D seviyeleri ile psoriasis şiddetinde artış arası korelasyon bulunmuştur. Gözlemsel çalışmalarda psoriatic lezyonlar ve psoriatic artritde oral vitamin D takviyesinin etkinliği ve güvenirligi gösterilmiştir.

Oral vitamin D' nin asitretin gibi diğer ilaçlarla kombinasyonu eritrodermik ve püstüler psoriasis gibi klinik tiplerinde kullanışlı olup, psoriasisin metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık gibi sistemik belirtilerine karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Not olarak son bir randomize plasebo kontrollü çalışmada oral vitamin D ile tedavi edilen psoriasis hastaların cilt lezyonlarında anlamlı bir düzelme gösterilememiştir. Sistemik vitamin D kompleksleri, vitamin D reseptörüyle, nükleusa transloke olup, yanıt verici DNA elemanlarına bağlanır ve sonunda kalsiyum homeostazını, immun sistemi, hücrel proliferasyon ve farklılaşmayı düzenler. Yüksek doz sistemik vitamin D kullanımı bazen psoriasis ve psoriatic artrit klinik belirtilerini düzeltmesine karşın, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri etkisiyle kullanımı kısıtlanabilmektedir. Vitamin D analogu içeren topikal formülasyonlar, bununla birlikte psoriasis tedavisinde çok başarıyla kullanılabilir ve belirgin derecede düşük sistemik yan etki riski taşır. Vitamin D eksikliği olan psoriasisli hastalarda vitamin D takviyesinin etkisi açık olmayıp, bu konuda randomize-kontrollü klinik çalışma bulunmamaktadır. Son vaka kontrol çalışmasında İspanya'da psoriasisli hastaların düşük 25-hidroksi vitamin D seviyeleri içerdiği, kontrol grubuna göre vitamin D eksikliği saptandığı gösterilmiştir. Yüksek doz vitamin D katkısı ile 25-hidroksi vitamin D seviyelerinin normal düzeye çekilmesi vitamin D eksikliği olan hastalarda genellikle önerilmektedir ve dermatologların riskli hastalarda vitamin D düzeyini inceleyip, eksikliğini uygun biçimde tedavi etmesi önerilmektedir. Vitamin D, psoriasis ve diğer potansiyel komorbiditeleri için de faydalı olabilmektedir (2) (Tablo 4)

Selenyum ve diğer antioksidanlar: Oksidatif stres ve dolaşımdaki serbest radikallerin artışı psoriasisin inflamatuvar evre durumuna katkıda bulunabilir. Antioksidanlardan özellikle selenyum, vitamin E ve beta-karoten oksidatif dengesizliği önleyebilir. Antioksidan kullanımında sonra psoriasis belirtilerinde azalma olduğu iddiasının kanıtı zayıftır. Selenyum takviyesi en çok çalışılmıştır. Selenyum glutatyon peroksidaz normal fonksiyonu için esas olup, özellikle yaygın evre psoriasisli hastalarda düşük seviyelerde bulunabilir. Psoriasisde prospektif bir çalışmada selenyumla zenginleştirilmiş maya takvi-

Tablo 4. Diyet ve psoriasis: Diyetler modifikasyonlarının önerilen etki mekanizmaları ve insan çalışmalarına göre kanıt seviyeleri

Diyet modifikasyonu	Önerilen etki mekanizması	İnsan randomize kontrollü çalışması (Evet/Hayır) ve kanıt seviyesi
Kilo kaybı	Proinflamatuvar evrede azalma PASI ve DLQI düzelmesi bazı ilaçların etkinliğinde artış	Evet IB
Alkol tüketimini azaltma	İlaç toksisitesinde azalma ve etkinlikte artış, anksiyete, depresyon, kardiyovasküler hastalık, solit tümör riski ve mortalitede azalma	Hayır III
Poliansatüre yağ asitleri takviyesi	LT-B4 seviyelerinde azalmayla antiinflamatuvar etki ve medikal toksisitede azalma	Evet IB
Glutensiz diyet	Doku transglutaminaz üretimi ve diğer çölyak spesifik antikör seviyelerinde azalma	Hayır IIB
Folik asit takviyesi	B vitamini hücre büyümesi, metabolizma ve DNA fonksiyonlarında esaslır homosistein seviyelerinde azalmayla antitrombotik ve kardiyoprotektif olup, metotreksat toksisitesinde azalma	Evet IA
Oral vitamin D takviyesi	Asitretinle kombine kullanılıp metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalığa karşı koruyucudur	Evet IB
Selenyum ve diğer antioksidanların takviyesi	Antioksidan glutatyon peroksidaz fonksiyonu için esaslır PASI ve DLQI' i düzeltir	Evet IB

yesinde sonra klinik belirtilerde düzelmeye birlikte selenyum seviyelerinde normale dönüş tespit edilememiştir. Benzer şekilde orta ve şiddetli plak psoriasisli hastalarda selenyum ve vitamin E takviyesi sonrası platelet glutatyon peroksidaz aktivitesinde artışa karşın serum selenyum seviyelerinde belirgin bir değişiklik 1 randomize plasebo kontrollü çalışmada saptanamamıştır. Selenyum, koenzim Q ve vitamin E antioksidanlarının kombinasyon tedavisinde ise hızlı klinik düzelmeye ve hücre oksidatif stres belirteçlerinde azalma saptanmıştır. Bir randomize çift-kör plasebo kontrollü çalışmada ise beta-karoten takviyesi sonrası PASI ve DLQI skorlarında azalma tespit edilmiştir. Antioksidanlar psoriasisdeki oksidatif stresi tedavi etmede yardımcı olabilir. Taze meyve, sebze ve antioksidanlardan zengin diyetler psoriasis gelişme riskini azaltabilir. Vaka kontrol çalışmalarında havuç, domatez ve taze meyve tüketiminin psoriasis riskini azalttığı tespit edilmiştir. Diğer antioksidanlardan selenyum, koenzim Q ve vitamin E' nin psoriasis tedavisinde takviye olarak kullanımı da düşünülmüş olup, 8 haftalık tedavi sonrası antioksidan enzim olan glutatyon peroksidaz düzeyinde tedavi öncesi düşük seviyelere oranla artış tespit edilmiştir. Ne oral selenyum monoterapisi ne de selenyum ve vitamin E dual takviyesi plazma selenyum seviyelerinde düşüklük olmasına karşın belirgin klinik yarar gösterememiştir. Üçlü selenyum, koenzim Q ve vitamin E takviyesi bununla birlikte eritrodermik psoriasis veya şiddetli psoriatik eklem hastalığında klinik iyileşme zamanını azaltabilmektedir (1).

Vitamin A, inositol ve çinko: Vitamin A ve analogları hücrel proliferasyon ve farklılaşmayı düzenleyebilmektedir. Vitamin A seviyeleri psoriasisli hastaların çoğunda normal olmasına karşın, bir grup hastada, özellikle de şiddetli psoriasislilerde vitamin A eksikliği gelişebilir. Topikal ve sistemik vitamin A deriveleri psoriasis tedavisinde temel elemanlar olmasına karşın, fazla sistemik vitamin A'nın yan etkileri nedeniyle bir grup hastada kullanımı kısıtlı olmaktadır. İlginç olarak deride karotenoid seviyeleri (vitamin A provitamini ve antioksidan) kontrole göre psoriasisli hastalarda düşük bulunmuş, ancak psoriasis şiddet skorlarıyla ilişkili olarak saptanamamıştır. Bu bulguların önemi açık değildir ve vitamin A analogu ile tedavi yanıtını tespit etmeye yardımcı olup olmayacağı da bilinmemektedir. İnositol ise polihidrik alkol olarak lityum alan psoriasisli hastalarda takviyesinin etkili olduğu randomize kontrollü kör bir çalışmada gösterilmiştir. Tersine çinko takviyesinin lityum maruziyetiyle ilişkisiz psoriasis hastalarında tedavi edici etkinlikte olduğu gösterilememiştir. Diyetler düzenlemeler çoğu psoriasis hastasında tedavi sağlayamamasına karşın, kilo kaybı ve diyet bazı değişiklikler komorbiditeleri düzeltirken, alkol tüketiminde kısıtlama, antioksidan alımı, antiinflamatuvar ilaçların pozitif hastaların glutensiz beslenmesi ve lityumla agreeve olan hastalarda inositol takviyesi bazı psoriasis hasta grubunda hastalığa faydalı olabilmektedir (2).

Psoriasisde genetik şüphe olmasına karşın, enfeksiyon, stres ve diyet gibi çevresel faktörler de etyolo-

jide düşünülmektedir. Diyeler faktörler psoriasisde aşığıdaki basamaklar şeklinde rol oynar;

-Enerji Alımı: Psoriasis şiddet ve sıklığı teklikeli gıda alımının azaltıldığı dönemlerde düştüğü saptanmıştır. Bu yüzden düşük kalorili diyet hastalığı düzeltilebilmektedir. Psoriasis beden kitle indeksiyle pozitif ilişkili olup, şiddetli psoriatik hastalarda obezite daha sık gözlenir ve obze psoriasis hastalarında kilo verilmesi tavsiye edilir. Hem psoriasis hem de obezitede benzer sitokinler rol oynayıp, sistemik inflamasyon oluşur. Bu inflamasyon evresi metabolik sendrom olarak bilinip, hipertansiyon, dislipidemi ve insülin direnciyle karakterizedir. Psoriasis, obezite ve sonradan oluşan kardiyovasküler mortalite ilişkisi nisbeten genç, şiddetli etkilenen psoriatik hastalarda miyokard infarktüsü sıklığının artışıyla da ilgilidir.

-Alkol: Alkol histamin salınımını uyarıp deri lezyonlarını agreve edebilir. Alkol alımı birlikte fazla yağlı gıda alımı ile taze sebze veya meyve alımının düşüklüğüyle ilintilidir. Bundan dolayı psoriasisde alkol alımı kısıtlanmalıdır.

Poliansatüre yağ asitleri: Psoriasis ve psoriatik artritte n-3 poliansatüre yağ asidinden zengin balık ve balık yağı tüketiminin faydalı etkide olduğu birkaç kontrolsüz çalışmada gösterilmiştir. Balık yağının ana içeriği eikozapentaenoik asit (EPA) ve dokohekzaenoik asittir (DHA). Balık yağı katkısının temel antiinflamatuvar etkisi proinflamatuvar arasidonik asit membran fosfolipitleri yerine EPA ve DHA gibi antiinflamatuvar n-3 poliansatüre yağ asitlerinin gelmesidir. Psoriasisde poliansatüre yağ asiti takviyesi olarak;

- Günlük 170 gram yağlı balık yenmesi
- EPA/DHA 1.8 gram/gün veya balık yağı (günde 10 kapsül olarak 3 seferde alım) takviyesi
- Parenteral EPA ve DHA 4.2 gram/gün infüzyon akut guttat psoriasisde faydalıdır
- N-3 ve n-6 yağ asiti desteği kombinasyonu (Mantıklı olan membran fosfolipitlerinin düşük konsantrasyonda poliansatüre yağ asiti içermesi, satüre yağ asitlerin artışı ve n-6 yağ asitlerinin azaltımı psoriatik

artritte faydalı olup, yüksek dozda linoleik asit LTB4 üretimini baskılamaktadır.

Gluten: : Çölyak hastalığı ve gluten arası ilişki iyi bilinmektedir. Çölyak hastalığı olanlarda psoriasis sıklığının artışı tartışmalı bir konudur. Psoriasisli hastalarda sağlıklı kontrollere göre IgG/IgA anti gliadin antikörlerinin arttığı bulunmuştur ve anti gliadin antikörleri olan bir hastada glutensiz diyet alımının psoriasisde iyileşme sağladığı gözlenmiştir. Bu düzelleme mekanizması 2 basamaklı düşünülmektedir; Latent gluten sensitivitesi olan hastalarda gluten alımıyla intestinal permeabilite artar ve pasajdan geçen mikroorganizmalar süperantijenik rolüyle psoriasisde kötüleştirir. Diğer mekanizma ise çölyak hastalığında da psoriasisdeki IL-2 ve IFN-gama gibi benzer inflamatuvar sitokinler rol oynayıp anti gliadin antikör üretimini tetikleyebileceği düşünülmektedir.

Oksidatif stres ve anti-oksidanlar: Oksidatif stres varlığı ve sonucunda serbest radikal oluşumu psoriasisde inflamatuvar mekanizmalarda rol oynamaktadır. Havuç ve domates gibi taze sebze ve meyveler psoriasisde yüksek karotenoid, flavonoid ve vitamin C içeriğiyle faydalı rol oynayabilir. Vitamin C, vitamin E, beta-karoten ve selenyum gibi antioksidanların yeterli düzeyde varlığı psoriasisde oksidatif stresi önleyerek antioksidan savunma sağlayabilir.

Genel beslenme durumu: Yaygın psoriasisde protein ve diğer besin maddelerinin skumalardan kaybıyla hipoproteinemi ve makrositik anemi gibi besinsel eksikliklere neden olabilmektedir. Metotreksat dikkati azaltabildiğinden kötü besinsel durumu olan hastalarda kullanımı kontrendikedir. Siklosporin grefurt suyu alımında oral biyoyararlanımı artırıp, toksisiteye yol açabilmektedir. Oral retinoid alan hastalarda karaciğer gibi vitamin A'dan zengin besinleri almaktan kaçınması önerilmektedir (1,2).

Atopik Dermatit

Atopik dermatit kronik, inflamatuvar remisyon ve relapslarla karakterize bir hastalık olup yaklaşık Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan çocukların % 10-20, erişkinlerin ise % 2 kadarını etkileyebilmek-

tedir. Patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin kombinasyonu yer alıp, tedavisi değişkendir. Diyetin atopik dermatit gelişimi, klinik gidişatını değiştirebilmesi açık olmamasına karşın, hasta ve ailelerinde besinsel değişikliklerin hastalığı tedavi etme veya önlemede etkinliği araştırılmıştır. Besin müdahaleleri prenatal ve erişkin dönemlerde uygulanmıştır. Tedavi faydası gebelik, emzirme, infantta emzirme, formülasyon beslenmesi, sert gıdalara başlamanın geciktirilmesi ve eliminasyon diyetleri gibi özellikle gıda allerjisi olma bireylerde vitamin, mineral, esansiyel yağ asiti, probiyotik ve prebiyotik takviyesi şeklinde uygulanmıştır. Prenatal dönemi takiben postnatal probiyotik takviyesi atopik dermatit riskini azaltmaktadır. Eliminasyon diyetleri, oral provokasyon testleriyle allerjik olduğu gıdaların tespit edildiği hastalarda işe yaradığı gösterilmiştir. Annenin allerjiden kaçındığı diyetler atopik dermatit riskini azaltmamaktadır. Yüksek riskli infantlarda anne sütüyle beslenmek ve hidrolize formül takviyeleri atopik dermatit gelişimine karşı koruyucu olabilir. Normal riskli infantlarda ise anne sütüyle beslenmek atopik dermatite karşı koruyucu olmamaktadır. Son zamanlarda yapılan 7 Cochrane derleme ve çok sayıda profesyonel derneğin kılavuzlarında diyetin atopik dermatitte rolü araştırılmıştır. Literatürde diyet katkı, diyet dışlama, gıda allerjisi ve anne sütüyle beslenme üzerinde çalışmalar bulunmaktadır (1).

Diyeter katkı: 2012 yılı Cochrane derleme analizinde atopik dermatit tedavisinde diyet katkıları araştırılmıştır. Randomize kontrollü, 596 hastayı içeren 11 çalışmanın analizinde balık yağı, çinko sülfat, selenyum, vitamin D, vitamin E, pridoksin, deniz yabani iğde tohumu, kenevir tohumu yağı, ayçiçek yağı ve dokosaheksaenoik asit takviyesi araştırılmıştır. Bu derlemede çalışmalar kötü kalitede ve küçük gruplarda olduğu belirtilip, atopik dermatitte diyet katkısının faydasının kesinleşmesinin sağlanamadığı düşünülmüştür. Gebelikte diyet katkısı olarak esansiyel yağ asitleri, vitaminler ve probiyotikler çalışılmıştır. Son araştırmalar prenatal dönemde maternal probiyotik kullanımının faydalı olabileceğini göstermiştir. On çift-kör randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde atopik dermatitli infantların annelerinin prenatal ve/veya postnatal probiyotik kullanımının riski azaltabildiği gösterilmiştir. Şu anda

gebelik ve laktasyonda diyet katkı ve kısıtlamanın atopik dermatitte klinik faydası tam kurulamamıştır. Probiyotiklerin atopik dermatit önlemede faydalı olduğu düşünülmemesine karşın, standart pratiğe girmesi için daha güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır. Aşağıda ayrıntılı olarak başlıklar halinde bu konulara değinilecektir (7)

1.Vitamin D, E ve diğer vitaminler: Son tedavi çalışmalarında vitamin D katkısının atopik dermatitte etkisi araştırılmıştır. Bir randomize kontrollü çalışmada, günlük 1600 IU 2 aylık vitamin D katkısının, atopik dermatit skorlama sistemi olan SCORAD'ı plaseboya göre 3-kısımda şiddet skorlarında gerileme sağladığı saptanmıştır. Benzer şekilde çarpaz bir çalışmada 2000 IU 3 ay boyunca düşük vitamin D düzeyli hastalarda yapılan katkının SCORAD indekslerinde anlamlı düzelmeye sağladığı gösterilmiştir. Tersine diğer bir randomize kontrollü çalışmada 2 aylık 4000 IU vitamin D katkısının SCORAD indeksini etkilemediği gösterilmiştir. Sidbury ve ark'ının yaptığı küçük bir çalışmada kış aylarında vitamin D takviyesinin güneş, plaseboya göre atopik dermatitte anlamlı düzelmeye sağlayabileceği gözlenmiştir. Atopik dermatitte vitamin D üzerine yapılan 10 makale analizinde atopik dermatit şiddetiyle vitamin D düzeyinin ters korele olduğu, vitamin D takviyesinin epidermal bariyeri düzenleyici etki gösterdiği, küçük çalışmalarda vitamin D takviyesinin hastalığı düzelttiği gözlenmiştir. Vitamin D takviyesi güvenli ve ucuz olduğundan dolayı enazından kış aylarında ekzema alevlenme riskini azaltabileceği düşünülebilir (8).

Araştırmacılar prenatal vitaminler dışında altta yatan eksikliği tespit edilememiş vitaminleri takviyesini destekleyici bulgu elde edememişlerdir. Bugüne kadar anne folat, vitamin B2, B6 ve B12 takviyesinin gebelikte kullanımının atopik dermatit riskini azalttığı konusunda bir veri bulunmamıştır. Epidemiyolojik veriler ise vitamin D eksikliği ile atopik dermatit sıklığı ve görülme bölgesi arası ilişkiyi göstermektedir. Vitamin D alımının özellikle orta ve şiddetli atopik dermatitlilerde kullanımı önerilebilmesine karşın, vitamin D'nin atopik dermatitte tedavi edici özelliği olma konusu tartışmalıdır. Bir çalışmada anneleri 75 nmol/L 25-hidroksi vitamin D düzeyi olan infantlarda ekzema riskinin, 30

nmol/L' de az anneden doğan infantlara göre fazla olduğu tespit edilmiştir. Diğer prospektif çalışmada ise gebelikte vitamin D içeren günlük mandıra ürünleri tüketiminin 175 IU vitamin D'den fazla olduğu annelerde 9 aylık döneme kadar çocuklarında atopik dermatit riskinin düşük olduğu saptanmıştır. Atopik dermatit tedavisi üzerine küçük bir gözlemsel çalışmada kış mevsiminde 1000 IU vitamin D takviyesinin atopik dermatit gelişimi üzerine faydası gözlenmemiştir. Son randomize kontrollü çalışmada vitamin D takviyesinin atopik dermatitte SCORAD şiddet indeksiyle anlamlı olmamasına karşın düzelme sağladığı saptanmıştır. Vitamin D takviyesinin atopik dermatiti önleme ve tedavisinde kullanımı konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Vitamin E güçlü antioksidan olarak atopik hastalarda immunomodülatör fonksiyonlara, prostoglandin üretiminde azalma ve serum IgE konsantrasyonlarında azalma özelliklerine sahiptir. Tek kör plasebo kontrollü çalışmada 8 ay boyunca günlük 400 IU vitamin E takviyesinin etkisi araştırılmıştır. Sonuçta hastanın kendini değerlendirme ölçeklemesinde yüz eritemi, likenifikasyon, kaşıntı ve lezyonların vücut yüzey alanını tutma yaygınlığının plaseboya göre azaldığı saptanmıştır. Diğer çalışmada ise 60 gün boyunca 600 IU vitamin E takviyesinin likenifikasyon ve kurulukta faydalı etki göstermesine karşın, tüm SCORAD skorlarında 2 grup arası anlamlı fark elde edilememiştir. Vitamin D ve E kombinasyonunun yapıldığı çalışmada ise SCORAD değerlerinde anlamlı düzelme saptanarak, potansiyel dual tedavinin daha etkili olabileceği düşünülmüştür. Atopik dermatitte vitamin E takviyesinin faydası için yeni ve diğer vitaminlerle kombine kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Vitaminler bilinen birçok amaçlı genel sağlık ve spesifik medikal amaçlı kullanılan gıda destekleridir.

Atopik dermatitte oksidatif stres önemli olup, oksidatif stres belirteci olan üriner 8-hidroksi-2-deoksiguanozin, nitrik oksit sentezi belirteci olan nitrit/nitrat ve selenyum düzeyleri atopik dermatitli 27 çocukta bakıldığında idrar selenyum seviyeleri kontrolle benzer bulunmasına karşın, üriner 8-hidroksi-2-deoksiguanozin belirgin yüksek ve nitrit/nitrat seviyeleri ise düşük saptanmıştır. Bu sonuçlar atopik dermatit patofizyolojisinde oksidatif stres artışı teorisini desteklemektedir. Sonuçta oksi-

datif stresin baskılanması atopik dermatit tedavisinde bir strateji olabilir. Atopik dermatitli kadınlarda antioksidan vitamin C'den zengin portakal, portakal suyu gibi gıdaların alımının az olduğu, ancak bunun klinik şiddetle ilişkisiz olduğu gözlenmiştir. Emzirme döneminde maternal vitamin C doğal kaynaklarının fazla tüketimi yüksek riskli, infantlarda atopik dermatit riskini azaltabilir. Bir çalışmada maternal vitamin C ve E takviyesinin anne sütünün antioksidan vitamin C, alfa-tokoferol ve beta-karoten içeriğine etkisi incelendiğinde, infantlarda atopik hastalık gelişimine karşı koruyucu olabileceği saptanmıştır. Sadece maternal vitamin C alımının anne sütünde vitamin C konsantrasyonunu artışı ve atopi riskinde azalma ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Anne sütü vitamin E içeriği ise atopiyle ilişkisiz bulunmuştur. Atopik dermatit patogenezinde vitamin D' nin rolü tam açıklığa kavuşmamıştır. Atopik dermatitli 138 Norveçli hastada klinik şiddet skorları ve düşük vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte küçük bir pilot çalışmada mevsimsel atopik dermatitte vitamin D takviyesinin faydası gösterilememiştir. Geniş bir çalışmada ise yaşamın ilk 1 yılında diyeter vitamin D3 alımının 6 yaşa kadar atopik hastalık görülmesiyle ilişkili olduğu ve yüksek vitamin D3 alanlarda bunun daha belirgin olduğu tespit edilmiştir. Küçük olmasına karşın bu çalışma daha önceki çalışmalarla paralel bir şekilde vitamin D' nin infantlık ve geç çocuklukta atopik allerji gelişimiyle ilişkisini göstermektedir. Vitamin E diğer bir potent antioksidan olup, atopik bireylerde prostoglandin ve serum IgE seviyelerini düşürebilmektedir. Atopik dermatitli hastalarda 400 IU/gün dozunda vitamin E takviyesi çalışmasında sonuçlar metodolojik olarak zor yorumlanmıştır. Plasebo kontrollü tek kör çalışmada 96 katılımcıda tedaviye yanıt sorgulandığında, plasebo grubunda çalışma sonunda atopik dermatitte kötüleşme belirtilmiştir. Tedavi grubunda ise fasyal eritem ve likenifikasyonda belirgin düzelme, normal deri görünümünde artış ve kaşıntıda azalma bulunmuştur. Vitamin E alımı ve IgE seviyelerinde azalma ile korelasyon da saptanmıştır (9).

Vitamin P olarak bilinen flavonoidler antioksidan özellikli sebze ve meyvelerde bulunan, daha çok çay ve bitkisel ürünler olarak tüketilen bileşiklerdir. An-

tiallerjik aktivitelere sahip olarak histamin salınımı, IL-4 ve IL-13 sentezini baskılayabilmektedir. Yüksek flavonoid alımı olan populasyonlarda astım sıklığı düşük bulunmuştur. Son çalışmalarda atopik dermatit eğilimli farelerde flavonoid alımının önleyici ve faydalı etkide olduğu saptanmıştır. Ginkgetin, Ginkgo biloba ağaç yapraklarından derive flavonoid olarak antiinflamatuvar etkileriyle fosfolipaz A2 inhibisyonu ve siklooksijenaz-2, IL-1beta ve nitrik oksit sentaz baskılamasına yol açar. Ginkgetin gibi flavonoidlerin insanlarda tedavi edici etkinliği çalışılmamış, ancak atopik dermatit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda tedavi edici etkinliği kanıtları hayvan çalışmalarında bulunmuştur. İnsan çalışmaları ise küçük veya açık gruplarda yapılmıştır. Küçük bir randomize plasebo kontrollü insan çalışmasında ise Trabzon hurması yaprak ekstresinin astragalın ve isokuersetin gibi flavonoidleri yoğun miktarda içerip erişkin atopik dermatitlilerde 4 hafta boyunca kullanıldığında SCORAD skorlarını belirgin olarak azalttığı bulunmuştur. Açık bir çalışmada 2 aylık vejeteryan diyetin atopik dermatit SCORAD skorlarına göre şiddetini azaltmada faydalı olduğu saptanmıştır. Çin bitkisel ürünlerinin atopik dermatit üzerine herhangi bir etkinliği gösterilememiştir. Üstelik Birleşik Krallık'ta çoğu Çin bitkisel kremlerinin steroid içerdiği saptanmıştır. Temel bilim araştırmalarında flavonoidlerin inflamatuvar hastalıklarda etkin rolü olduğu düşünülmeye karşın, atopik dermatit üzerine etkinlikleri henüz kesin olarak bilinmemektedir (10).

2. Esansiyel yağ asitleri: Çuhaçiçeği ve Hodan (boraj) yağı, Poliansatüre yağ asitleri, Balık yağı: Çuhaçiçeği ve hodan yağları gama-linolenik asitten zengin olup, atopik dermatitte eksikliği olduğu düşünülen antiinflamatuvar yağ asit içerikleri zengindir. 2013 Cochrane derlemesinde 1596 hastanın katıldığı 27 çalışmanın analizinde oral çuhaçiçeği ve hodan yağı alımı araştırılmıştır. Hep birlikte ele alındığında atopik dermatitte kısa dönem çuhaçiçeği ve hodan yağı takviyesinin belirgin bir düzelme sağlamadığı düşünülmüştür. Batı tarzı diyetdeki n-6 poliansatüre yağ asiti/n-3 poliansatüre yağ asiti oranında artışın atopi insidansını arttırdığı düşünülmektedir. Randomize kontrollü bir çalışmada yüksek n-3 poliansatüre yağ asiti içeriği olan balığı fazla tüketmenin 20. haftadan itibaren do-

ğuma kadar balık yağı tüketimi kontrol grubuyla kıyaslandığında atopik dermatit sıklığı ve şiddeti yönünden 6 aylık dönemde etki göstermediği saptanmıştır. Bu hipotezin tersine diğer çalışmalarda annenin yüksek n-6/n-3 poliansatüre yağ asiti seviyesi içermesinin infantlıkta atopik dermatit riskinde belirgin azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Balık yağı takviyesinin atopik dermatiti önleme veya tedavi etmede rolü annelerin prenatal ve laktasyon dönemleri dışında, infant, çocuk ve erişkinlerde de çalışılmıştır. Randomize kontrollü çiftkör 6 çalışmanın metaanalizinde balık yağının primer ekzemaı önlemede faydalı olmadığı, ancak atopik dermatit şiddetini azaltmada kullanışlı olabileceği düşünülmüştür.

Cochrane derleme incelemesinde balık yağı ve plasebo karşılaştırıldığında balık yağı takviyesinin atopik dermatitte yaşam kalitesini arttırdığı saptanmıştır. İki çalışmanın sonucunda, 1 çalışmada kaşıntı ve deskuamasyonda azalma, diğerinde ise önemli olmamakla birlikte doktor klinik muayenelerinde 4 aylık balık yağı kullanımının plaseboya göre atopik dermatitte düzelme sağladığı saptanmıştır. İlkinde plasebo olarak zeytinyağı, diğer çalışmada ise mısır yağı kullanılmıştır. Balık yağı kullanımının atopik dermatiti önleyip önlemediği konusunda bazı tartışmalı sonuçlar olmasına karşın, atopik dermatitte klinik düzelme amacıyla balık yağı takviyesi gerekliliği konusunda kesin bir veri yoktur. Atopik dermatit Batı toplumlarında son yıllarda artmış olup, bunun diyet n-3 yağ asiti alımında azalma ve n-6 yağ asitlerinde artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu 2 esansiyel yağ asiti ailesi atopik hastalıkta çalışılmış olup, n-3 ailesindeki yağ asitleri omega-3 yağ asitleri ailesi olarak ta bilinmektedir (11) (Tablo 5)

Bir omega-6 yağ asiti olan araşidonik asit proinflamatuar n-6 prostoglandinler ve n-6 lökötrienlere

Tablo 5. Önemli omega-3 ve omega-6 yağ asitleri

Omega-3 yağ asitleri
1. Alfa-linoleik asit*
2. Eikozapentaenoik asit
3. Dokosaheksaenoik asit
Omega-6 yağ asitleri
Linoleik asit*
Gama-linolenik asit
Araşidonik asit
Dihomo-gama-linolenik asit
*Esansiyel yağ asitleri

siklooksijenaz ve lipoksijenaz enzimiyle dönüştürülmektedir. Bir omega-3 yağ asiti olan eikozapentaenoik asit ve diğer esansiyel yağ asitleri araşidonik asitle siklooksijenaz ve lipooksijenaz substratı olmak için yarışmaktadır. Siklooksijenaz ve lipooksijenazı meşgul eden eikozapentaenoik asit araşidonik asit şantını diğer metabolik yollara yönelterek proinflatuar prostoglandin ve lökotrien sentezini baskılar. Gerçekte balık yağı özellikle yüksek eikozapentaenoik asit içeriğiyle astımlı kişilerde solunum inflamasyonunda faydalı etkide bulunabilmektedir. Linoleik asit diyeter esansiyel yağ asitleri arasında en önemli fizyolojik öneme sahip olanıdır. Linoleik asit, metabolize olarak değişik biyolojik önemdeki moleküllere dönüşürken, ilk basamakta delta-6-desaturaz enzimiyle gama-linoleik asite dönüşmesidir. Atopik dermatitlilerde gama-delta desaturaz enzim fonksiyonunda bozulma saptanmış olup, normalde önemli fonksiyonları olan endojen gama-linoleik asit ve diğer metabolitlerin üretimi bozulmaktadır. Sonuçta prostoglandin E1 üretimi azalır, proinflatuar prostoglandinler olan PG-E2 ve PG-F2 üretimi baskın hale gelerek dermatit ortaya çıkar. Bu bağlamda omega 3 ve omega 6 ailesi yağ asitleri, eikozapentaenoik asit ve gama linoleik asit atopik dermatitte inflamatuvar patofizyolojiyi etkileyebilmektedir. Atopik dermatitte değişik çalışmalarda esansiyel yağ asitleri kullanılmasına karşın, omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin atopik dermatit önlenmesinde faydalı olmadığı düşünülmüştür.

Son sistematik bir derleme ve metaanalizde çocuk ve erişkin atopik dermatitte omega 3 ve 6 yağ asitleri desteğinin profilaktik tedavide etkinlikleri karşılaştırıldığında plasebo grubundan farklı koruyucu etkinlik saptanmamıştır. Anne sütü içeriği çalışmasında ise infantlarda atopik dermatit riskinin artışıyla anne sütü omega-3 yağ asiti seviyelerinde düşüklüğün korele olduğu tespit edilmiştir. Maternal oral omega 3 ve 6 desteği de infantlarda atopik dermatit sıklığını etkilememektedir. Omega 3 ve 6 yağ asiti desteği akla mantıklı gelse de diyeter katkı için yeterli bilimsel kanıt bulunmamaktadır. Omega 3 ve 6 yağ asiti desteği atopik dermatit önlenmesinde yetersiz görülmesine karşın, hastalık şiddeti üzerine etkinliği konusunda çalışmalar hala yürümektedir. Bir çalışmada atopik dermatitli erişkin kadınların diyetlerinde daha düşük eikozapentaenoik asit kullan-

dığı tespit edilirken, yüksek toplam satüre yağ asiti tükettiği gösterilmiştir. Farklı çiftkör çalışmada çok uzun zincirli omega-3 yağ asiti desteğinin atopik dermatitlilere 3 ay boyunca eikozapentaenoik asit şeklinde uygulandığında, zeytinyağı alan gruba göre kaşıntı ve kepeklenmede azalma sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca benzer küçük omega 3 ve 6 desteği çalışmalarında da %50' ye yakın SCORAD skorlarında düzelleme saptanmasına karşın, bu çalışmalar küçük gruplarda ve açık olmasından dolayı yeterliliği az sonuçlardır. İki randomize kontrollü çalışmada SCORAD skorlarında düzelleme tespit edilmiştir. Her 2 çalışmada gebe veya emziren atopik dermatitli kadınlarda uygulanmış olup, ilkinde gebelikte omega-3 desteği verildiğinde SCORAD indekslerinde 10 kat azalma tespit edilirken, 2. çalışmada 118 mamayla beslenen anne bebeğine omega-6 desteği verildiğinde atopik dermatit şiddetinde istatistiksel anlamlı olmayan düzelleme tespit edilmiştir. Her 2 çalışmada da atopik dermatit sıklığı tedavi ve plasebo grupları arasında benzer saptanmıştır. Çuha çiçeği yağı da atopik dematitte dikkat çekici olarak kullanılmış olup, *Oenothera biennis* tohumları yaklaşık %10 gama linoleik asit ve % 70 linoleik asit içermektedir. 2006 yılı metaanalizinde 26 çalışmada eikozapentaenoik asit 1207 atopik dermatitli hastada 1000-8000 mg/gün (En az 40 mg gama linoleik asit) arası değişen dozlarda kullanmıştır. Bu metaanalizde erken dönem çalışmalarla uyumlu olarak kaşıntı gidermede faydalı olduğu belirtilmiştir. Bu etki topikal steroid kullanmayan hastalarda en fazla bulunmuştur. Özetle omega 3 ve 6 yağları hastalığı önlemede etkisiz görülmesine karşın, hastalık şiddetini azaltmada faydalı olabilir. Yapılan 22 çalışmanın metaanalizinde gama-linoleik asit takviyesinin atopik dermatit şiddetini etkilemediği tespit edilmiştir. Son bir çalışmada anne sütü alan çocuklar, almayanlara göre daha fazla atopik dermatit riski saptanmıştır. Ancak atopik dermatit sıklıkla karışık beslenen infantlarda gözlenmektedir. Anne sütü yanı sıra gama-linoleik asit alan infantlarda ise atopik dermatit riskinde değişiklik saptanmamıştır. İnfant, gebe veya emziren anneler esansiyel yağ asiti desteği yapılması gereken önemli hedef kitle olabilir (11).

3.Mineraler: Çinko ve selenyumu içeren esansiyel mineral takviyesi çalışmaları yapılmıştır. Atopik dermatitli hastalarda serum çinko konsantrasyonlarında

düşüklük gösterilmiştir. Gözlemsel fare çalışmalarında çinkodan fakir diyetin immun sistemde değişikliklere ve deri erupsiyon şiddetinde artış gösterdiği bulunmuştur. Bununla birlikte çinko takviyesi atopik dermatitte klinik düzelmeye sağlayamamaktadır. Bir çalışmada ise plasebo grubuna oranla çinko takviyesinin kaşıntıyı arttırdığı saptanmıştır. Benzer çalışmalar selenyumla yapıldığında atopik dermatit üzerine etkisinin başarısız olduğu saptanmıştır. Mineraller diyetle esansiyel bileşikler olup, çok az sayıda bazı mineraller atopik dermatitlerde çalışılmıştır. Fare çalışmalarında çinko eksikliği olan farelerde deride atopik dermatit benzeri lezyonlar gelişmeden önce stafylokokus aureus kolonizasyonunun arttığı ve çinkonun dermatit başlamasında önemli rolünün olabileceği düşünülmüştür. Atopik dermatitli hastalarda plazma çinko düzeylerinde azalma saptanmasına karşın, atopik kişilere çinko takviyesinin rolü hakkında çok az kanıt bulunmaktadır. İnsanlarda atopik dermatitte çinko takviyesi için kanıt yetersizdir. Selenyum diyetle esansiyel mineral olmasına karşın, atopik dermatitte hastalık şiddetiyle ilişkisi veya takviyesinin tedavi edici kanıtı saptanmamıştır. Atopik hastalığı olan erişkinlerde 1989 yılında yapılan selenyum takviyeli çalışmada herhangi bir klinik fayda gözlenmemiştir. Diğer bir çalışmada ise derin deniz suyunun selenyum seviyeleriyle birlikte tedavi edici etkinliği karşılaştırılmış ve 33 atopik dermatitli hasta 500 ml derin deniz suyu kullandığında saç mineralleri açısından esansiyel ve toksik mineral seviyeleri ile deri belirtileri klinik olarak incelenmiştir. Derin deniz suyu ile tedavi edilen 33 hastanın 27 tanesinde deri belirtilerinde düzelmeye saptanırken, saç selenyum düzeyleri tedavi öncesine göre artmış ve potasyum seviyeleri ise azalmış bulunmuştur. Derideki mineral seviyeleri ise araştırılmamıştır (12).

4.Prebiyotik ve probiyotik: İntestinal bakteri kompozisyonunun gıda duyarlılığını etkilediği ve atopik dermatit patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Prebiyotik ve probiyotikler intestinal mikroflorayı değiştirip, intestinal inflamasyonu azaltır. Prebiyotikler sıklıkla oligosakkarit içeren sindirilmeyen gıda komponenti iken, probiyotikler ise yaşayan mikroorganizmalar içermektedir. 2013 Cochrane analizinde 1428 infanti içeren 4 çalışmada infantlarda prebiyotik takviyesi sonrası atopik der-

matit riskinde belirgin azalma saptanmıştır. Cochrane probiyotik derlemelerinde ise tartışmalı sonuçlar tespit edilmiştir. Atopik dermatitli 781 çocuğu içeren 12 randomize kontrollü çalışmada atopik dermatit belirtileriyle probiyotik takviyesi arası anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Diğer bir 2080 infanti içeren 6 çalışmada ise yüksek riskli infantlarda probiyotik takviyesinin atopik dermatit görülmesinde azalma sağladığı gösterilmiştir. Gebelik boyunca maternal probiyotik takviyesinin 2 metaanalizi yapılmıştır. 2012 metaanalizinde 7 randomize kontrollü çalışmada prenatal laktobasil alımından sonra 2-7 yaşlarında çocuklarda belirgin atopik dermatit riskinde azalma saptanmıştır. Bu bulgular 16 randomize kontrollü çalışma ile de desteklenmiş ve hem normal hem de yüksek atopik dermatit riskinden postnatal probiyotik takviyesinin koruduğu gözlenmiştir. Metchnikoff birçok hastalığın barsak bakterileri etkisiyle oluştuğunu ve laktik asit üreten bakteri alımının barsakta zararlı bakteri üretimini baskıladığını ileri sürmüştür. Doğumda insan vücudu sterildir. Kolonizasyon ilk solukla başlayıp, yaşamın ilk 2 yılında değişik türlerin katılımıyla tedricen artar. Yaşamın ilk 2 yılında gastrointestinal florada değişimler sonucu beslenme, metabolizma, savunma ve immün sistemde binlerce aktivite fonksiyonu optimize olur. Probiyotik olarak adlandırılan nonpatojenik mikroorganizmalarla host sağlığı pozitif etkilenir. Sezaryenlerden sonra faydalı anaerob bakteroides ve bifidobakteriyum türleri azalırken, klostiridyum türlerinin arttığı gözlenmiştir. Anne sütü ve şişe sütüyle beslenen infantlar arasında da belirgin farklılık saptanmıştır. Anne sütü alan infantların immunregülatuar besin maddeleri alıp, metabolik olarak esansiyel yağ asitleri ve prebiyotiklerden oligosakkaritleri anne sütünden temin ettikleri düşünülmektedir. Üstelik çoğu olguda atopik dermatit gibi hastalıklardan önce barsak florasında değişiklikler olduğu tespit edilmiştir. Sonuçta gastrointestinal flora yüzey değişiklikleri diyet ve çevresel faktörlerle değişip sağlığı etkileyebilir. İnsan immun sisteminin yaklaşık %70 kadarı sindirim sisteminde lokalizedir. Barsak florası dendritik hücre matürasyonunu baskılayarak efektör T hücrelerin (Th1 ve Th2) aktivasyonunu önler. Barsak florası ve barsak ilişkili lenfoid doku arası dinamik ilişki yüzünden immunolojik yanıt prebiyotikler gibi diyetle değişik-

likler ve probiyotik gibi faydalı bakterilerle değiştirilebilir. Probiyotiklerin erken yaşamda sistemik immün sistemin gelişiminde önemli rolü olduğundan dolayı, çocuk atopik dermatiti üzerine etkinlikleri çalışılmış ve laktik asit bakterileri olan laktobasiller ve bifidobakteriler, özellikle de *L. ramosus* GG (LGG) denenmiştir. Genç çocuklarda bazı çalışmalarda SCORAD indeksinde azalma olduğu gözlenirken, 2 çalışmada ise gıda duyarlılığı olan çocuklarda etkili olduğu saptanmıştır. Fin randomize kontrollü çalışmasında LGG anne sütü alan çocuklarda prenatal 4 ay ve postnatal 6 ay LGG kullanan annelerde ekzema gelişimini önleyebildiği ileri sürülmüştür. Çift kör, prospektif, randomize çalışmada ise anne sütü alan ve inek sütü allerjisi olan çocuklarda belirgin interferon-gama artışı saptanmıştır. Diğer bir çalışmada ise atopik dermatit, allerjik rinit, astım ve gıda allerjisi olan çocuklarda ise CD34 + hücrelerde belirgin azalma yaptığı tespit edilmiştir. Etkilerinden birinin düşük dereceli inflamasyonla tolerans gelişimini uyarması olduğu düşünülmektedir. Uzun dönem randomize kontrolü çiftkör çalışmalarda probiyotik ve prebiyotik kullanımının güvenli olduğu tespit edilmiştir. Probiyotikler, yaşayan mikroorganizmalar olarak konak sağlığında faydalı olabileceğinden dolayı atopik dermatitte potansiyel terapötik faydası olabilir. (Tablo 6)

Gastrointestinal mikroflora enterik antijenleri işleyen bir bölge olarak, antijen alımı arttığında değişik gıda maddelerine karşı allerjik duyarlılık gelişebilir. İnek sütü allerjisi olan hastalarda intakt süt proteinleri immün sistemde up-regülasyona yol açıp pro-inflamatuar sitokin salınımına yol açar. İntestinal laktobasiller intakt inek sütü proteinlerini tolerojenik peptidlere dönüşümüne yol açar. Antijen işleme sürecinin yanı sıra, bazı mikroflora üyeleri, özellikle Laktobasiller ve Bifidobakteriler antiinflamatuar sitokinlerden TGF- β , IL-10 salınımını atopik dermatitli çocuklarda arttırabilmektedir. Probiyotiklerin lokal mikroflora değişiklikleriyle gastrointestinal sistemde inflamatuvar süreçleri de düzenlediği görülmektedir. Atopik dermatitte probiyotik takviyesi üzerine çalışmalar belirsiz olup, destekleyen ve karşı çıkan bulgular saptanabilmektedir. Cochrane 2009 derlemesinde 5 randomize kontrollü çalışmada probiyotiklerin yüksek allerji riski olan infantlarda tak-

viye ile ekzema riskinde %18 azalma sağladığı saptanırken, bireysel çalışmalar arasında anlamlılıkta değişken olduğu tespit edilmiştir. Son bir çalışmada Laktobasil Reuteri takviyesinin infantlarda doğumdan 12 aylık döneme kadar kullanımının kümülatif atopik dermatit sıklığında farklılaşma sağlamadığı, ancak IgE-ilişkili atopik dermatit sıklığının probiyotik grubunda daha az gözleendiği saptanmıştır.

Diğer bir çalışmada ise Laktobasil asidofilus takviyesi yaşamın ilk 6 ayında yapıldığında, atopik dermatit riskinde azalma sağlamadığı gösterilmiştir. Kalan tüm bağımsız çalışmalarda ise probiyotik takviyesinde ekzemada belirgin azalma bildirilmiştir. Atopik dermatitte probiyotik takviye tedavisinin önceki çalışmalara göre daha az başarılı olduğu gözlenmektedir. Bireysel çalışmalarda Laktobasil ramosus, Laktobasil reuteri, Laktobasil GG ve Laktobasil fermentumun SCORAD skorlarında düzelme sağladığı gösterilmiştir. Bununla birlikte 10 çalışmanın sistematik derlemesinde probiyotik tedavisinin atopik dermatitli pediatrik hastalarda SCORAD'ı anlamlı değiştirmediği tespit edilmiştir.

Tablo 6. Atopik Dermatitli Hastalarda Diyet Ayarlamaları ve İlişkili Kanıt Değerleri

Diyet modifikasyonu	Öneri	Kanıt seviyesi
Takviye		
1. Vitamin D	Kesin öneri için yetersiz veri	IB
2. Balık yağı	Kesin öneri için yetersiz veri	IA
3. Çinko sülfat	Kesin öneri için yetersiz veri	IA
4. Selenyum	Kesin öneri için yetersiz veri	IA
5. Vitamin E	Kesin öneri için yetersiz veri	IA
6. Pridoksin	Kesin öneri için yetersiz veri	IA
7. Deniz yabani iğde tohumu yağı	Kesin öneri için yetersiz veri	IA
8. Kenevir tohumu yağı	Kesin öneri için yetersiz veri	IA
9. Ayçiçeği yağı	Kesin öneri için yetersiz veri	IA
10. Dokosaheksaenoik asit	Kesin öneri için yetersiz veri	IA
11. Çuhaçiçeği yağı	Kesin öneri için yetersiz veri	IA
12. Hodan yağı	Kesin öneri için yetersiz veri	IA
13. Probiyotikler	Evet, infantlarda	IA
14. Probiyotikler	Evet, prenatal ve postnatal	IA
15. Eliminasyon diyetleri	Yalnız IgE bağımlı gıda allerjisi yüklemesi testi ile saptananlarda	IA
Maternal allerjiden sakınma		
1. Gebelik boyunca	Hayır	IA
2. Laktasyon boyunca	Hayır	IA
Anne sütüyle beslenme	Evet, en az 4 ay boyunca yüksek riskli infantlarda	IB
Hidrolyze mama ile beslenme	Evet, yüksek riskli infantlarda	IB2

Cochrane 12 tedavi çalışması derlemesinde kaşıntı veya doktor ile hasta değerlendirmelerinde ekzema şiddeti gibi belirtilerde probiyotik takviyesinin plasebo grubundan farklı etkisinin olmadığı saptanmıştır. Probiyotikler faydalı olabilmesine karşın, standart pratikte kullanımı hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Çok az gözlenen yan etki bildiri miyle gebe kadınlar infantlarda kullanımı güvenli olduğu düşünülmektedir. Probiyotik kullanan infantlarda sepsis gelişimi bildirimine karşın, oldukça nadir gözlenmektedir ve bu infantlarda multiple medikal morbiditeler de bulunmaktadır. Atopik dermatitte probiyotik kullanımı heyecan verici alan olmasına karşın, tedavide önermek için henüz erkendir. Probiyotikler yaşayan mikroorganizmalar olarak, özellikle laktobasil ve bifidobakteri türleri immunolojik yolak ve fonksiyonları etkileyebilmektedir. Temel bilimsel araştırmalar barsak mikrobiyotasının gastrointesital sistemde lokal inflamasyonu azalttığı ve atopik dermatitli çocuklarda intestinal bariyer bütünlüğünü sağladığını göstermektedir. Probiyotikler atopik dermatitli çocuklarda transforming growth faktör beta ve IL-10 üretimini arttırmaktadır. Probiyotikler atopik dermatitte anne sütünün faydalı olma etkisini de açıklayabilip, anne sütüyle beslenme infantlarda barsaklarda laktobasil ve bifidobakteri kolonizasyonunu da arttırmaktadır. Probiyotiklerin atopik dermatit ve gıda allerjisi üzerine etkinliği tartışmalıdır. Diyeler antijen degradasyonu, diyeler antijenlere tolerans gelişimi için zorunludur. Fare modelinde probiyotiklerin diyeler antijen yükünü makromolekülleri degrade ederek azalttığı ve böylece diyeler antijen maruziyetini düşürerek diyeler antijen hipersensitivitesi gelişimini önlediği gösterilmiştir. Erken küçük çalışmalarda probiyotiklerin faydalı etkileri görülmüştür. Sonraki çalışmalarda ise karışık sonuçlar elde edilip, atopik dermatit tedavisinde kesin etkinliği düşünülmemiştir. Son randomize plasebo kontrollü çalışmada 230 inek sütü allerjisi olduğundan şüphe edilen 230 infant 4 hafta boyunca laktobasil GG tedavisi aldığı anda, SCORAD indekslerinde belirgin düzelme bulunmuştur. Bu fayda IgE duyarlanmış çocuk grubunda sınırlı iken, non-IgE duyarlı infantlarda ise herhangi bir fayda bulunamamıştır. Diğer laktobasil suşları da çalışılmış olup, *L. rhamnosus* ve *L. reuteri* kullanan infantlarda atopik dermatit belirtileri pla-

seboya göre anlamlı yüksek gözlenmişken, *L. fermentum* tedavisi plaseboya benzer sonuçlar vermiştir. Bununla birlikte probiyotiklerle çalışma yapılan diğer 9 çalışmada SCORAD skorları açısından plasebo grubuyla anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Önleyici çalışmalar daha ümit vericidir. Yüksek risk atopisi olan infantların (1. derece akrabaları atopik dermatit, astım veya allerjili) anneleri profilaktik *Laktobasillus GG* prenatal dönem aldığı anda, plaseboya oranla atopik dermatit sıklığı % 50 oranında azaldığı gözlenmiştir.

Son bir metaanalizde 10 kör ve iyi kontrollü çalışma prenatal ve postnatal probiyotik kullanımı açısından değerlendirildiğinde, 6 tanesi önleyici ve 4 tanesi tedavi çalışması olduğu gözlenmiştir. Prenatal veya postnatal probiyotiklerin % 60' tan fazla riski azalttığı ve prenatal kullanımının ise daha faydalı olduğu tespit edilmiştir. Probiyotik tedavinin hastalık şiddetini ise etkilemediği bulunmuştur. Hijyen hipotezi probiyotik tedavisinin faydasını açıklayan bir hipotezdir. Bu hipotez endüstriyel ülkelerde atopinin sıklığının % 20 gibi yüksek oranda ve nonendüstriyel ülkelere ise % 5 gibi düşük oranlarda gözlendiğini belirtip, Batı kültürlerinde yoğun antiseptikler ve aşılama uygulaması nedeniyle azalmış mikrobiyal maruziyetin Th2 yolağına şift ve atopik hastalığa yakınlık yaptığını ileri sürmektedir. Bu epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmiş olup, *Şistozoma hematobium* ile infekte çocuklarda atopi sıklığı azalmış bulunmuştur. Nonpatojenik probiyotikler şeklinde mikrobiyal antijenlerin vücuda girmesi atopik hastalık riski olan bireylerde immun yanıtı düzenlemeye yardımcı olabilir. Erken çalışmalarda atopik dermatitte probiyotiklerin faydalı etkileri olduğu gösterilmesine karşın, bunu doğrulamak için yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Probiyotik kullanımına bağlı sepsis olguları multiple komorbiditesi olanlarda bildirilmesine karşın, gebe kadın ve atopik infantlarda kullanımları oldukça güvenli görülmektedir. Gelecek yıllarda probiyotiklerin atopik dermatit tedavisinde kullanımının kanıtlanması konusunda yeni çalışmalar yapılacaktır.

Prebiyotikler; sindirilmeyen gıda maddeleri olup, kolonda nonpatojenik bakteri büyüme ve aktivitesini uyarabilmektedir. Özellikle laktobasil ve bifidobakteri gibi faydalı probiyotik bakterilerin büyüme ve

aktivitesini konakta uyararak faydalı etkide bulunmaktadır. Prebiyotiklerin en sık formu inülin ve oligofruktoz gibi oligosakkaritlerdir. Sindirilmeyen oligosakkaritler infant gıdalarında en sık kullanılan prebiyotiklerdir. Oligofruktoz, inülin, frukto-oligosakkaritler ve galakto-oligosakkaritler beta-2-2 fruktan-tip prebiyotiklerdir. İnflamatuvar barsak hastalığı tedavisinde yaygın kullanımına karşın, atopik dermatitte prebiyotik kullanımı çok az çalışmada değerlendirilmiştir. Prospektif, çiftkör, randomize kontrollü çalışmada infant ve 6 aylık çocukluk dönemine kadar hidrolize mama şeklinde prebiyotik kullanımının atopik dermatit sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Prebiyotik takviyesi alan infantların gaytasında Bifidobakteri sayısında artış bulunmuş ve yazarlar bakteri zincirleri üzerine faydalı etkilerinin olduğunu düşünmüşlerdir. Diğer bir çalışmada ise ekzema sıklığında değişiklik saptanmamış, bu durumun farklı prebiyotik formülasyonlar ve ekzema değerlendirme tutarsızlıkları nedeniyle oluştuğu ileri sürülmüştür. Mamayla beslenen infantlarda genetik atopik dermatit riski nedeniyle oligosakkarit prebiyotik karışım desteğiyle birlikte anne sütünü taklit eder tarzda verildiğinde 6 ayda atopik dermatit kümülatif riski anlamlı olarak azalmıştır. Yazarlar bu sonucun intestinal flora modifikasyonu sonucu olduğunu ve bunu da destek alan infant gaytalarında bifidobakteri sayısı artışıyla doğrulandığını ileri sürmüşlerdir. Diğer çalışmada ise tersine prebiyotik mamalarla beslenen infantlarda ekzema sıklığının arttığı saptandığından dolayı prebiyotiklerin atopik dermatitli infantlarda önerilmesi konusunda yeterli bir kanıt bulunmamaktadır. Atopik dermatitte prebiyotik ve probiyotik takviyesinin kullanımı konusunda yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir. Probiyotiklerin turist diyaresi, antibiyotik ilişkili diyare ve irritabl barsak sendromunda faydalı olduğu saptanmış, ancak atopik dermatitte kesin bir fayda gösterilememiştir. 2001 yılında laktobasil ramnosus GG' nin riskli infantlarda 7 yaşına kadar atopik dermatit riskini düşürdüğü 132 çocukluk randomize plasebo kontrollü çalışmada saptanıp, takibeden yıllarda yapılan orta ve şiddetli atopik dermatitli 57 çocukta plaseboya göre Laktobasil fermentum VRI-033 ün etkili bir düzeltme sağladığı gösterilmiştir. Ümit verici bu çalışmalara karşı 2008 yılında probiyotik takviyesinin atopik dermatit sıklığı ve

şiddetinde azalma sağlayamadığı gözlenmiş, hatta wheezing bronşit atağı ilişkisi saptanmıştır. Dikkati çeken bu çalışmada sadece anne sütüyle beslenen çocuk anneleri Laktobasillus GG probiyotik desteği doğumdan önce 4-6 hafta ve doğum sonrası 6 aya kadar almışlardır. Son bir çalışmada ise Laktobasillus ramnosus veya Laktobasillus parakasei ve Bifidobakteriyum longum kombinasyonunu gebelik ve anne sütü verme döneminde kullandığında infantlarda pozitif prick allerjisi ve ekzema riskinin azalttığı gösterilmiştir. Farklı probiyotik zincirlerinin farklı dozlarda ve zamanlamada ve heterojen gruplarda kullanıldığı birçok çalışma bulunmakta ve 14 çalışma metaanalizinde atopik dermatit sıklığını orta derecede etkilediği düşünülmektedir. Tersine ekzema tedavisinde 12, önlenmesinde 7 randomize kontrolü çalışmada ise tartışmalı sonuçlar tespit edilmiştir. Sonuçta atopik dermatit önlenmesi ve tedavisinde kullanım kanıtı gösterilememiştir. Buna karşın hastaların kendileri kullanmak isterse karşı çıkmamak en iyisi gibi görülmektedir (13).

Eliminasyon diyetleri ve gıda allerjisi: Hastalar sıklıkla atopik dermatiti gıdaların aktive ettiğini ve gıda eliminasyonun sorumlu olabileceğine inanır. Orta derecede atopik dermatitli çocuklarda IgE ilişkili gıda allerjisinin % 40' kadar oranda görülebileceği, atopik dermatitte gıda allerjisini sorgulanabilir hale getirmiştir. 2008 yılı Cochrane derlemesinde eliminasyon diyetleri atopik dermatitte değerlendirilmiştir. Randomize kontrollü 9 çalışmanın derlemesinde, 6 çalışmada yumurta ve süt, 1 çalışmada birkaç gıda ve 2 çalışmada ise temel diyet eliminasyonu uygulanmıştır. Bu eliminasyon diyetlerinin atopik dermatitlilerde herhangi bir faydası gözlenmemiştir. Tersine yumurtsız diyet, pozitif yumurta-spesifik IgE saptanmasına karşın atopik dermatit yaygınlık ve şiddetinde artış gözlenmiştir. Bu eliminasyon diyetlerinin faydasız olması, allerjinin yokluğunu ve hastaların gıdaları elimine edebildiğini gösterir. İki profesyonel derneğin kılavuzunda atopik dermatitli hastaların gıda allerjisi tanı ve yaklaşımı önerilmiştir. IgE bağımlı gıda allerjisinin tanısı tıbbi hikâye, deri prick testi, serum IgE testi ve oral gıda yüklemesi kombinasyonu ile konulması önerilmektedir. Hikaye, deri testi ve allerjen-spesifik IgE, klinik allerjiyi tahmin etmede kısıtlı değere sahiptir. Tanı kriter standartı çift-kör plasebo kontrollü gıda

yüklemesi, sıklıkla klinik pratikte pratik olmayıp, tek-kör veya açık gıda yüklemesi önerilmektedir. Yükleme şüpheli gıdaların eliminasyonundan 2-8 hafta sonra hipersensitivite reaksiyon riski yüzünden medikal müdahale imkânı olan yerde yapılmalıdır. Yükleme belirtilere yol açmazsa, gıda allerjisi yoktur. Gıda allerjisi yüklemeye doğrulandığında medikal hikâye, kan testi ve deri prick test sonuçlarıyla korele olmaktadır. Atopik dermatitli hastalarda gıda allerjisini gösterildiğinde eliminasyon diyetleri uygun olup, atopik dermatit şiddetini azaltabilmektedir. Beslenme konsültasyonu, besin eksikliği ve büyüme kısıtlanması riski yüzünden önerilmektedir.

Ayrıca gıda allerjisi sıklıkla spontan gerilediğinden hastalar gereksiz eliminasyonlardan kaçınmak üzere düzenli kontrol edilmelidir. Herhangi bir gıda allerjisi kanıtlanmayan hastalarda, herhangi bir faydası kanıtlanmadığından dolayı eliminasyon diyeti önerilmemelidir. Ayrıca bu diyetler besinsel eksiklikler, büyüme geriliği ve önceden tolerasyon gelişen gıdaları yeniden alma yüzünden anafilaksi riskleri taşımaktadır.

Atopi üzerine anne sütünün rolü konusunda çok sayıda araştırma olmasına karşın, infant diyetine katı gıdaların uygun zamanda katılma etkisi üzerine az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu konu pediatri literatüründe tartışmalı olup, son dekatlarda devamlı olarak değişmektedir. Son kanıtlar ışığında Amerika Pediatri Derneği katı gıdaların 4-6 aylarda, inek sütünün ise 12 ay sonunda başlanması önerilmektedir. Dönüm noktası çalışması şeklinde 1989'da atopi ile 6 aydan önce katı gıda, 2 yaşından önce allerji-ilişkili süt, yumurta ve balık tüketiminin ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada 12 aydan önce katı gıda ve allerjik gıdaların başlanmasının, kısıtlama yapılmayanlara göre allerjik belirtileri azaltabildiği gözlenmiştir. Çalışmalarda katı gıdaya geçiş için en uygun zaman tespit edilmeye çalışılmıştır. 2006 yılında 9 kohort çalışmanın metaanalizinde atopik dermatitle 3-4 ay öncesi katı gıdaya geçiş arası pozitif ilişki doz bağımlı olarak tespit edilmiştir. Fin çalışmasında, metaanaliz olarak katı gıdaya 3 ve 6 aylık dönemlerde geçildiğinde, 1 yaşında atopik dermatit riskinin 6 aylık geçilen grupta düştüğünü, bununla birlikte aynı kohort çalışmada 5 yılın sonunda istatistiksel farklılık tespit edilmediği saptanmıştır. İsveç çalış-

masında 1210 çocukta 2-4 yaşları arasında 4 aydan önce katı gıda başlayanlarda atopik dermatit sıklığı daha fazla bulunmuştur. Tersine Fin çalışmasında ise bu farklılık 10 yaşına kadar belirgin kalmıştır. Son bir yayında 257 preterm infantta 17 haftadan itibaren 4 veya daha fazla katı gıdaya geçmenin 12 aylık dönemde atopik dermatit riskini anlamlı arttırdığı saptanmıştır. Katı gıdaya 6 aya doğru geçişin önlediği konusunda çok az bilgi bulunmaktadır. Prospektif kohort bir çalışmada 642 infantta 6 aydan sonra katı gıdaya geçişin infantın 5.5 yaşa kadar atopik dermatit riskinde azalma sağlamadığı, tersine yumurtayı içeren bazı allerji-ilişkili gıdalara maruziyetin gecikmesinin atopi riskini arttırdığı saptanmıştır. Bir hipoteze göre bu durum "kritik pencere" dönemi olarak 4-6 aylar arasında olup, tolerans gelişimi için gıda antijenlerine bu dönemde maruz kalınması önerilmektedir. Bu dönemde maruziyet olmaması duyarlanma ve gıda allerjisi ile atopik dermatit riskini arttırabilmektedir. Bu veriler katı gıdalara geçiş için optimal zamanlamayı göstermesine rağmen hala bazı yönleriyle sonuçsuz kalmaktadır. Amerika Pediatri Derneği katı gıdaya 4-6 ay arasında geçiş tolerans gelişimi, gıda allerjisi ve atopik dermatit riskinin azalması nedeniyle önermektedir.

Eliminasyon Diyetleri: Atopik dermatitli birçok erişkin hasta, çocukların anne-babaları diyetler kısıtlama deneyleri, doktor veya diyetisyen tavsiyesi olmadan uygulamaktadır. Şiddetli atopik dermatitli hastalarda özellikle hospitalizasyon uygulandığında alternatif diyet tedavileri daha çok verilebilmektedir. Atopik dermatitte değişik eliminasyon diyeti sonuçları bulunmasın karşın, verilerin kalitesi zayıf ve kesin sonuç vermemektedir. Cochrane 2008 derlemesinde atopik dermatitte 3 ana tipte eliminasyon diyeti uygulandığı bildirilmiştir: (1) süt ve yumurta eliminasyonu (2) "bazı gıdaların diyeti" diğer seçilmiş tüm gıdalar elimine edilir (3) aminoasit bazlı temel diyet. IgE-spesifik süt ve yumurta allerjisi olanların dışında, herhangi bir diyetin atopik dermatit şiddetini azaltması konusunda çok az kanıt bulunmaktadır. Bir çalışmada "bazı gıdaların diyeti" nin etkisi değerlendirildiğinde dirençli atopik dermatitli çocuklarda sadece 5-8 gıda çeşidi ile birlikte whey veya kazein desteği uygulanmış. Ancak bu kısıtlayıcı diyeteye uyma güçlüğü nedeniyle anlamlı bir

fayda gözlenmemiştir. İki ayrı randomize kontrollü çalışmada aminoasit bazlı temel diyetin çocuklarda atopik dermatit şiddetini etkilemediği gözlenmiştir. Atopik dermatitli hastalarda hangi gıdaya allerji olduğunu tespit eden alerji testlerinin önemi vurgulanmış ve ona göre diyetin uygulanması gerekliliği belirtilmiştir. Şimdilik diyet kısıtlaması gıda allerjisi tespit edilen olgular dışında önerilmemektedir. Atopik dermatitli hastalarda temel endişe besin eksikliği olup, atopik kişilerin daha az süt ürünü, yumurta, meyve ve fıstık tükettiği de bilinen bir gerçektir. Esansiyel besin maddelerini içeren diyetler katkıları, diyet kısıtlamasından çok önerilmelidir. Populasyonun % 4-8' inde gıda allerjisi ortaya çıkabilir. En sık gıda allerjisi adolesan ve erişkinlerde ortaya çıkıp, polen allerjenleriyle çapraz reaksiyon sonucu meydana gelir. Bu polen-allerjenik hastalar daha önce maruz kalmasalar bile herhangi bir gıdaya karşı reaksiyon verebilir. Küratif tedavisi henüz gıda allerjisi için mevcut değildir. Gıda allerjik hastalar diyetlerine sıkı sıkıya uymalı ve endüstriyel işlenmiş gıdalardan uzak kalmalıdır (9).

Diyetin atopik dermatit tedavisinde ve etyolojisinde rolü tartışmalıdır. Pediatrist ve allergologlar atopik dermatit başlangıcında gıdanın rol oynaması üzerinde ikna olmalarına karşın, dermatologlar karşı durmaktadır. Diyetin atopik dermatitte rolü üzerindeki tartışmalarda bazı gıdaların atopik dermatiti provoke edebileceği, eliminasyon diyetlerinin iyileştirebileceği, diyet manipülasyonlarının yeni doğanda atopik dermatit riskini azaltabileceği, gıda spesifik IgE' lerin varlığı, pozitif gıda prick testinin saptanmasının feçeste saptanan intestinal mast hücre degranülasyonu, IgE, TNF-alfa, eozinofilik kemotaktik protein ve alfa-1-antitripsin salınımına yol açabileceği de düşünülmektedir. Gıdanın atopik dermatiti agereve edebileceği tartışmasının karşısında ise atopik dermatit eliminasyon diyeti ve diyet değişikliklerine rağmen sürebilmesi, bu diyetlerin yeni doğanda atopiyi önlemeyip ancak geciktirdiği, pozitif RAST ve prick testlerinin atopik dermatit ile ilişkisiz olması ve gastrointestinal belirtilerin feçeste değişik proinflatuar sitokin varlığına rağmen oluşmaması yer almaktadır. Atopik dermatitin gıdalarla artış mekanizması iki şekildedir. 1-Küçük çocuklarda immatür barsak villusuna antijen bağlanmasının artışıyla barsak permeabilite artışı

primer değişmiş antijen transferiyle immun yanıtı başlatabilir veya sürdürebilir. 2- Barsaktaki patojenik bakteriler atopik derideki stafilokokus aureus gibi hem infeksiyöz ajan hem de süperantijen olarak rol oynayabilir. Gıda allerjisinin klinik belirtileri direkt kontakt bölgesinde örneğin oral allerji sendromu olarak orofarenkste veya izole gastrointestinal gıda allerjisi olarak gastrointestinal sistemde oluşabilir. Bununla birlikte alım, emilim ve hematojen gıda allerjenlerinin değişik hedef organlara gitmesiyle belirtiler meydana gelebilir. Deri en sık etkilenen organdır. Gıdaya bağlı kutanöz yan etkiler arasında ürtiker, anjiyoödem, atopik dermatit başlaması veya alevlenmesi, kontakt ürtiker, protein kontakt dermatiti ve allerjik kontakt dermatit yer alır. Non-dermatolojik belirtileri arasında ise kusma, diyare, karın ağrısı, rinit, astım ve anafilaksi yer almaktadır. En sık belirtisi anjiyoödemle veya anjiyoödemsiz akut ürtiker yer alıp, IgE bağımlı gıda allerjisi olan hastaların % 40-60' ında bulunmaktadır. Kaşıntı, eritem veya ürtiker, daha sonra da kaşıma eylemleri deri yapısını kötüleştirip önceden var olan atopik dermatiti dual reaksiyon aktive edebilir. Ekzemada kötüleşme gıda provokasyonundan 6-48 saat sonra erken reaksiyon olmaksızın, geç reaksiyon şeklinde nadiren gözlenmektedir. Geç reaksiyonun patogenezi tam açık değildir. Tartışılan mekanizmalar arasında geç reaksiyonda IgE bağımlı mekanizmada lökotrienler ve araşidonik asit kaskadındaki diğer maddelerin oluşması, dolaşımdaki IgE veya IgG immun kompleksleriyle tip 3 reaksiyon şeklinde kompleman sisteminin aktive olması ve aktive eozinofil ile T hücre bağımlı geç tip hipersensitivite oluşması yer almaktadır. Atopik dermatitte gıda allerjisi patogenezi hala tartışmalı olmasına karşın, infant ve genç çocuklukta gıda allerjenlerinin atopik dermatiti başlatma veya lezyonlarını arttırdığı şüphe götürmemektedir. Erişkinlerde gıda allerjisinin atopik dermatiti tetiklemesi veya başlatması çok nadirdir. Bununla birlikte, atopik dermatitli gıda-allerjisi olanlarda gıda alımı oral allerji sendromundan şiddetli anafilaksiye kadar IgE bağımlı belirtileri aktive edebilmektedir. Gıda allerjisi atopik dermatitli 4 yaş altı çocuklarda % 20 oranında rol oynayabilmektedir.

Ekzema üzerine direkt etkiyle 10 atopik dermatitli çocuğun 4 tanesinde gıda allerjisi varlığı kanıtlanmıştır. Gıda allerjisinde %90 oranında buğday, süt,

soya, balık, yumurta ve fıstığı içeren 6 gıda maddesi tespit edilmiştir. Uygun prosedürlerle gıda hipersensitivitesinin değerlendirilmesi çok önemlidir. Gıda allerjisinin yanlış tanısı ve hayli kısıtlı diyet uygulamaları şiddetli malnutrisyona neden olabilir. Gıda allerjisi doğrulama testleri arasında deri prick testi, deri gıda uygulama testi (SAFT), RAST ve oral yükleme testi yer almaktadır. Deri prick testi erken IgE bağımlı reaksiyon araştırmada ilk seçilecek testtir. SAFT Oranje ve ark tarafından kontakt ürtiker sendromu mekanizması temelinde geliştirilmiştir. SAFT testinde gıda tüketildiği gibi, hasta sırtına geniş Finn chamber kutucuklarıyla uygulanıp 10, 20 ve 30. dakikalarda değerlendirilir. Deri testleri ticari olarak gıda veya taze gıda şeklinde bulunabilirken, taze gıda daha iyi sonuç vermesinden dolayı tercih edilmektedir. İdeal ve son gıda allerjisi kanıtı sadece çiftkör ve plasebo kontrollü olarak oral yüklemde elde edilir. Bununla birlikte SAFT güvenilir ve çocuk dostu deri testi olup, gıda allerjisinden şüphelenilen 4 yaş altı atopik dermatitlilerde uygulanabilmektedir. Son Cochrane derlemesinde atopik dermatitli gıda allerjisi olan hastalarda yapılan 9 randomize kontrollü çalışma incelendiğinde, yumurta ve sütsüz diyetin atopik dermatitlilerde faydası olmadığı gözlenmiştir. İnek sütü eliminasyona diyetinin ve elemental diyet (sıvı diyet şeklinde sadece aminoasit, karbonhidrat, yağ, mineral ve vitamin içeren diyet) veya birkaç gıda içeren diyetin çok az atopik ekzemda faydası gözlenmiş olup, bu hastalarda gıda spesifik IgE' ler için herhangi bir test uygulanmamıştır. Yumurtaya spesifik IgE pozitif olan infantlarda yumurtasız diyetin bazı faydaları olabilir. Burada önemli olan atopik dermatitli bazı çocuklarda gastrointestinal tutulumu sekonder fiziksel gelişimin bozulmasıdır. Sıkı diyet eliminasyonu, pratik olmamasına karşın, konvansiyonel tedaviye dirençli yaygın atopik dermatitlilerde sıkı gıda eliminasyonunun düzelme sağlayabileceği gösterilmiştir. Sıkı gıda diyetinin beslenme eksikliğine yol açabileceği her zaman akılda tutulmalıdır. Yüksek riskli infantlarda diyet kısıtlamasının yanı sıra, laktasyon boyunca annenin diyet yapmasından da fayda görebileceği ileri sürülmüş, ancak gebelik döneminde annenin diyet yapmasının faydası ise gözlenmemiştir. Atopik dermatit tedavisinde intestinal bakterilerin probiyotik şeklinde desteği kullanılmak-

tadır. Probiyotikler yaşayan mikrobiyal gıda desteği olarak insan sağlığına fayda gösterebilmektedir. Normal sağlıklı intestinal mikrobiyota üyesi olarak çoğu Laktobasil veya Bifidobakteri üyesidir. Bu müdahale ile immatür veya bozulmuş barsak bariyer fonksiyonu güçlendirilip anormal immun yanıt giderilir. Bununla birlikte son Cochrane derlemesinde probiyotiklerin ekzema tedavisinde etkili olmadığı ve küçük te olsa infeksiyon ve barsak iskemisi riski taşıdığı gözlenmiştir (8).

Gıda Allerjisi: Atopik dermatitte gerçek gıda allerjisi konusunda bir konsensus kurmak neredeyse imkansızdır. Atopik dermatitli hastalar veya ebeveynler spesifik gıdalarla dermatitin alevlenebildiğini sıklıkla fark etmektedir. Literatürde tartışmalı sonuçlara karşın, ebeveynler genellikle inek sütü allerjisi gibi gıdaların çocuğunda ekzema gelişimine neden olduğunu ileri sürerken, istatistikler bunu desteklememektedir. Bir geniş kohort çalışmasında çocukların doğumdan 1 yaş peryota kadar takibinde % 2.2 oranında gerçek inek sütü allerjisi gösterilmiştir. Bu durum 3 yaşına kadar ise % 0.3 oranına kadar düşebilmektedir. Atopik dermatitli çocuklarda diğer hipersensitivite reaksiyonuna neden olan gıdalar arasında turunçgiller, fındık, bezelye ve balık saptanmıştır. Tartışmalı kanıtlar karşısında şiddetli atopik dermatitli çocuklarda allerji testlerinin yapılması gerekliliği düşünülmektedir. Atopik dermatitte gerçek gıda allerjisi çalışmaları oldukça zor, karışık ve tartışmalı sonuçlar doğuran nitelikte olup, spesifik gıda allerjisi tespiti sıklıkla deri prick testi ve RAST testiyle korele olmadığından dolayı oldukça nadir gözlenmektedir. Kanda yumurtaya karşı spesifik IgE' leri pozitif olanlarda yumurtasız diyet infantlarda faydalı olabilmektedir. Kesin IgE durumu bilinmeyen kişilerde bazı gıdaların eliminasyon diyeti ise faydalı bulunmamıştır. Atopik ekzemayı bazı gıdaların nonallerjik ve nonspesifik inflamasyonla tetikleyebileceği düşünülmesine karşın bu durum kesin olarak kanıtlanmamıştır. Gluten duyarlılığı laboratuvar olarak tespit edilemeyenlerde bile glutensiz diyet uygulama üzerine odaklanılabilmektedir. Bir provokatif küçük bir çalışmada atopik dermatitli erişkinlerde % 30 antigliadin antikorlar tespit edilirken, genel popülasyonda ise %6.5 oranında saptanmıştır. Çölyak hastası olan 1000 kişinin araştırıldığı çalışmada ise atopik dermatit riskinin bu hastalarda

3 kat arttığı gözlenmiştir. Ancak atopik dermatit veya allerjisi olan hastalara 1 yıl glutensiz diyet uygulandığında herhangi bir fayda gözlenmemiştir. Geniş prospektif çalışma ihtiyacı bulunmaktadır. Gıdayla atopik dermatit aktivasyonunu göstermek hastalığın gecikmiş yanıtı ve intrinsek değişkenlikler nedeniyle zordur. Araştırmalar gıda intoleransı üzerine yoğunlaşarak, en azından bazı gıdalara karşı nonimmünolojik ve nonspesifik immünolojik reaksiyonların bazı gıdalarla oluşabileceği üzerine tartışma yapılmaktadır. Açıkça bazı gıda kısıtlamalarının hastalarda fayda gösterdiği saptanmaktadır. Bununla birlikte obsesyon ve malnutrisyona yol açabilecek gıda kısıtlamaları yapılması da hastalıkta kötüleşmeye yol açabileceği akılda tutulmalıdır. Gıda allerjisi çocuklarda yaklaşık % 4-6 ve erişkinlerde % 3-4 oranında gözlenirken, atopik dermatitlilerde riski fazla olup % 15 oranında ortaya çıkabilmektedir. Ensık gıda allerjenleri arasında yumurta, süt, fıstık, soya, buğday, çam fıstığı, balık ve deniz kabuklularına karşı olup, sıklıkla orta ve şiddetli atopik dermatite eşlik edebilmektedir.

Atopik dermatitli bazı çocuklar belli gıdalarla ekzema aktivasyonu tanımlamaktadır. Atopik dermatit öyküsü olan hastalarda IgE duyarlanma riski de artıp, gıda allerjisi kliniği olmadan deri prick test ve spesifik IgE testlerinde yanlış pozitifliklere de yol açabilmektedir. Bu durumda gıda allerjisi ve atopik dermatit arası güçlü bir ilişki olmasına karşın, kesin tanısı güç konabilmektedir. Şiddetli atopik dermatitte gıda allerjisi patogenezi konusunda değişik teoriler bulunmaktadır. Temel teori gıdaya karşı immün bağımlı inflamatuvar reaksiyon allerjenlerle atopik dermatit aktivasyonuna neden olur. IgE atopik derideki karakteristik inflamasyona katkıda bulunabilir. Birçok hastada serum total ve spesifik IgE konsantrasyonları artmıştır. Fare çalışmalarında deride antijen spesifik IgE bağımlı bazofil, mast hücresi ve eozinofil aktivasyonu gösterilmiştir. Sampson ve arkının çalışmasında gıda hipersensitivitesinin çiftkör plasebo kontrollü gıda yüklemesinde sorumlu gıda allerjenlerinin uygulanması sonrası spontan bazofil histamin salınımının, baseline seviyeye göre yüksek oranda artışıyla gösterilebileceği bildirilmiştir. Sorumlu gıda allerjeni diyetten elimine edilince, spontan bazofil histamin salınım oranı azalıp atopik dermatit belirtilerinde düzelleme gözlenmiştir. Bazo-

fil bağımlı inflamasyon gıda allerjisi ve atopik dermatit kötüleşmesinde rol oynayabilir. Diğer çalışmalarda gıda allerjen spesifik T hücrelerinin gıda allerjisi ve atopik dermatit patogenezinde rolü olabileceği gösterilmiştir. Sistemik kontakt dermatitin gecikmiş, hücre bağımlı atopik dermatit formu olarak deri kontağıyla duyarlı olduğu maddenin sindirim yoluyla yeniden alınımıyla oluşan bir dermatit olabileceği düşünülmektedir. Gerçekte primer kutanöz maruziyet, primer oral maruziyetten Th2 hücre bağımlı aktivasyon için daha duyarlandırıcı olup, ileri yaşamda oral toleransı etkileyerek IgE bağımlı gıda allerjisi gelişime neden olabilir. Duyarlanınca çevresel gıda allerjeninin yeniden oral yolla alınımı deri belirtilerini arttırabilir. Atopik dermatitli çocukların derilerinde gıda spesifik T hücreleri bulunmuştur. Derided artmış gıda allerjen spesifik T hücrelerin, kan seviyeleriyle korele olarak atopik dermatit patogenezinde katıldığı düşünülmektedir. Filagrin deri matriks proteini olarak stratum korneumda keratin agregasyonunu sağlayıp epidermal homeostazda görev yapar ve orta veya şiddetli atopik dermatitlilerde % 50, hafif-orta atopik dermatitlilerde ise % 15 oranında mutasyonu bulunmaktadır. Mutasyonu olanlar atopik dermatit tedavisine iyi yanıt vermemekte olup, bu çocukların erken tedavi alıp daha agresif tedavi uygulanması gerekliliği düşünülmektedir. Benzer şekilde gıda allerjisi olan, özellikle atopik dermatiti kontrol edilebilen fıstık allerjili hastalarda da filagrin mutasyonları tanımlanmıştır. Bu mutasyon gıda duyarlılığı ve klinik belirtilerle ilişkisiz saptanmıştır. Özellikle yaşamın ilk 6 ayında şiddetli atopik dermatiti olanlarda fıstık allerjisi riski artar. Filagrin mutasyonu sonucu epidermal bariyer disfonksiyonuyla çevresel ve gıda allerjenleri maruziyeti artar ve erken duyarlanma meydana gelir. Düşük doz kutanöz gıda allerjeni maruziyeti sıklıkla ev yüzeyi, toz ve ellerle meydana gelebilmektedir. Allerjenlere tekrarlayan maruziyet immün yanıtla lokal inflamasyon ve deri bariyer defektiyle atopik dermatit belirtilerinde artışa neden olur (11).

Gıda Allerjisi Tanısı: Atopik dermatitlilerde gıda allerjisi tanısı detaylı hikâye, emzirme ve anne diyeti gibi diyet hikâyesi, prick test ve serum gıda spesifik IgE seviyesi gibi duyarlanma testleri yapıp klinik önemine göre değerlendirilir. 2010 yılında yayınla-

yan kılavuza göre gıda allerjisi “Aynı gıda verildiğinde tekrar oluşarak spesifik immun yanıtla sağlığı etkileyebilen reaksiyon” olarak tanımlanmıştır. Bu kılavuz, spesifik gıda alımında erken reaksiyon tanımlayan tüm çocukların gıda allerjisi açısından test edilmesini önermektedir. Gıda allerjisi atopik dermatitli çocuklarda sık gözlenmesine karşın, atopik dermatitli çocuklarda rutin tarama testi yapılması önerilmemektedir. Uzmanlar orta ve şiddetli atopik dermatitli 5 yaşından küçük çocukların süt, yumurta, fıstık, buğday ve soya allerjisi açısından taramasını özellikle topikal tedaviye rağmen dirençli atopik dermatiti varsa ve spesifik gıda alımından sonra erken reaksiyon tanımlıyorsa önermektedir. Çocuklarda % 90’dan fazla gıda allerjisi süt, yumurta, fıstık, buğday ve soya olarak saptandığı için bu açıdan gıda spesifik IgE ve prick test taraması yapılması önerilmektedir. Birçok hastada klinik belirtiler olmadan yüksek sıklıkta yanlış pozitif prick ve gıda spesifik IgE saptanabilir. Örneğin inek sütü allerjisi taranan bir çalışmada deri prick testi sensitivitesi 0.85 ve spesifitesi 0.75 olarak not edilerek, çoğu çalışmaya göre toplumda inek sütü allerjisi %5 olarak hesap edilirse 1000 kişide 50 bireyde gerçek allerji varken, bunlardan 0.85 oranlı sensitiviteyle 8 tanesinde yanlış negatif saptanabileceği düşünülebilir. Bu durumda 0.75 spesifite ile 238 yanlış pozitiflik gözlenebilir. Bundan dolayı gıda allerji testlerini atopik dermatitte yorumlamak güç olup, yanlış gıda allerjisi tanısına yol açabilir. Diğer yandan negatif sonuçlar da gıda allerjisi tanısını ekarte ettirmez. Altın standart ise çiftkör plasebo kontrollü gıda yüklemesidir ve yapılan bir çalışmada atopik çocuklarda % 40 oranında gıda allerjik reaksiyonu tespit edilebilmiştir. Gerçek gıda allerjisi tespit etmede hayli etkili olmasına karşın, kolay yapılamayan ve klinik pratiğe uygulanamayan bir testtir. Tipik olarak açık oral gıda yüklemesi ofislerde daha pratik olmasına karşın, acil durum setlerinin bulunması şarttır. Gıdaya karşı geç reaksiyonların testi daha az yapılmasına karşın, gıda alımından saatler sonra da belirtilerin olabileceği akılda tutulmalıdır. Gıda günlükleri de bazı olgularda atopik dermatiti etkileyen gıdayı tespit etmede kullanışlı olabilmesine karşın, ailelerin uygulaması sınırlıdır. Atopik dermatit gibi gıda allerjisi de yaşla geriler. Çoğu çocuk adolesan dönemle birlikte süt, yumurta, soya ve buğdayı to-

lere eder. Gıda eliminasyon diyeti uygulanan bir çalışmada rechallenge yapıldığında 1 yıl sonunda % 25 hastanın gıda hipersensitivitesi klinik belirtilerinde azalma ve 2 yıl sonra ise ilave % 11 hastada hipersensitivitede kaybolma gözlenmiştir. Diğer bir çalışmada atopik dermatit ve gıda allerjisi bulunanların yaklaşık yarısının 1-2 yıl sonra gıda yüklemesiyle oluşan klinik belirtilerinde kaybolma gözlenmiştir. Bu yüzden, son yıllarda şiddetli gıda ilişkili anafilaksi tanımlamıyorsa, hastalarda gıda eliminasyon diyetlerinin yanı sıra aralıklı olarak rechallenge yapılarak gıda hipersensitivitesi varlığı gözden geçirilmelidir. Bazı çalışmalarda gıda eliminasyon diyetinin 4 yıla kadar uygulanmasının atopik dermatitte düzelme sağladığı gösterilmesine karşın, potansiyel allerjenik gıdalardan kaçınmak rutin önerilmemektedir. Spesifik gıdalarla allerji tanımlayan hastaların allerji testinin yapılması, gerekirse diyetisyen gözetiminde büyüme takibiyle birlikte diyet verilmesi önerilmektedir.

Gebelik döneminde fıstık tüketiminin çocuklarda fıstık duyarlanma riskini arttırabileceği ileri sürülmüştür. Anneye gebelik ve emzirme döneminde eliminasyon diyeti verilmesi ise tartışmalı sonuçlar vermiştir. Anneler yumurta ve süt eliminasyonu yaptığında atopik dermatit ve gıda allerjisi riski çocuklarında erken yaşamda azalmasına karşın, 4 yaşında farklılık bulunmamıştır. Tersine gebelikte fıstık maruziyetinin çocukta fıstık allerjisi riskini azaltabildiği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise annenin gıda eliminasyon diyetinin çocuklarda ortalama gestasyonel ağırlık, doğum ağırlığını azaltıp, erken doğum riskini arttırdığı tespit edilmiştir. Uzmanlar bu yüzden gebelik ve emzirme döneminde atopik dermatit ve gıda allerjisini önlemek için diyet kısıtlaması yapılmasını önermemektedir. Allerjenik gıdaların 1-3 yaşlarına kadar başlanmasının geciktirilmesi önerilmesine karşın, atopik dermatit ve gıda allerjisinde uygulanmasının kesin kanıtı bulunmamaktadır. Fıstık gibi gıdaların erken alınmasının oral tolerans yayıp, yüksek atopik riskli çocuklarda gıda allerjisi gelişimini önleyebileceği düşünülmektedir. Şiddetli atopik ekzema veya yumurta allerjisi olan çocukların erken fıstık başlanması durumunda fıstık allerjisi riskinin erken kullanmayanlara göre azaldığı saptanmıştır. Erken fıstık yemek fıstık allerjisi kesin riskini % 11-25, nisbi riskini ise % 80 azaltabilmektedir.

Bununla birlikte erken gıda alımının atopik dermatit riskini nasıl etkilediği bilinmemektedir. Erken yaşta duyarlanma oral veya kutanöz yolla olabilir. İmmunoterapi spesifik antijenlerin verilmesiyle immun tolerans sağlanması olup, devamlı spesifik antijen maruziyetiyle desensitizasyon, IgE azalması ve allerjik belirtilerin azaldığına inanılmaktadır. İmmunoterapi oral, sublingual ve epikutanöz yolla verilebilir. Oral immunoterapi çalışmalarında fıstık, yumurta ve süt gibi gıdaların immunoterapisi ile çocukların desensitize edildiği saptanmıştır. Bununla birlikte gastrointestinal belirtiler gibi yan etkiler, standardizasyon eksikliği ve uzun zaman gerekliliği ile uygulama pratiği bulunmamaktadır. Nadiren oral immunoterapide şiddetli anafilaktik reaksiyonlar oluşabilmektedir. Oral immunoterapi ile kıyaslandığında çocuklarda desensitizasyon amaçlı sublingual ve epikutanöz immunoterapi daha güvenli olarak gözlenmektedir. Bununla birlikte bunlar oral immunoterapi gibi etkili değildir. Çevresel allerjenlerin kullanıldığı allerji immunoterapinin, plasebo ve farmakoterapiyle karşılaştırıldığında atopik dermatit şiddetini azalttığı üzerine bazı kanıtlar bulunmasına karşın, gıda ilişkili atopik dermatit atakları için henüz uygulama yapılmamıştır. Bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (12).

Atopi-yama testi: Gıda allerjileri atopinin en erken belirtisidir. Atopik ekzema infantların yaşamının ilk 2 yılında % 10 oranında ortaya çıkan ve temel nedeni çok sayıda gıdaya karşı allerji gelişimi olan bir tablodur. Atopik ekzema ve IgE ilişkili süt, yumurta ve fıstık allerjisi arası ilişki güçlü olup, gıda proteinleriyle ilişkili IgE duyarlılığı kanıtı olmayan hastaların 2/3'ünün gıdasal proteinlere karşı intoleransı geliştiği saptanmıştır. Son yıllarda protein yama testlerinin, deri prick testi veya spesifik antikor tespit edilemeyen hastalarda faydalı olduğu gösterilmiştir. Deri prick testleri ve spesifik antikor testlerine ilave olarak atopi yama testi yapılması eliminasyon diyeti ile deri ve gastrointestinal belirtilerinin geçirilmesine faydalı olabileceği düşünülmektedir (14).

Maternal diyet, anne sütü ile beslenme ve hidrolize mamalar: 2011 Cochrane derlemesinde 952 katılımcının olduğu 5 randomize kontrollü çalışmada gebelik, laktasyon veya her 2 dönemde antijenik etkisi olan gıdalardan kaçınmanın 18 aylık

infant dönemine kadar çocuklarda atopik dermatiti önlemede etkisiz olduğu gösterilmiştir. Ayrıca maternal antijenden gebelik döneminde sakınmanın ortalama doğum ve gestasyonel ağırlıklarda azalma yapıp, preterm doğum riskini arttırdığı saptanmıştır. Çapraz bir çalışmada 17 emziren kadında ise, antijenik kısıtlamanın infant atopik dermatit şiddetini anlamlı olmadan azalttığı gösterilmiştir. 2008 yılında Amerikan Pediatri Akademisi maternal ve infant beslenmesinin atopik dermatitte kanıt değeri özetlenmiştir. Akin ve Cochrane derlemesinde gebelik ve emzirme dönemi boyunca maternal beslenme kısıtlamasının, sonradan atopik dermatit gelişme riskini etkilemediği bildirilmiştir. Yüksek riskli 4 ay boyunca anne sütüyle beslenen infantların ise atopik dermatite karşı korunduğu saptanmıştır. Alman infant beslenme müdahalesini içeren 18 prospektif çalışmada ise inek sütüyle beslenen infantlara göre anne sütüyle beslenen yüksek riskli infantların atopik dermatit sıklığının anlamlı olarak düşük olduğu belirtilmiştir. Bu koruyucu etki hidrolize Formula kullanımında da saptanmıştır. Tersine genel popülasyondaki infantlarda ise anne sütünün atopik dermatit üzerine etkisi gösterilememiştir. Maternal diyet antijenler, plasental bariyeri geçip, anne sütüne de ulaşabildiğinden dolayı, güçlü aile hikâyesi ve önceki çocuğu atopik dermatit olan annelerde prenatal ve erken postnatal dönemde diyet müdahaleleri ile infantların atopik durumu önlenabilir veya tedavi edilebilir. Gebelik ve laktasyonda diyet kısıtlamaları değerlendirildiğinde çıkan sonuçlar tartışmalıdır. Hayli allerjik yumurta, inek sütü ve fıstık gibi gıdaların elimine edildiği çalışmalar planlanmıştır. Fıstık eliminasyonu önerilmemektedir, çünkü maternal fıstığın gebelikte tüketilmesi fıstık allerjine prenatal duyarlanmaya yol açabilmektedir. Bu durum 2011 Cochrane derlemesinde 4 çalışmada araştırılmış olup, yumurta ve inek sütünün gebelikte kısıtlamasının ilk 18 aylık yaşamda atopik dermatit sıklığını değiştirmediği saptanmıştır.

Diğer bir çalışmada sütsüz diyetin atopik dermatit sıklığını değiştirmediği bulunmuştur. Tersine küçük bir seri çift-kör çapraz çalışmada 17 anne sütüyle beslenen ve önceden atopik dermatitli çocuğa sahip annede süt ve yumurtadan kaçınmanın dermatit şiddetinde azalma sağlamadığı tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda diyet kısıtlamasının anne ve bebek

sağlığında yan etkiye yol açabileceği, daha düşük gestasyonel ağırlık, preterm doğum riskinde artış ve daha düşük doğum ağırlığına neden olabileceği ileri sürülmüştür. Anne sütüyle beslenmenin faydalı etkisi bilinmesine karşın, atopik dermatitte rolü tartışmalıdır. Çünkü ikisi arasındaki ilişkiye karışan birçok yan etmen vardır. Anneler arasındaki anne sütünün bileşiminin farklılığı infantlarda anne sütünün koruyucu etkinliğini de değiştirebilmektedir. Atopik annelerin sütleri atopik olmayanlara göre değişik konsantrasyonda yağ asitleri, sitokin, transforming büyüme faktörü-beta ve inek süt proteinine karşı IgA içermektedir. Birçok sosyal faktörler; bunlar arasında sosyoekonomik durum, ailesel atopi öyküsü, annenin sigara içmesi, anne sütü veya mamayla beslenme, anne sütüyle beslenmenin süresi, yalnızca anne sütü veya mamayla kombinasyon yapılması gibi durumlar etkileyebilir. 1936 yılında yapılan bir çalışmada infant ekzemasında anne sütüyle beslenmenin koruyucu etkide olduğu tespit edilmiştir. Başlangıç çalışmasından itibaren atopik dermatit ve anne sütüyle beslenme arasında tartışmalı çalışma sonuçları elde edilmiştir. 2001 meta-analizinde 18 prospektif kohort çalışması analiz edildiğinde 3 ay anne sütü beslenmesi ile inek sütü mama beslenmesi kıyaslanmıştır. Çalışma sonucunda özellikle atopi aile öyküsü olan infantlarda anne sütüyle sadece beslenmenin atopik dermatit riskini azalttığı, atopik birinci derece akrabaları olmayanlarda ise koruyucu etki sağlamadığı saptanmıştır. Bu bulgular Almanya İnfant Beslenme Müdahalesi çalışmasında da tespit edilip, 4 aylık anne sütüyle beslenmenin aile öyküsünden bağımsız atopik dermatite karşı koruyucu olduğu ileri sürülmüştür. Anne sütüyle beslenmenin optimal süresi ve uzunluğunun koruyucu etkinliği hala sorgulanmaktadır. Cochrane 2009 derlemesinde 2 plasebo-kontrollü çalışma ve 18 diğer çalışma incelendiğinde sadece 6 ay anne sütüyle beslenmenin, 3-4 ay anne sütüyle ve daha sonra karışık beslemeyle atopik dermatit gelişim riski açısından bir farklılığa yol açmadığı tespit edilmiştir. Bu derlemede bireysel çalışmalarda ise değişik gözlemler elde edilebildiği belirtilmiştir. Sadece 6 ay anne sütü ve 3 ay anne sütünü takiben sert gıda geçişinin yapıldığı en az 1 anne-babanın atopik dermatitli olduğu 135 infantlık Fin çalışmasında ise 6 ay anne sütüyle beslenen

grupta 1 yıl boyunca atopik dermatit gelişim sıklığının azaldığı, 5 yıl sonra ise bir fark gözlenmediği saptanmıştır. Anne sütüyle beslenmenin koruyucu etkisinin 3-4 yaşlara kadar sürebildiği belirtilmiştir.

Almanya İnfant Beslenme Müdahalesi çalışmasında anne sütünün koruyucu etkisinin 4 aylık anne sütü beslenmesiyle 3 yaşına kadar sürdüğü gözlenmiştir. En ay 4 ay anne sütüyle beslenmenin yapıldığı İsveç çalışmasında ise atopi öyküsü olan ailelerde 4 yaşına kadar atopiden koruyucu etkinin gözlemlendiği belirtilmiştir. Diğer araştırmalarda ise anne sütünün atopik dermatit üzerine negatif etkili olduğu gözlenmiştir. Gözlemsel Yeni Zelanda 550 infantlık çalışmasında ise anne sütüyle beslenen infantların 3.5 yaşına kadar beslenmeyenlere göre atopik dermatit riskinin arttığı belirtilmiştir. Atopik dermatit riski beslenme süresiyle pozitif ilişkili bulunmuştur. Bu ilişkiler “ters sebep” olarak yorumlanıp, atopik hastalık hikâyesi bilinen annelerin veya atopik dermatitli infantların anne sütüyle beslenme ihtimalinin ve beslenme süresinin hastalığı önlemek veya tedavi etmek amacıyla daha fazla olması durumuyla açıklanabilmektedir. Ters sebep, gözlemsel çalışmalarda anne sütüyle beslenen infantların daha yüksek prevalans ve insidanda atopik dermatit riskine sahip olmasıyla ilişkilidir. Anne sütünün randomizasyonunun yapıldığı araştırma çalışmalarında etik endişeler de olabilir. Çünkü anne sütüyle beslenme tüm annelere önerilmekle birlikte, randomizasyonsuz karıştırıcı barlar anne sütüyle atopik dermatit arasındaki gerçek ilişkiyi anlamamızı önler. Anne sütüyle beslenmenin atopik dermatiti önleyip, geciktirebileceği konusunda kesin bir sonuca varmak mümkün değildir. Çalışmalarda 3-4 ay anne sütüyle beslenmenin atopi hikâyesi olan ailelerde infantta atopik dermatit gelişimini önleyebileceği düşünülmektedir. Diyetler allerjenlerden fıstık, inek sütü proteinleri ve yumurtanın plasentadan geçip anne sütünde tespit edildiği ve mukozal immün sistemde etkileşime yol açabileceği düşünülmüştür. Maternal prenatal yumurta kısıtlayıcı diyetler infantlarda yumurta allerjisi sıklığını azalttığı deri prick testleriyle gösterilmiştir. Bu durum infantlarda atopik dermatit sıklığını azaltmaya neden olmamıştır. Pozitif deri prick test ölçümleri 18 aylıkken kaybolmuştur. İnek sütü kısıtlayıcı diyetler değerlendirildiğinde infantlarda atopik ekzema gelişimini önlemediği tespit

edilmiştir. 2006 derlemesinde 334 katılımcılı 4 randoimize kontrollü çalışma değerlendirildiğinde gebelikte inek sütü ve yumurta kısıtlamanın atopik dermatit gelişimini önlemede fayda göstermediği saptanmıştır. Kısıtlama diyetleri fetus gelişiminde az etkisi olabilmesine karşın zararlı olabilip, önemsiz oranda düşük doğum ağırlığına ve artmış preterm doğum riskine yol açabilmektedir. Çalışmalar 1 ve 2 yaşlara kadar uzatıldığında prenatal diyetin infantta atopik dermatit üzerine etkisinin azaldığı saptanmıştır. Maternal diyetin zayıf etkinliği ve intimali yan etkileri yüzünden atopik dermatit önlemek veya azaltmak amaçlı uygulaması önerilmemektedir. Benzer şekilde postnatal dönemde anne süt verirken yapılan kısıtlama diyetlerinde de fayda gözlenmemiştir. Bazı çalışmalarda anne sütü verenlerde yumurta, süt veya balık kısıtlama diyetlerinin infantlarda atopik dermatit sıklığında azalma sağladığı ileri sürülürken, diğer çalışmalarda böyle bir etkinlik tespit edilememiştir. Küçük çapraz bir çalışmada yumurta ve inek sütü kısıtlanmasında anne sütüyle beslenen infantlarda ekzema şiddetini anlamlı olmayacak şekilde azalttığı saptanmıştır. Prenatal dönemde olduğu gibi laktasyon dönemi boyunca da eliminasyon diyetleri atopik hastalık riskini etkilememektedir.

Anne sütüyle beslenme: İnfantil atopik ekzemada gebelik ve laktasyonda diyet manipülasyonunun faydası gösterilememesine karşın, anne sütüyle beslenmenin bazı popülasyonlarda atopik dermatiti önlemede etkili olduğu bildirilmiştir. Anne sütünün immunolojik aktivitesi iyi bilinmekte ve içerdiği antikorların yabancı proteinleri nötralize ettiği, infeksiyona karşı koruduğu, intestinal mikroflorayı kurmaya yardımcı olarak tolerans gelişimine yardımcı olduğu düşünülmektedir. Anne sütünün koruyucu etkisi ilk kez geniş bir çalışmada 1936 yılında gösterilmiştir. Birçok çalışmada anne sütü ve atopik dermatit önlenmesi arası ilişki bakılmıştır. 2001 yılında 18 prospektif çalışmanın metaanalizinde ilk 3 ay anne sütü ve inek sütü temelli mama alan çocuklar karşılaştırılmış ve sonuçta ilk 3 ay anne sütü alan ve birinci derecede akrabasında atopik dermatiti olanlarda koruyucu etkisi saptanmıştır. Bu fayda herediter faktörleri düşündürüp, yüksek riskli çocuklarla sınırlı tespit edildiğinden, genel popülasyona uyarlanamamış ve 1. derece akrabalarında atopi öyküsü olmayan çocuklarda ise tespit edilememiştir.

Bu bulgular sadece yüksek riskli popülasyonda saptanmasına karşın, anne sütüyle beslenmek çoğu atopik dermatitte önleyici etkide olmamaktadır. Alman İnfant Beslenme Müdahale Programı 4 ay boyunca anne sütüyle beslenmenin erken yaşamda atopik dermatit gelişimini inek sütü mamalara oranla daha fazla önlediği saptanmıştır. Anne sütünün faydaları bilinmesine karşın, optimal süresi tespit edilmeye çalışılmıştır. 2009 yılında 3618 infant yaşamın ilk 12 ayı takip edildiğinde, 6 ay veya 3-4 ay anne sütü beslenme arası anlamlı farklılık bulunmamıştır. Diğer bir prospektif kohort çalışmasında atopik anne-babası olan 135 sağlıklı Fin infant sadece 6 ay anne sütü veya 3. ayda sert gıdaya geçişle birlikte anne sütü karşılaştırıldığında, 1 yıl boyunca sadece anne sütü kullanmanın atopik dermatit sıklığını azalttığı, ancak 5 yıla kadar iki grup arası riskin eşit olduğu tespit edilmiştir. İsveç çalışması ise 4089 çocukta 4 ay anne sütüyle beslenmenin atopik dermatit riskini 4 yaşa kadar azalttığını göstermiştir. Bu çalışmalarla en az 3-4 ay anne sütüyle beslenmenin infantlarda atopik dermatit riskini azaltabileceği sonucuna varılabilir. Bazı çalışmalarda ise anne sütüyle beslenen infantlarda mama ile beslenenlere göre daha fazla atopik dermatit gelişimi gözlenmiştir. Yeni Zelanda'da 550 çocukta yapılan gözlemsel çalışmada ise anne sütüyle beslenen infantlarda 3.5 kat daha fazla atopik dermatit gözlendiği saptanmıştır. Üstelik bu riskin anne sütü beslenme süresinin artışıyla çoğaldığı da belirtilmiştir. Japonya'da 5600 adolesanı içeren çalışmada yaşamın ilk 3 ayı anne sütüyle beslenenlerde atopik dermatit prevalansının yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular gerçek olmayabilir. Gözlemsel bir kohort çalışmada ise 1314 infantta eğer anne-babadan biri atopik dermatitli ise anne sütüyle beslenme sıklığının fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma grubunda anne sütüyle her ay daha fazla beslenmenin atopik dermatit sıklığını daha da arttırabildiği belirtilmiştir. Diğer teori ise anne sütüyle atopik anne ve nonatopik anne arası farklılıktır. Örneğin insan sütü proteinine karşı spesifik IgE atopik infantların serumlarında gösterilmiştir. Bu durum anne sütüyle beslenme konusunda öneriye yol açabilir. Çünkü atopik anne sütünde farklı konsantrasyonlarda yağ asiti, sitokin ve TGF-beta düzeyleri gibi anahtar bileşikler saptanmaktadır. Bu çalışma sonuçlarıyla potansiyel atopik dermatit pro-

filaksisi olarak minimum 3-4 ay anne sütüyle besleme 1. derece aile öyküsünde atopik dermatit bulunan infatlara önerilmelidir (10).

Hidrolize mamalar: İnek sütü maması allerjisinin alta yatan atopik dermatit gibi allerjik hastalık belirtisi olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle anne sütüyle beslenmeyen infantlarda inek sütü maması olarak hidrolize mamaların kullanımı çalışılmıştır. Hidrolize mamalar daha küçük süt proteinleri içerip, inek sütü proteinlerine göre daha az allerjenik olduğu düşünülmektedir. Farklı protein içerikleri olup, kısmı veya yaygın hidrolizasyon derecesine bağlı whey veya kazein içerebilmektedir. Cochrane 2009 derlemesinde, 1237 infantı içeren 3 çalışma meta-analizinde yaygın hidrolize kazein mama kullananlarda infant ve çocukluk döneminde atopik dermatit riskinin belirgin azaldığı saptanmıştır. Bu çalışmaların çoğunda kısmi hidrolize whey proteini mama, yaygın hidrolize whey proteini mama, yaygın hidrolize kazein mama olarak 945 infantta atopi riski açısından karşılaştırma yapılmıştır. Bir yaşın sonunda atopik dermatit sıklığı yaygın hidrolize kazein mama içeren grupta belirgin düşme tespit edilmiştir. Çalışmaların 3 ve 6 yıllık takiplerinde bu bulgunun hala anlamlı olarak devam ettiği gözlenmiştir. Cochrane derlemesi tarafından desteklenmemesine karşın, son yeni bir meta-analizde atopik dermatitte inek sütü ile kısmi hidrolize whey proteini maması karşılaştırılmıştır. Analizde 18 çalışma sonucuna göre mama kullanan grupta atopik dermatit sıklığında 3 yaşa kadar azalma tespit edilmiştir. Hidrolize mamaların atopik dermatitte rolünü değerlendiren daha az çalışma yapılmıştır. Son çift-kör randomize kontrollü çalışmada kısmi hidrolize whey proteini orta veya hafif atopik dermatitli 113 infantta değerlendirilmiştir. Sonuçta atopik dermatit şiddeti ve atakları 12. haftada anlamlı olarak azalmıştır. Araştırmacılar yaygın hidrolize kazein protein mamaları, kısmi hidrolize whey proteini mamaların inek sütü allerjisinin önlenmesi ve tedavisinde atopik dermatitlilerde kullanılabilirliğini düşünmektedirler. Kötü tat ve kokusuna bağlı yaygın kazein hidrolize formülasyonlarının diğer formülasyonlara oranla red edilme ihtimali bulunmaktadır.

Bununla birlikte yaygın hidrolize mamalar inek sütü mamalarıyla karşılaştırıldığında etkinlik ve güvenlik

açısından 6 aylık döneme kadar infantlarda anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hidrolize mamaların insan sütüne karşı üstünlüğü üzerine herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Soya mamaları üzerine kesin bir çalışma olmadığından dolayı, infantlarda atopik dermatit önlenmesi üzerine kullanılabileceği henüz önerilmemektedir. İnek sütü allerjisi nedeniyle atopik dermatit önlenmesi için hidrolize mamalar geliştirilmiştir. Yaklaşık 100 çalışmada atopik dermatit üzerine hidrolize mamaların etkinliği araştırılmıştır. GINI çalışmasında infant diyetinde hidrolize mama kullanımı araştırıldığında, inek sütü alan infantlarla hidrolize mama alan grup arasında, yoğun hidrolize kazein ve kısmen hidrolize whey içeren hidrolize mama kullananlarda atopik dermatit sıklığının 1 yıl boyunca anlamlı azaldığı tespit edilmiştir. Gerçekten de 1 yaş infantlarda % 50 oranında inek sütü temelli mama kullananlarda atopik dermatit sıklığı fazla saptanmıştır. GINI doğum kohort çalışmasında ise hidrolize mamaların anne sütüne karşı bir üstünlüğü ise saptanmamıştır. Diğer 3 çalışmada ise kısmi hidrolize mama ve yoğun hidrolize mama arasında karşılaştırma yapıldığında 411 yüksek riskli infant arası fark tespit edilememiştir. Soya mamaları inek sütüyle karşılaştırıldığında daha az allerjenik olduğu düşünülmektedir. Soya maması ve inek sütü maması alan 283 infantın karşılaştırıldığı metaanalizde atopik dermatit riski açısından bir fark tespit edilememiştir. Atopik dermatit önlenmesi açısından soya maması önerme konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır. Aminoasit temelli mamalar konusunda atopik dermatitin önlenmesi açısından bir çalışma bulunmamaktadır. Hidrolize mamaların yüksek riskli infantlarda atopik dermatiti önlediği konusunda bazı kanıtlar olmasına karşın bu mamaların anne sütüne karşı bir üstünlüğü tespit edilememiştir. Yüksek maliyetli bazı hidrolize mamaların maliyet-fayda analizi konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (11).

Katı gıdalara geçişin geciktirilmesi: Literatürde katı gıdalara geçişin infantta atopik dermatit gelişme riski üzerindeki etkinliği konusunda anne sütüyle karşılaştırıldığında çok az yayın bulunmaktadır. Geleneksel olarak katı gıdalara geçişin geciktirilmesinin diyetler antijenik yükü azaltacağından dolayı allerjik hastalık riskini düşürdüğüne inanılmaktadır. Amerikan Akademi Pedyatrisleri katı gıdalara 4-6 aya

kadar, tam inek sütüne ise 12 aya kadar geçişi önermemektedir. Bu konuda literatürde tartışmalı sonuçlar bulunmaktadır. 12 aylık 257 preterm infantta yapılan bir çalışmada, 17 haftadan önce erken katı gıdaya geçiş ve en az 4 veya daha fazla farklı katı gıda kullanmanın deri prick testiyle doğrulanmadan klinik atopik dermatit riskini arttırdığı belirtilmiştir. Son longitudinal kohort çalışmada farklı sonuçlara rağmen klinik atopik dermatit riskinin artışı doğrulanmamıştır. İnfantlıktan 5.5 yaşa kadar 642 çocukta yapılan çalışmada katı gıdaya geçiş zamanının atopik dermatit prevalansını etkilemediği tespit edilmiştir. Gerçekte, araştırmacılar atopik dermatit riskinde yumurtanın erken yerine geç alınmasında hafifçe artış tespit etmişlerdir. Daha tartışmalı sonuçlar ise 2-4 yaşları arasında 1200' den fazla çocukta yapılan 1983 yılı çalışmasında elde edilmiş ve infantlık boyunca değişik sayıda gıda verilmesiyle atopik dermatit riskinde artış arası ilişki saptanıp, bu artışın 10 yıllık takip boyunca devam ettiği gösterilmiştir. Son prospektif çalışmada ise katı gıdaya geçiş 6 aya kadar geciktirilirse 1 yaşında atopik dermatit riski azalmasına karşın, önceki çalışmaların tersine bu azalma 5 yaşında kaybolmuştur. Katı gıdalara geçiş konusundaki literatürleri yorumlamak güçtür. Katı önerilerde bulunmak için veriler yetersiz olup, bununla birlikte bazı veriler ışığında bazı çocuklarda atopik dermatit profilaksisi için katı gıdaya geçişi ertelemek gerekir (12).

Erişkin ve çocuklarda diyet kısıtlaması: Özel diyetler atopik dermatitte yaygın çalışılmasına karşın, bu konuda yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte hastaların 1/5 kadarının herhangi bir doktora danışmadan eliminasyon diyeti veya özel sağlıklı gıda ürünleri kullandığı saptanmıştır. Hospitalize edilen atopik dermatitli hastaların %65' den fazlasının diyet gibi alternatif tedavileri denediği tespit edilmiştir. Bu durum konvansiyonel tedaviden fayda görmeyen şiddetli ve yaygın hastalarda daha çok gözlenmiştir. Diyet alışkanlığı araştırıldığında yaş ve cinsiyet karşılaştırmalı olarak atopik dermatitli erişkinlerde bir farklılık gözlenmemiştir. Az sayıda farklılıklar içinde atopik dermatitli erkeklerin, atopik olmayanlara oranla hafifçe daha fazla rafine şeker tükettiği saptanmıştır. Ancak şeker eliminasyonu atopik dermatitte düzelme sağlamamaktadır. Ayrıca atopik dermatitli erişkinlerde diyet alışkan-

lığın SCORAD indeksi olarak ekzema şiddetini etkilemediği gözlenmiştir. Diyetler ayarlamalar erişkinlerden çok çocuklarda yapılmasına karşın, bu konuda çok az fikir birliği oluşmuştur. Bir çapraz çalışmada yumurta ve süt eliminasyonunun kaşıntı ve uykuda düzelme sağladığı gözlenmiştir. Tersine 2. çapraz çalışmada ise eliminasyon diyetinin kaşıntıya etki etmediği ve topikal steroid kullanımını arttırdığı bulunmuştur. Diğer bir çalışmada yaygın eliminasyon diyeti alan şiddetli ve dirençli atopik dermatitlilerde 8 gıdanın sadece 5 tanesi kısıtlandığında kazein veya whey desteği uygulanmış olup, bu diyetle sıkı uymaya karşın atopik dermatit şiddetinde herhangi bir düzelme tespit edilememiştir. Üstelik yoğun diyet alan grubun yarısının çalışmayı tamamlayamadığı saptanmıştır. Çalışmadan çekilenlerin çoğunda uyum sorunu veya araya giren hastalıklar gözlemlendiği belirtilmiştir. Bir küçük çapraz çalışmada aminoasit temelli elemental diyet uygulanan çocuklarda 6 haftalık peryot sonunda atopik dermatit şiddetinde düzelme tespit edilememiştir. Erişkinlerde bulunan sonuçlar da benzerdir. Erken paralel kontrollü çalışmada 3 haftalık elemental diyetin atopik dermatit klinik şiddeti veya belirtilerini önlemediği saptanmıştır. Son bir sistematik derlemede ise eliminasyon diyetinin atopik dermatitte çok az fayda gösterdiği belirtilmiştir. Bununla birlikte bir durum istisna olup, yumurta eliminasyonunun çok özel durumlarda yapılması gerekliliği düşünülmüştür. Atopik dermatitli çocuklarda yumurta allerjisinden şüphe edilip RAST ile spesifik IgE pozitifliği saptanırsa 4 haftalık eliminasyon diyetiyle atopik dermatit şiddetinde belirgin düzelme gözlenmektedir. Özellikle çocuklarda tüm sağlıklı beslenme desteği de düşünülmelidir. Semptomatik atopik dermatitli hastalarda belirgin olarak diyetler süt ürünleri, balık, yumruta, domuz eti, portakal, elma ve kivi gibi meyvelerin, kırmızı ve yeşilbiber, fıstık ve fındık alımının kısıtlandığı gözlenmiştir. Bu beslenme eksikliklerinin çocuklarda büyüme ve gelişme geriliğine yol açabileceği, genç çocuk ve erişkinlerde çok sıkı diyetlerin önerilmemesi tavsiye edilmektedir. Şu anki literatür bilgileri çoğu atopik dermatitli çocukta diyet kısıtlamasının önerilmemesi gerekliliğini desteklemektedir. Klinik duruma göre özel diyetlerin kısıtlı olarak 4-8 hafta boyunca önerilmesi ve diyet etkinliğinin normal diyetle karşılaştırılması önerilmek-

tedir. Özellikle çocuklarda diyet kısıtlaması sıkı olduğunda diyetisyen eşliğinde takip önerilmektedir.

Sonuç: Atopik dermatit için vitamin D, EPO, BO, balık yağı, çinko, selenyum, vitamin E, pridoksin, kenevir yağı, ayçiçeği yağı ve dokosahekzaenoik asit takviyesinin faydası için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Kanıtlar infantlarda prebiyotik takviyesinin ve prenatalı takiben postnatal probiyotik takviyesinin atopik dermatit riskini azalttığını göstermektedir. Eliminasyon diyetleri sadece oral gıda takviyesi ile kanıtlanmış gıda allerjisi olan hastalarda uygundur. Maternal allerjenden kaçınma diyetleri gebelik ve laktasyon döneminde atopik dermatit gelişimini önlememektedir. Anne sütüyle 4 ay beslenme veya hidrolize mama şeklinde anne sütü takviyesi yüksek riskli infantlarda atopik dermatit gelişmesini önlemektedir. Normal riskli infantlarda ise anne sütü atopik dermatit riskini etkilememektedir. Atopik dermatit tedavisinde hasta ve aileleri için farklı bazı tedavi rejimlerini denemek gerekmektedir. Beslenme müdahaleleri hastalığın şiddetini etkileyebilmektedir. Prenatal dönemde maternal probiyotik kullanımı, anne sütüyle emzirme, inek sütü allerjisinde yaygın hidrolize kazein veya kısmi hidrolize whey mamaların kullanımı, katı gıdaya geçişin 4-6 aylarda olması atopik dermatitli infantlarda tedavi edici etkisi olabilmektedir. Testi yapılmış gıda allerjenlerin kısıtlanması, balık yağı takviyesi, vitaöin D ve E, probiyotikler ve prebiyotikler atopik durumun tedavisi ve önlenmesinde faydası olabilmemesine karşın, tam bir fayda/risk değerlendirmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Kanıt seviyelerine göre öneriler aşağıdaki tabloda belirtilmektedir. Gıda allerjisi ve atopik dermatit ilişkisi üzerine yayınlar azdır. Populasyon-temelli çalışmalarda atopik dermatitlilerde gıda alerji riskinin fazla olup, gıda allerjisi olan erişkinlerin %10 kadarında atopik dermatit bulunduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte bildirilen gıda hipersensitivitesi sıklıkla yüklenme testleriyle desteklenmemiştir. Çocuklardakinin tersine, erişkinlerde sıklıkla sorumlu allerjen gıdalar arasında havuç, kereviz ve fındık aeroallerjenlerle çapraz duyarlılık vererek erişkinlerde daha sık yer almaktadır. Orta ve şiddetli atopik dermatitli hastalarda süt, yumurta ve buğday allerjisi etkilenen bireylerde %5 oranında rastlanmaktadır. İlginç olarak huş ağacı poleni spesifik deri T hücreleri atopik dermatit ak-

tivasyon döneminde huş ağacı poleni ilişkili gıdaların alımında suçlanırken, kazein spesifik T hücre yanıtı ise atopik dermatitli bireylerin sistemik dolaşımında tespit edilmiştir. Bu durum atopik dermatitte moleküler seviyede gıdaların non-IgE bağımlı atağını açıklayabilmektedir. Bu çalışmalarda farklı allerjen panellerinin kullanılması, soru ve hasta kaynaklı bilgiler olması nedeniyle geçerlilikleri kesin bulunmamaktadır. Üstelik katılımcılar seçilen populasyonlarda yapılmıştır. Son yıllarda atopik dermatit ve gıda allerjisi arasında çocuklarda yoğun çalışma yapılmasına karşın, erişkinlerde de artmasına rağmen bu konuda kesin bir kaniya varılamamıştır. Gıda proteinlerine duyarlılığın hidrolize buğday içeren kozmetiklerin kullanımıyla artabileceği düşünülmektedir. Erişkinlerde gıda intoleransının artışının gıda katkıları, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve barsak mikrobiyom değişiklikleriyle ilişkili olarak deride sorunlara yol açabileceği düşünülmektedir. Atopik dermatit ve gıda allerjisi arası ilişki için yeni kohort çalışmaları yapılmalıdır (10).

Kanıt seviyeleri Journal of the Academy of Dermatology kılavuzu temelindedir. IA seviyesi metaanalizde randomize kontrollü çalışma kanıtlarının olması; IB seviyesi 1 ve daha fazla randomize kontrollü çalışma kanıtı olması; IIA seviyesi randomize olmayan 1 veya daha fazla kontrolü çalışma kanıtının olması; IIB seviyesi 1 veya daha fazla diğer tipte deneysel çalışma olması; III seviyesi deneysel olmayan tanımlayıcı karşılatırmalı, korelasyon ve vaka kontrol çalışmaları gibi kanıtların olması; IV seviyesi ise uzman komite bildirimleri veya fikirler veya diğer saygın yazarların klinik deneyimleri şeklinde kanıtların olmasıdır.

•**Kronik Ürtiker:** Ürtiker sık bir dermatolojik problem olup, tüm yaşam süresi boyunca yaklaşık % 20 sıklıkta geçirilebilmektedir. Geçici eritemli, çok şiddetli kaşıntılı, deriden kabarık lezyonlarla karakterizedir. Genellikle yaşamı tehdit etmemesine karşın, sıklıkla tedavisi güç olup, yaşam kalitesini kötü olarak etkileyebilmektedir. Ürtiker sınıflaması semptomatik atak süresi temelinde 6 haftadan uzun ise kronik, az ise akut ürtiker olarak tanımlanmaktadır. Patogenezi tam anlaşılmamış olup, tetikleyici faktörler olguların % 10-20 kadarında tespit edilebilmektedir. Kronik ürtikerli birçok hasta belirtilerinin

gıda intoleransı ile ilişkili olduğunu tanımlamaktadır. Buğday, diyet yağ ve alkol gibi gıdalar ürtikeryal lezyonların gelişiminde rol oynayabilir. Araştırmalarda birçok doğal veya yapay psödo-allergeninin non-IgE bağımlı mekanizma ile ürtikeri başlattığı veya arttırdığı gösterilmiştir. Probiyotikler, flavonoidler, vitamin C ve B12 gibi doğal tedavilerin faydalı olabileceği düşünülmektedir. Ürtikerde beslenme ve etkili diyet kontrolünün tedavide yeri olabileceği ileri sürülmektedir.

Anahtar noktalar: Müdahale çalışmalarında psödoallerjensiz diyet ve vitamin D takviyesinin kronik ürtikerli hastalarda faydalı olduğunu desteklemektedir. Düşük maliyet ve güvenlik profili nedeniyle psödoallerjensiz diyet, kronik ürtikerli bir kısım hastalarda önerilebilir. Vitamin D takviyesi önerilmeden önce uygun dozaj ve tedavi süresi randomize kontrollü çalışmaların varlığına rağmen tespit edilmelidir. Glutensiz diyet çölyak hastalığı bulunan kronik ürtikerlilerde önerilebilir. Ancak bu öneriyi destekleyen randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır (1,2).

Psödoallerjenler: Psödoallerjenler, yapay koruyucu, boya ve aromatik bileşikler içeren işlenmiş ve doğal gıdalarda bulunabilen, IgE-bağımlı allerjik hastalıkları taklit eden intolerans ve hipersensitivite reaksiyonlarını indüklemeye potansiyeline sahip bileşiklerdir. Psödoallerjenler geleneksel allerjilerden farklı olup, sıklıkla bunlara karşı IgE üretimi olmayıp, deri prick testi sıklıkla negatif bulunmaktadır ve bu ajanlara maruziyetle pozitif klinik belirtiler her zaman ortaya çıkmamaktadır. Genel olarak psödoallerjenlerin universal varlığı kabul edilmeyip, bazı tartışmalarla birlikte kronik ürtikerli bir kısım hastalarda hastalığı uyarabileceği ve arttırabileceği düşünülmektedir. Psödoallerjen-ilişkili ürtiker gastroduodenal permeabilite artışı veya histamin metabolizması değişikliğiyle ilişkili olabilir. Üç adet çift-kör plasebo kontrollü çalışmada psödoallerjensiz diyetin kronik ürtikerli küçük bir hasta grubunda standart tedavilere yanıt vermemelerine karşı düzelme saptanmıştır. Tersine, son kronik idyopatik ürtikerli 100 hastalık çalışmada gıda ve ilaç katkı maddelerine karşı duyarlılık %1 hastadan daha az saptanarak, kronik ürtikerli hastaların büyük kısmının psödoallerjensiz diyet önerilmesini kısıtlamıştır.

Bir çalışmada psödoallerjen eliminasyon diyetlerinin ilaç ihtiyacını azalttığı ve yaşam kalitesini düzelttiği gösterilmiştir. Ayrıca psödoallerjen eliminasyon diyetinin idrar LT-B4 seviyesinde belirgin azalma sağladığı ve antiinflamatuvar etkinliği yansıttığı saptanmıştır. Eğer psödoallerjensiz diyet klinik düzelme sağlıyorsa, hastalar psödoallerjenden zengin süper yemeklere maruz bırakılır. Eğer pozitif reaksiyon olursa, çiftkör plasebo kontrollü bireysel gıda çalışması şeklinde spesifik tetikleyici izole edilebilir. Psödo-allergen terimi IgE bağımlı olmadan nonimmünolojik yolla histamin salınımı veya kutanöz mast hücre degranülasyonuna neden olan maddeleri gösterir.

Kronik ürtikerli hastaların % 1-3 kadarının psödoallerjik reaksiyon gösterdiği tespit edilmiştir. Psödoallerjenler arasında yapay koruyucu ve tatlandırıcılar, doğal domatez ve bitkilerdeki bazı aromatik bileşikler, fenolik maddeler arasında yer alan salisilik asit, p-hidroksi benzoik asit, anetol, etil vanilin, sirton yağı ve oranj yağı yer alır. Çalışmalar psödoallerjensiz diyetin ürtiker şiddetini azalttığını göstermiştir. İyi bilinen bir çalışmada, kronik ürtikeri indüklediği düşünülen hastalarda düşük psödo-allergen içeren diyet önerilip, yüksek koruyucu ve psödoallerjen içeren bazı gıdalardan, yağlardan, günlük süt ürünlerinden, sebzelerden (enginar, bezelye, mantar, ravent, domatez, zeytin, tatlı biber) ve meyvelerden kaçınma tavsiye edilmiştir. Bu sıkı diyet rejimi, uyma güçlükleri nedeniyle çoğu hasta tarafından tamamlanamamıştır. Uyumlu 161 hastanın, 126 tanesinde en az 3 ay boyunca subjektif düzelme gözlenmiştir. Diğer bir çalışmada ise psödoallerjensiz diyet rejimi alan hastaların % 74'ünde düzelme bulunmuştur. Genel kısıtlama periyodu sonrası, hastalar daha seçici psödoallerjen rejimi uygulayıp, diyetlerine tek tek farklı gıda eklediklerinde ürtiker provokasyonu gözlenmemiştir. Ürtikeri tetikleyen spesifik psödoallerjen hastaya göre farklı olduğundan, belirtilerin günlük veya oral gıda yükleme testi ile tetikleyici ajanın tespiti önemli olmaktadır. İlginç olarak, diyet kısıtlamasından birkaç ay sonra, birçok hasta normal diyete dönünce ürtiker aktivasyonu göstermemiştir. Medikasyonun tersine, psödoallerjensiz diyet ürtiker belirtilerini baskılamadan çok tedavi edici olmaktadır. Psödoallerji gelişiminde patofizyolojide bozulmuş gastrointestinal bariyer fonksiyonunda

şüphelenilmektedir. 2004 yılındaki çalışmada psödoallerjiyle gastroduodenal permabilitenin ilişkili olduğu saptanmıştır. Önerilen bir mekanizma ise artmış ince barsak permeabilitesine diamin oksidaz aktivitesinin neden olduğu, normalde bu enzimin histamin, metil histamin ve diaminini degrade ettiği, bunun sonucunda ise histamin ve biyolojik aminlerin arttığı ileri sürülmektedir. Bunun ışığında gastroduodenal permabilitede değişiklikleri test etmek, psödoallerjiden fakir diyeti uygulamada yol gösterici olabilir. (Tablo 7)

Alternatif olarak glutamin, esansiyel aminoasit olarak, enterositlerin majör yakıtı olup, inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda intestinal bariyerde düzenleme sağlayabilmektedir. Crohn hastalarında 0.5 g/kg/gün glutamin takviyesinin 2 ay boyunca uygulanmasında intestinal morfolojide düzelme ve permeabilitede azalma sağladığı gösterilmiştir. Bu tedavi psödoallerjen-ilişkili ürtikerde de faydalı olabilir. Gluten duyarlılığı veya WDEIA (Wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis=Buğday bağımlı ekzersizle uyarılan anafilaksi) tablolarında glutaminin hastalığı kötüleştirilebileceği akılda tutulmalıdır (15).

Yapay psödo-allerjenler: Değişik yapay psödo-allerjenler tespit edilmiş olup, bunlar arasında katkı maddeleri ve boyalar olarak tartrazin, sodyum benzoat, bütile hidroksi toluen (BHT), gün batımı sarısı FCF, gıda boyası Kırmızı 17, Amaranth, Ponceau 4R, eritrosin, parlak mavi FCF, ayrıca katkı maddelerinden monosodyum glutamat ve sakkarin gibi tatlandırıcılar bulunmaktadır. Hem humoral hem de hücrel immun yanıt ürtikeryal lezyonlar oluşturabilir. Yapay katkı maddelerinin etkilenen çocuklarda

kronik ürtiker gelişiminde önemli rol oynadığı, erişkinlerin ise doğal psödo-allerjenlere daha çok duyarlılık gösterdiği düşünülmektedir.

Doğal psödo-allerjenler: Yapay psödoallerjenlere çok yoğun dikkat gösterilmesine karşın, doğal psödoallerjenlerin ürtiker yapabilmesinin üzerine dikkat çekilmesi gerekmektedir. Doğal gıda boyaları arasında annatto ekstraları, salisilatlar ve aromatik bileşikler yer alıp bazı meyve, sebze ve baharat türlerinde yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Yapay psödoallerjenlerin tersine, psödoallerjenler doğal miktarlarda olduğundan dolayı her bir meyve veya sebzenin tipi, yaşı ve yetiştiği bölgeye göre değişiklikler göstermektedir. 1978 yılında doğal gıda renklerinin sentetik boyalar kadar sık hipersensitivite reaksiyonlarına neden olabileceği gösterilmiştir. Araştırmacılar benzer oranlarda hipersensitivitenin sentetik boya gibi yağlarda kullanılan gıda boyası annatto ekstresi ile ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Sonraki araştırmalarda olgunlaşmamış domatez, beyaz şarap ve bitkilerde yeni psödoallerjenler tespit edilip, bu bitkilerdeki aromatik bileşiklerin ürtiker belirtilerinden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Son gıda yükleme çalışmasında yazarlar doğal psödoallerjenler olarak fenolik bileşiklerden p-hidroksi benzoik asit, kumarik asit, salisilik asit, doğal tat vericiler ve eteral yağların ürtikeryal belirtileri hastaların önemli bir kısmında aktive edebileceğini göstermişlerdir. Doğal psödoallerjenlere maruziyetin ürtiker tedavisinde uygulanması güç olup, bu bileşikler içermeyen gıdalardan uzak kalmak oldukça zordur. Doğal psödoallerjen tespit testi sonrası duyarlı hastalara buna göre diyet rejimi vermek mantıklıdır. Tam eliminasyon imkansız olsa da bazı

Tablo 7. Diet ve kronik ürtiker: Psödoallerjensiz diyetle izin verilen ve yasaklanan gıdalar

Gıda tipi	İzin verilen	Yasaklanan
Ekmek ve diğer karbonhidratlar	Katkı maddesi olmayan ekmekler, irmik, darı irmiği, patates (kızmış olmayan), pirinç, makarnalık buğday, yumurtasız buğday noodle ve pirinç waffle	Diğerleri
Yağlar	Tereyağı ve bitkisel yağlar	Diğerleri
Süt ürünleri	Taze süt, taze krema, kaymak yağı, doğal yoğurt, krem peynir	Diğerleri
Et ve deniz ürünleri	Taze et, taze baharatsız kıyma eti, ev yapımı soğuk et	Tüm işlenmiş etler, yumurta, balık ve deniz kabukluları
Sebzeler	Tüm diğerleri	Enginar, bezelye, mantar, ravent, ıspanak, domatez sosu, zeytin ve biber
Meyveler	Hiçbiri	Tüm meyveler, kurutulmuş ve diğer meyve ürünleri dâhil
Baharatlar	Tuz, şeker, Frenk soğanı ve soğan	Sarımsak ve diğer baharat ve bitkiler
Tatlılar	Hiçbiri	Tüm tatlılar, yapay tatlandırıcılar dâhil
İçecekler	Süt, mineral su, kahve ve siyah çay	Diğer tüm içecekler, bitkisel çay ve alkol dâhil2

doğal psödoallerjenlerin tüketimini azaltmak ürtiker belirtilerini azaltmaya yardımcı olabilmektedir. Gıdaların yan etkileri arasında ürtiker sık gözlenmektedir. Akut ürtikerde %63 hastada gıdalar tetikleyici faktör olmasına karşın, prospektif çalışmalarda bu tespit edilememiştir. Erişkinlerde tip 1 allerjik reaksiyon oranı % 1'in altında iken, çocuklarda bu oran yüksektir. Kronik ürtikerde tip 1 allerji az bir oranda rol oynamaktadır. Benzer şekil fiziksel ürtiker için de geçerlidir. Psödoallerjik reaksiyonların rolü tüm ürtiker tiplerinde araştırılmış, ancak fiziksel ürtikerde çok rol oynamadığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte akut ürtikerde psödoallerjik reaksiyonlar nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar % 9 oranında sorumlu olabilir ve düşük psödoallerjen diyet bazı çalışmalarda % 55'ten fazla hastada faydalı olabilmektedir. Çiftkör plasebo kontrollü yükleme testlerinde yapay gıda boyalarının sadece suçlanmadığı, oluşan reaksiyonların çoğunda psödoallerjen içeren gıdayla tetiklendiği gösterilmiştir (16,17) (Tablo 8)

Buğday ve Gluten: Bazı ürtikerli olgular immünbağımlı olduğu için, kronik ürtiker ve çölyak hastalığı arasındaki ilişki sürpriz değildir. Kronik ürtiker çölyak hastalığının deri belirtilerinden olabilir. Alternatif olarak, çölyak hastalığında mukozal permeabilite artışı antijen pasajını kolaylaştırıp ürtiker belirtilerini uyarabilir. Ayrıca çölyak hastalığındaki inflamatuvar yanıt oluşumu, uygunsuz mast hücrelerini aktive eden anti-IgE reseptör antikoru üretimini tetikleyebilir ki bu patojenik mekanizma kronik ürtikerlilerin % 35-40'ında saptanmaktadır. İlave olarak 3 olgu bildirisi ve 1 küçük vaka kontrol çalışmasında glutensiz diyetle düzelme gösteren çölyak hastalıklı ürtiker varlığı bildirilmiştir. Buğday gıda allerjisi sıklığı son 10 yılda çocuk ve erişkinlerde artmıştır. Bununla birlikte çocuk ve erişkinlerin klinik belirtileri farklılıklar gösterir. Atopik dermatit çocuklarda sık gözlenmesine karşın, kronik ürtiker

ve buğday bağımlı ekzersizle uyarılan anafilaksi (WDEIA) erişkinlerde siktir. WDEIA, gıda bağımlı ekzersizle uyarılan anafilaksilerin (FDEIA) büyük kısmını oluşturup, egzersiz önesi spesifik gıda alındığında anafilaksiyle sonuçlanır. FDEIA belirtileri arasında kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem, dispne, hipotansiyon ve şok gözlenip, klasik IgE bağımlı anafilaksilerden klinik olarak ayırlanamamaktadır. FDEIA hastalar sorumlu gıdaya karşı IgE antikoları içermesine karşın, sadece gıda alımını kesmek belirtileri geriletmede yeterli olamayabilmektedir. Sık tetikleyiciler arasında kereviz, kabuklu deniz hayvanları, fıstık, fındık ve ceviz gibi kabuklu kuruyemişler ve domatez yer alır. Bununla birlikte en sık neden buğdaydır. Buğdayın suda erir içeriği gliadin, glutamin rezidülerinden zengin olarak intestinal enzimlerden doku transglutaminazı (tTG) tarafından işlenir. tTg, WDEIA gelişiminde de suçlanmaktadır. Normal fizyolojik koşullarda tTG latent intrasellüler enzim olarak bulunur. İnflamasyon ve oksidatif stres periyodu boyunca tTG değişik hücrelerde aktive olarak, intestinal bariyerin devamı için önemli glutamin rezidüleriyle çapraz bağlanma yapar. Fizyolojik stresör olarak egzersiz tTG'ın potent aktivatörü olabilir. Ayrıca, egzersiz intestinal allerjenlerin emilimini artırıp, otonom sinir sistemin anormal yanıt vermesini uyarabilir veya IgE bağımlı mast hücre degranülasyonunu azaltma kapasitesini düşürebilir. WDEIA hastalarında, tTG-ilişkili çapraz bağlanma gliadin peptitlerin emilimi ve IgE bağlama kapasitesini arttırabilir. Egzersiz olmadan buğdayla beraber aspirin alımının da WDEIA'yı tetikleyebileceği bildirilmiştir. Aspirin ilişkili gastrointestinal mukozadaki hücresel hasar da tTG aktivasyonuna, gastrointestinal permeabilite artışına, mast hücre ve bazofillerden allerjenle uyarılmış histamin salınımına yol açabilir (16,18).

Vitamin D: Etkilenmemiş kontrollerle karşılaştırıldığında kronik ürtikerli hastalarda vitamin D sevi-

Tablo 8. Diyet ve kronik ürtiker: Önerilen etki mekanizması ve kanıt seviyesine göre insan çalışmaları

Diyeter modifikasyon	Önerilen etki mekanizması	İnsan randomize kontrollü çalışmaları (Var/Yok) ve kanıt seviyesi
Psödoallerjensiz diyet	İlaç ihtiyacını azaltma yaşam kalitesinde düzelme ve antiinflamatuvar etki	Evet IB
Glutensiz Diet	Antiinflamatuvar anti-IgE reseptör antikoru üretiminde azalma	Hayır III
Vitamin D takviyesi	Kronik ürtikerli bazı hastalarda vitamin D eksikliğini düzeltir	Evet IB1

yeleri belirgin düşük saptanmıştır. Retrospektif olgu serilerinde katılımcıların % 90'ında 32 ng/dl seviyesinin altında azalmış vitamin D seviyeleri tespit edilip, 50000 IU/hafta 8-12 hafta boyunca vitamin D takviyesi kullanıldığında % 70 hastada klinik düzelme gözlenmiştir. Benzer düzelmeler vitamin D eksikliği olan kronik ürtikerlilerde 2 ay boyunca 2000 IU/gün vitamin D takviyesinde de bulunmuştur. Sonuçta randomize kontrollü çalışmalarda bazal vitamin D seviyelerine göre 4000 IU/gün gibi yüksek vitamin D takviyeleri kronik ürtikerde düzelme sağlayabilmektedir (15).

Yağlar: Araştırmalarda aspirinle uyarılmış ürtiker hastalarında kanda araşidonik asit seviyelerinde, yaş uygun kontrol grubuna göre aspirin alımında sonra yükselme olduğu gösterilmiştir. Araşidonik asit, n-6 yağ asiti olarak kaşıntılı birçok dermatozda güçlü bir medyatör olan LT-B4 gibi proinflamatuvar lökotrienlerin artışına yol açmaktadır. Benzer şekilde 2008 yılında kronik idyopatik ürtikeri olmayan aspirinle ilişkili 3 olguda 10 gram n-3-zengin balık yağının oral takviyesinden sonra ürtiker ve astım ataklarında tamamen gerileme bildirilmiştir. Üç olgunun ikisi programı tolere etmiş, dozda düşmeden sonra belirtilerde yenileme gözlenmemiştir (14).

Alkol: Alkollü içeceklerin bazı hipersensitivite reaksiyonlarından, özellikle Moğollarda gözlenen "flushing sendromu" veya artmış asetaldehit seviyesiyle disülfiramla indüklenen, astım atakları, egzersizle uyarılan anafilaksi, ürtiker ve anjiyoödeme yol açtığı bilinmektedir. Ürtiker nadir reaksiyon olmasına karşın, bazı teoriler oluş mekanizmasında düşünülmektedir. Bunlar arasında prostoglandin metabolizmasında değişiklikler, asetaldehit –ilişkili haptan oluşumu, IgE salınımı ve non-IgE bağımlı histamin salınımıyla giden anafilaktoid reaksiyon yer almaktadır. Etanol metaboliti olarak, asetik asitin alkol alımından sonra rekürren ürtikere neden olduğu pozitif prick testi saptanan bir hastada gösterilmiştir. Total serum IgE seviyeleri alkol tüketiminde artmaktadır. Ayrıca düzenli alkol tüketenlerde toz, mite, çimen, polen ve gıda alerji duyarlılığının arttığı gözlenmiştir (15).

Bakteriyel çoğalma: Bakteriyel çoğalma ürtiker patogeneğinde düşünülmektedir. Helikobakteri piylori kolonizasyonu en dikkat çekendir. Helikobakteri

infeksiyonu immunolojik uyarıyla vazoaaktif medyatörlerin alınımı, vasküler permeabilite artışı ile besinsel allerjenlerin daha fazla maruz kalınmasına yol açarak ürtiker gelişimine neden olabilir. Gerçekte, duodenal ülserle ilişkili Helikobakter piylorili hastaların kontrollere göre daha fazla allerjik belirti gösterdiği tespit edilmiştir. Ürtiker ve Helikobakter piylori enfeksiyonu birlikteliği, bakteri spesifik IgE, IgG ve IgA oluşumuna neden olarak ürtikerin gelişim ve persistan olmasına yol açabilir. Birçok küçük çalışmada kronik ürtikerde Helikobakter piylori eradikasyonu uygulanmasına karşın, tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı hasta gruplarında Helikobakter piylori enfeksiyonu eradikasyonundan sonra patojenik antikor üretiminin devam edebileceği gösterilmiştir. Değişik sonuçların olmasının açıklaması, Helikobakter piylori tedavisini takiben ürtiker gelişen çalışmaların bulunması da açıklamaktadır. Kronik ürtikerde Helikobakter piylori tedavisinin etkinliği açık olmamasına karşın, 2 durumun ilişkili olabileceği de akılda tutulmalıdır. Helikobakter piylori testinin ürtikeri olan hastalarda yapılması, eğer pozitif sonuç bulunursa da tedavi edilmesi önerilebilir. Yersinya enterokolitikanın, diğer bir bakteri olarak, intestinal mukoza permeabilitesini arttırdığı gösterilmiştir. Yersinya enfeksiyonları kronik ürtikerde diğer bir tetikleyici olabilir. Ancak bu konunun yeni çalışmalarla araştırılması şarttır (16).

Probiyotikler: İntestinal mikrobiyota, özellikle mukozal bariyer ve immun sistemin immatür olduğu erken yaşlarda, gıda allerjisi ve gıda allerjisi-ilişkili ürtikerde önemli rol oynamaktadır. Probiyotikler, infantlarda verildiğinde, gıda duyarlılığı ve allerjilerini önleyip ürtiker gelişimini durdurabileceği düşünülmektedir (13).

Doğal Tedaviler: Isırganotunun tüyleri, temas sonrası yangıyla giden ürtikere neden olduğu bilinmesine karşın, ısırganotu yapraklarından yapılam çayın ürtiker gibi birçok inflamatuvar durumda iyi geldiği bilinmektedir. Kuersetin gibi flavonoidlerin, in vitro mast hücrelerinde histamin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Kuersetin 500 mg/günde 3 kez alındığında belirtileri azaltabilmektedir. Diğer flavonoidlerden luteolin allerjik sitokinler olarak IL-4 ve IL-13 salınımını azaltabilmektedir. Zerdeçal ve pikenogenol, diğer flavonoid aile üyesi olarak sırasıyla

500 mgx3 ve 300 mg/gün dozlarında ürtiker belirtilerini azaltabilmektedir. Vitamin C tarihsel olarak yararlı olup, 1000 mgx3/gün dozlarda faydalı olabilmektedir. Kronik ürtikerli hastaların 1/3 kadarında vitamin B 12 eksikliği bulunmaktadır. Helikobakteri piylori infeksiyonu ile korelasyon bulunmamasına karşın bazı kronik ürtikerli olgularda otoimmün mekanizmayı düşündüren anti-tiroid ve anti-paryetal antikolar saptanmaktadır. Topikal olarak yoğurt, kuşotu ve nanenin ürtikerle ilişkili belirtileri yatıştırdığı bilinmektedir. Stres azaltımı kaşıntıyı gidermede diğer bir mekanizma olup, kortikotropin salgılatıcı hormonun mast hücre degranülasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (15).

Histamin intoleransı: Histamin birikimi veya histamin degradasyon kapasitesinde bozulma sonucunda histamin intoleransı gelişebilmektedir. Histamin biyojenik amin olarak değişik oranlarda birçok gıdada bulunabilmektedir. Sağlıklı bireylerde diyetle histamin hızlıca amin oksidazlarla detoksifiye edilirken, düşük amin oksidazlı kişilerde histamin toksisitesi artmaktadır. Diamin oksidaz histamin metabolizmasında temel enzimdir. Diamin oksidazın sekretuar protein fonksiyonunda mediyatör salınımından sonra ekstraselüler histaminin toplanmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Tersine histamin N-metil transferaz, diğer histamin inaktive eden önemli enzim olarak sitozolik protein şeklinde sadece histamini intrasellüler hücre aralığında çevirebilir. Azalmış diamin oksidaz aktivitesi gibi bozulmuş histamin degradasyonu ile histamin fazlalığı ve birçok allerjik reaksiyonu taklit eden değişik belirtiler ortaya çıkar. Histaminden zengin gıdalar, ilaç ve alkol alımı ile histamin salınımı veya diamin oksidaz blokajı sonucu diyare, baş ağrısı, rinokonjunktival belirtiler, astım, hipotansiyon, aritmi, kaşıntı, flushing ve ürtiker gibi diğer histamin intoleransı belirtileri oluşur. Belirtiler histamin-siz diyet veya antihistaminlerle azalabilmektedir. Bununla birlikte belirtilerin farklı şekilde oluşabilmesi nedeniyle histamin intoleransının sıklığı tahmin edilememektedir. Bundan dolayı çift kör plasebo kontrollü yeni provokasyon çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır. Bu belirtilere sahip ve benzer gıdalarla tetiklenen hastalarda, allerji tanısı ve intestinal hastalık yoksa ayırıcı tanıda histamin intoleransı düşünülebilir (18).

Sonuç: Müdahale çalışmalarında psödoallerjensiz diyet ve vitamin D takviyesinin faydası gösterilmiştir. Düşük maliyet ve yan etkisiz olduğundan dolayı kronik ürtikerde önerilebilir. Vitamin D takviyesi için uygun dozaj ve süre konusunda ek randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuçta glutensiz diyet çölyak hastalığı bulunan ve pozitif antikoları saptanan hastalarda önerilebilirken, bununla ilgili destekleyici randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Kronik ürtikerli hastaların yaklaşık yarısı belirtileri için tıbbi tedavi almak istemektedir. Kronik ürtikerin geleneksel takip ve tedavisi şeklinde, çoğunlukla ilaç maliyeti olarak yılda 2000 Amerikan Dolarının üzerinde maliyete ulaşmaktadır. Diyet değişikliği olarak glutensiz diyet; alkol tüketiminde azaltma; salisilatların eliminasyonu; ve yapay tatlandırıcılar, gıda boyaları, turuncgil yağı, aromatik ve fenolik bileşiklerden uzaklaşma maliyetsiz ve hastayı motive eden tedavilerdir. Diğer düşünülmesi gerekenler ise gıda günlüğü tutma, Helikobakter piylori testi yapılması, intestinal immün sistemine besinsel destek veren glutamin, probiyotik ve vitamin B12 takviyesi ve mast hücre degranülasyonu ve belirtilerini azaltan ısırganotu çayı, vitamin C, flavonoid, yoğurt ve kuşotunun lokal kullanımınıdır. Gıdalarla ürtiker tetiklenmesi sık gözlenmektedir. Akut ürtikerde gıdalar % 63 kadar başlatan faktör olabilir. Hem allerjik hem de psödoallerjik reaksiyonlar değişik ürtiker formlarında tetikleyici olabilir. Erişkinlerde tip 1 allerjik reaksiyon sıklığı % 1' in altında iken, çocuklarda biraz daha yüksek olabilmektedir. Akut ürtikerli olguların yaklaşık % 9 kadarında nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar psödoallerjik reaksiyon nedeni olup, psödoallerjenden fakir diyet faydalı olabilmektedir. Tip 1 allerjik reaksiyonlar kronik ürtiker gelişiminde çok nadir ortaya çıkabilmektedir. Kronik ürtikerin en sık tip 1 allerji gözlenen alt grubu ise ürtikeri intermittan ataklarla geçiren ve gıda alımından birkaç saat sonra tetiklenen formudur. Tersine, kronik spontan ürtikerli günlük kabaran hastalarda tip 1 allerji sorumlu tutulmamaktadır. Bu hastalarda gıda ve gıda katkı maddelerine karşı psödoallerjik reaksiyonlar infeksiyöz veya otoimmün etyolojiye göre daha fazla sorumlu tutulmaktadır. Psödoallerjik reaksiyonlarla ilgili çalışma yapmak güçtür, çünkü mekanizması tam açıklanamamış ve oral provokasyon

tek geçerli test metodu olarak bulunmaktadır. Mast hücre aktivasyonu sonucu histamin salınımı patogeneze düşünülür. Deri testleri negatif olup, sepsifik IgE antikorlarının patojenik rolü bulunmamaktadır. Tanı güç olup, psödoallerji sadece oral provokasyon testleriyle kanıtlanabilmektedir. Psödoallerjik ürtikeryal reaksiyonlar aspirin gibi nonsteroidal ajanlar, doğal veya salisilat, benzoat ve tartrazin gibi gıda katkı maddeleri gibi geniş spektrumlu ajanlara karşı bildirilmiştir. Son bir çalışmada domatez, beyaz şarap ve değişik bitkilerde olan aromatik uçucu gıda maddelerinin kronik ürtikerde psödoallerjik reaksiyonlara yol açabileceği saptanmıştır (1,2).

Allerjik Kontakt Dermatit

Sistemik kontakt dermatit inflamatuvar bir deri hastalığı olup, kontakt allerjisi olan kişilerin haptene oral, transkutanöz, rektum, intravezikal, intravenöz veya inhalasyon yoluyla maruz kalması sonucu meydana gelmektedir. En sık sistemik kontakt dermatit nedeni topikal veya sistemik yolla alınan ilaçlardır. Diğer haptene maruziyeti yaratan etkenler arasında nikel, kobalt, altın, kromat ve baharatlar gibi aromatik maddeler yer almaktadır. Haptenden kaçınmak en etkili tedavi yöntemidir. Nikel gibi bazı haptelerde diyet tedavisi etkili olabilir. Disülfiramla şelasyon tedavisi nikel allerjik sistemik kontakt dermatitli hastalarda diğer bir tedavi metodudur. Bazı nikel ve Partenium histeroforusa bağlı sistemik kontakt dermatitli hastalarda hiposensitizasyon tedavisi etkili olabilir. Doğal silgi lateksine allerjik bireylerin yaklaşık % 30-50'sinin özellikle taze tüketilen bazı meyve türlerine hipersensitif olduğu saptanmıştır. Bu ilişkide, lateks ve bitkisel gıdalara karşı allerji birlikteliği lateks-meyve sendromu olarak bilinmektedir. Avokado, muz, kestane, kivi, şeftali, domatez, patates, dolmalık biber, son zamanlarda şalgam, kabak ve manyokun bu sendromla ilişkili olabileceği saptanmıştır. Baskın olan hipotez, IgE antikorlarına bağlı farklı proteinler üzerindeki epitop benzerliği nedeniyle oluşan çapraz duyarlılıktır. Bazı ekzema formlarında diyet kısıtlamanın faydalı olduğu saptanmıştır. Oral nikel alımı, nikel duyarlılığı olan bireylerde sistemik kontakt dermatiti uyurabilir. Sistemik nikel kontakt dermatitinin en sık gözlenen

linik belirtisi rekürren veziküler el ekzemasıdır. Oral nikel alımı diyetin içeriği, yemeğin hazırlanışı, taze veya konserve oluşu, işlenmesi ve bu sırada mutfak malzemelerine maruziyetine bağlı değişebilmektedir. Gıda, su ve pişirme aletleri diyetdeki nikel kaynaklarıdır. Kakao, çikolata, soya, yulaf, badem, taze veya kurutulmuş baklagiller gibi bazı gıdalar yüksek nikel içeriğine sahiptir. Peru balsamına karşı dermatit geliştiren hastaların, hastalığının şarap, şeker, çukulata, tarçın, köri, narenciye, domatez ve tatlandırıcılarla agreve olduğu bildirilmiştir. Peru balsamına karşı kontakt dermatit tanımlayanlarda düşük balsamlı diyet ve yukardaki gıdaların azaltılması tavsiye edilmektedir. Nikel, kobalt ve krom allerjileri sıklıkla birlikte olup, hastaların tüm bu 3 metaldende diyet kısıtlamasına gitmesi önerilmektedir (19).

Jeneralize Kaşıntı

Diyeter protein kısıtlamasının üremik pruritusta albuminüri gibi kronik böbrek yetmezliğindeki böbrek hasarı yanı sıra kaşıntıyı da azalttığı gösterilmiştir. Diyet poliansatüre yağ asitleri takviyesinin kolestatik pruritusta faydalı olduğu belirtilmiştir (2).

Fiks İlaç Erupsiyonu

Yapay tatlandırıcılar, renklendiriciler ve gıda katkıları, ayrıca medikasyonda kullanılan boyalar nadiren klasik fiks ilaç erupsiyonu tablosuna neden olabilmektedir (2).

Vitiligo

Hindistan' da yaygın inanışa göre vitiligolu hastaların ekşi gıdalardan kaçınması gerekmektedir. Bu gıdalar arasında narenciye, ekşi yoğurt ve ekşi turşu gibi besinler yer alır. Devamlı süt ve balık tüketiminden vazgeçirmek gerekmektedir. Vitiligolu hastalarda çok sayıda diyet öneri olmasına karşın, bunların bilimsel geçerliliği desteklenmemiştir. Bununla birlikte alfa-lipoik asit ve vitamin B12 gibi antioksidanların oral takviyesinin darbant UVB tedavisi ile birlikte uygulanmasının fototerapinin klinik başarısını arttırdığı tespit edilmiştir (2).

Aftöz Ülserler

Aftöz ülserlerin nedeni bilinmemesine karşın, çölyak hastalığıyla ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Rekürren aftöz ülserasyon bazen çölyak hastalığı olmamasına karşın gluten sensitivitesiyle ilişkili bazı hastalarda gözlenebilir. Çalışmalarda rekürren aftöz stomatitli hastalarda anti-endomisyal antikorlar ve jejunal biyopsilerde villöz atrofi tespit edilmesine karşın, bu sıklık kontrollere göre anlamlı farklılıkta bulunmamıştır. Yazarlar rekürren aftöz stomatitli her hastanın gastrointestinal şikâyetler açısından sorgulanması ve şikâyeti olan hastalarda özellikle anti-endomisyal antikorlar veya intestinal biyopsi gibi çölyak hastalığı belirteçlerinin bulunması halinde glutensiz diyetle başlanmasını ileri sürmüşlerdir. Diğer bir çalışmada ise rekürren aftöz ülserasyonda glutensiz diyetin ancak plasebo etkinliğe sahip olduğu belirtilmiştir. Çalışmalarda incir, peynir, ceviz, domatez ve meyve gibi değişik gıdalara karşı allerji de tespit edilmiştir. Kronik aftöz stomatitte gıda allerjisi veya gluten, inek sütü proteinleri, azo boyaları ve koruyuculara karşı intolerans olabileceği, seçilen bazı olgularda eliminasyon diyetleri ile hastalıkta uzun süreli remisyon elde edilebileceği gözlenmiştir. Özellikle yeni aft başlangıcını tetikleyebilen veya lezyonların iyileşmesinin uzamasına neden olan sert, asidik, tuzlu ve baharatlı kuruyemiş, çikolata, narenciye, alkol veya karbonatlı içecekler gibi gıdalardan uzak durulması önerilmektedir (20).

Kutanöz Vaskülit

Gıda boyaları ve katkı maddelerine bağlı gelişen kutanöz lökositoklastik vaskülit, tartrazin ve haşhaşa bağlı gelişen olgu bildirileri bulunmaktadır. İnfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve neoplaziler ekarte edildikten sonra seçilen bazı olgularda eliminasyon diyetlerinin yapılması önerilmektedir (1).

Telojen Effluvium

Saç kaybı demir eksikliğiyle ilişkili olabilip, eksikliği olan hastalara demir desteği verilmesine karşın, demir eksikliği anemisi saptanmamış kişilerde bile demir desteğinin yapılması önerilmektedir. Besinsel demir eksikliği anemisinde yeterli diyet alım ve

oral demir desteği tedavisi verilir. Cleveland Klinik Vakfı hem skatrisyel hem de nonskatrisyel alopesili erkek ve kadın hastalarda demir eksikliği taraması yapılması gerekliliğini önermektedir. Bu pratik kanıta dayalı olmamasına karşın, yazarlar saç kaybının demir eksikliğiyle anemili veya anemisiz çoğalabileceğini ve tedavi edilmesi gerektiğini düşünmüşlerdir. Demir gereksinimi sindirilen demirin biyoyararlanımını nedeniyle vejeteryan ve veganlar için her şeyi yiyenlere oranla 1.8 kat daha fazladır. Yağsız, özellikle dana eti yüksek demir içeriğiyle hayli biyoyararlanıma sahiptir. Hayvan olmayan gıdalardan fındık, tohum, baklagiller, fasulyegiller, kuru üzüm, koyu yeşil yapraklı sebzeler, tam buğday ve demir takviyeli hububatta yüksek demir içermektedir. Çalışmalarda protein-enerji malnütrisyonu, açlık ve yeme hastalıklarının saç kaybıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yoğun kilo verme programlarından 2-5 ay sonra şiddetli saç kaybı gelişmektedir. Yoğun kalorik kısıtlama, daha sonradan kıl matiriksine yetersiz enerji desteğine neden olur ve yoğun diyetlerle telojen effluvium tetiklenebilmektedir. Bu hastaların minimum 0.8 gr/kg protein ve enaz 1200 kcal/gün enerji alması gereklidir. Çinko ve biotin eksikliği de saç kaybıyla ilişkilidir. Bununla birlikte bu durum benzer şekilde kesin kanıtlanamamıştır. Telojen saç kabı demir dışında çinko eksikliğiyle de oluşabilir. Şiddetli protein kaybı dışında, yağ asidi ve kalorik kısıtlama gibi uzun süreli açlıklarda da diffüz telojen saç kaybı meydana gelebilir. Malabsorbsiyon sendromları ve pankreatik hastalıklar telojen saç dökülmesini tetikleyebilmektedir. Esansiyel yağ asidi eklikliği yetersiz alımdan 2-4 ay sonra diffüz telojen dökülmeye neden olabilir. Vitamin D hücre büyümesinde esansiyel bir vitamin olup, diffüz saç kaybında vitamin D eksikliği tespit edilebilir. Biotin eksikliği ise çok nadir saç kaybı nedenlerinden biridir (21).

Büllöz Hastalıklar

Otoimmün ve nonotoimmün büllöz hastalıkların tedavisi, patogenezi ve aktivasyonunda değişik vitamin, mineral ve diğer diyet faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Dermatitis herpetiformis gibi kesin bazı hastalıklarda gluten gibi gıdaların rolü olduğu bilinmesine karşın, diğer hastalıklarda klinik çalışma bulguları tartışmalıdır. Özellikle pemfigusta

sarımsak, soğan ve pırasa gibi gıdalar tetikleyici olarak suçlanmaktadır. Burada büllöz deri hastalıklarıyla en önemli diyetler ilişkiler özetlenecektir (2).

1.Pemfigus (Pemfigus vulgaris, pemfigus folyaseus, paraneoplastik pemfigus ve IgA pemfigusu): Tanin, tiyol, fenol, izotiyosiyanat, pikosiyaninler gibi değişik gıdaların, kimyasal olarak benzeyen ilaçların da bireysel ve genetik duyarlılığı olan bireylerde tetikleyebilmesi temelinde potansiyel pemfigusu uyarabildiği düşünülmektedir. Ayrıca çevresel faktörlerden yüksek tanin içerikli suların Brezilya ve Hindistan’ da endemik pemfigusta rol oynadığına inanılmaktadır. Bu maddeleri içeren gıdalar arasında sarımsak, pırasa, Frenk soğanı, soğan, hardal tiyol grubu içerirken, karabiber, kırmızıbiber, mango, fıstık, kaju, aspartam, gıda katkıları fenol grubu, mango, manyok, yuka, guarana, betel cevizi, ahududu, kızılıcık, böğürtlen, avokado, şeftali, zencefil, ginseng, çay, kırmızı şarap, kahve, baharatlar, patlıcan, tanin grubu, hardal, yabancurpu, karnabahar izotiyosiyanat grubu ve Spirulina platensis alga ise pikosiyanin grubu içermektedir. Pemfigusun gıda maddeleriyle uyarılma kanıtları olgu bildirimleri, epidemiyolojik çalışmalar ve in vitro gözlemler şeklindedir. İki olgu bildirisinde yoğun sarımsak ve pırasa tüketimi sonrası sırasıyla pemfigus belirtilerinde kötüleşme ve oral lezyonların gelişimi gözlenmiştir. Her 2 olguda bu gıdaların kesilmesini takiben lezyonlarda gerileme veya düzelme sağlanmış, ayrıca gıdaların tekrar verilmesinde hastalık tekrar etmiştir. Pemfigusun, benzoin tentürü, fenol peelingi ve fenol bazlı temizleme ajanları gibi fenolik bileşiklerle uyarılabildiği 3 olgu bildirisinde mevcuttur. Yüksek fenolik ve tanin içeriği olan mango, kaju, fıstık ve karabiber gibi gıdaların fazla tüketimi, Hindistanlı hastalarda pemfigus sıklığının fazla olması ve erken yaşta başlamasını açıklayabilmektedir. Su sistemlerinde tanin miktarında yükselme, endemik gözlenen Amazon bölgesi Brezilya pemfigusu olan Fogo selvagem oluşumunu açıklayabilmektedir. İn vitro çalışmaların bir kısmında taninlerin akantoliz yaratan deriye sitotoksizite gösterdiği tespit edilmiştir. Bir bildiri de 5 farklı vericiden alınan deri örneklerinin in vitro kültüründe tannik asitin akantolize yol açtığı saptanmıştır. Diğer bir çalışmada, tannik asitten zengin beslenen hastalarda bül sıvısında tanin metabolitlerinin arttığı ve keratinosit hücre kültüründe

eklendiklerinde deneysel akantolize neden olduğu tespit edilmiştir. Şimdiye kadar hardal, yabancurpu, kıvrıcık lahanaya, karnabaharın içerdiği izotiyosiyanatlarla uyarılan pemfigus olgusu bildirilmemesine karşın, benzer şekilde tiyol içerikleriyle uyarılabileceğine inanılmaktadır. Spirulina takviyesi alınımından sonra immunobüllöz hastalık gelişen iki olgu bildirisi mevcuttur. Bir olguda kronik, kontrollü pemfigus vulgaris, Spirulina platensis içeren diyet takviyesi karışımı aldıktan sonra hastalığı aktive olmuştur. Diğer olguda, 82 yaşında sağlıklı bir bayanda Spirulina patensis içeren gıda takviyesinden 1 yıl sonra hem pemfigus folyaseus hem de büllöz pemfigoid gelişimi saptanmıştır (22).

Genetik olarak yatkın bireylerde tiyol, tiyosiyanat, fenol ve tanin içeren gıdalar pemfigusu tetikleyebilmektedir. Bu maddeleri içeren besin maddeleri aşağıda listelenmiştir;

- Sebzeler: Sarımsak, soğan, hardal, şalgam, brokoli, turp, lahanaya, karnabahar, patates, pırasa, arpacık soğanı, Frenk soğanı, domatez, zencefil.
- Meyve ve kuruyemiş: Mango, ahududu, fıstık, avokado, kiraz, Kaju, muz, kızılıcık, guarana, armut, böğürtlen, ceviz, şeftali.
- Çiğneme ve uyarıcı maddeler: Kahve, şay, betel fındık yaprağı, katha, cassava
- İçecekler: Bira, şarap, yumuşak içecekler.
- Karışık: Dondurma, şeker, fırın ürünleri, kırmızı biber gibi baharatlar, aspartam, sodyum benzoat, tartrazin, renklendirici ajanlar ve besin katkıları.
- Su: Yüksek tanin içeriği olan Brezilya nehir suyu endemik fogo selvagem nedeni olabilir. Taninler klorizasyonla alınabilir ve bu yüzden şehirleşme ile fogo selvagem sıklığı azalmıştır (23).

Pemfigus etki mekanizması:

- Tiyoller: İn vitro olarak sarımsaktaki alilmerkaptan, alilmetilsülfid ve alilsülfid olarak adlandırılan 3 tiyol içeren bileşik akantolizi uyardığı gözlenmiştir.
- Hardal yağında bulunan isosiyanatların 2 tipinden, alil ve benzil isotiyosiyanatın immunolojik reaktif bileşik ve fenil isotiyosiyanatın iritan bileşik olduğu

bilinmektedir.

- **Fenoller:** Fenolik urusiyol gibi bileşikler allerjik kontakt dermatit nedeni Toksikodendron ailesine ait bitkilerde bulunup, pemfigusta akantolizi uyara-bileceği düşünülmektedir. Mango, fıstık ve kaju benzer ailedeki bitkilerdir. Diğer fenolik bileşikler arasında yapay tatlandırıcı aspartam, koruyucu, renk ve tat verici ajan olan gıda katkı maddeleri, tarçın, elma, üzüm, portakal, ananas ve domatez suyunda bulunan sinnamik asittir.
- **Taninler:** Taninler doğal bulunan bitkisel fenolik bileşikler olarak biyolojik aktiviteye sahiptir. İn vitro olarak akantolizi uyardığı ve bunun IL-1 alfa ve anti-TNF alfa antikorlarla bloke edilebildiği gösterilmiştir.

Tanin içeren gıda maddeleri arasında değişik sebzeler (manyok, patlıcan), meyveler (mango, kaju elması, guarana, ahududu, kiraz, kızılıçık, böğürtlen, avokado, muz, elma, şeftali, üzüm ve armut), kuruyemişler (betel cevizi, kola cevizi, ceviz, kaju, fındık, fıstık), içecekler (kahve, çay, kakao, bira, şarap, alkolüzsüz içecekler), baharatlar (zencefil, ginseng, sarımsak, kırmızıbiber, şeytan tersi, kişniş, kimyon, karabiber, Hint baharatı=ajwain) ve gıda katkı maddeleri yer almaktadır (22).

2. Büllöz pemfigoid: Büllöz pemfigoidi uyaran diyetler faktörler henüz bildirilmemiştir. Bir olgu bildirisinde nikelsiz diyetin dishidrosiform pemfigoidin geriletebildiği, bazı büllöz pemfigoidli hastaların gluten sensitivitesine sahip olabileceği ileri sürülmesine karşın glutensiz diyetin büllöz pemfigoidi düzelttiğine dair herhangi bir olgu sunusu bulunmamaktadır (23).

3. Lineer IgA hastalığı: Gluten sensitivitesi, lineer IgA hastalığı olan hastalarda görülebilir. Bir olgu sunusunda, altta gluten-sensitif enteropatisi olan lineer IgA hastalığında gluten kısıtlamasının gerileme sağladığı, yeniden başladığında ise hastalığın tekrarladığı saptanmıştır. Diğer bir çalışmada ise 4 lineer IgA hastalığı olanlardan alınan barsak biyopsisinde gluten sensitif enteropati ile uyumlu değişiklikler saptanırken, glutensiz diyetle 2 tanesi iyi yanıt verebilmiştir (22).

4. Dermatitis herpetiformis: Glutenin ve glutensiz diyetin rolü dermatitis herpetiformiste iyi bilinmektedir. Glutensiz diyet enteropatide gerileme, ilaç ihtiyacını azaltma veya kesme, lenfoma gelişimine karşı koruyucu ve hastanın genel durumunu iyi hissetmesi gibi faydaları gösterilmiştir.

• **a-Glutensiz Diyet:** Bazı çalışmalarda glutensiz diyetin, dermatitis herpetiformisli hastaların ilaç ihtiyacını azalttığı veya ilaç kullanmamasına yol açtığı saptanmıştır. Uzun dönem glutensiz diyet uygulanan 133 hastada, sadece diyetle 78 hastada belirtilerde tam düzelme gözlenmiştir. Diğer bir çalışmada 51 hastaya glutensiz diyet verildiğinde, 27 tanesi dapson veya sülfapiridini tamamen kesmiş iken, 12 tanesi ihtiyaç olan ilaç dozunu en az %50 oranında azaltmıştır. Glutensiz diyetin ilaç ihtiyacını kesme veya azaltma durumları ortalama 18 ay kadar sürmüştür. Uzun süreli gluten diyetinin deride IgA immun depolanma şiddetini de azaltmaktadır. Son bir çalışmada dapsonla glutensiz diyet ve glutensiz diyet karşılaştırıldığında, şiddetli dermatitis herpetiformisli hastalarda sadece glutensiz diyet bile 18 ay boyunca hastalıkta düzelme sağladığı gösterilmiştir. Glutensiz diyetin lenfoma gelişimine karşı da koruyucu olduğu saptanmıştır. Retrospektif 487 dermatitis herpetiformis hastasını içeren çalışmada, lenfoma gelişimi sadece glutensiz diyet uygulamayan veya 5 yıldan az uygulayan hastalarda gözlenmiştir. Dermatitis herpetiformisli 1104 hasta 1969-2001 yılları arasında tarandığında 11 hastada lenfoma gelişimi saptanırken, lenfoma öncesi 5 yıl içinde sıkı bir glutensiz diyet rejimi uygulamadıkları bulunmuştur. Dermatitis herpetiformisli hastalarda yulaf tüketiminin güvenilirliği tartışmalıdır. Son bir sistematik derlemede çölyak ve dermatitis herpetiformisli hastalarda 11 erişkin ve 3 çocuk çalışmasında yulaf yüklemesi uygulanmıştır. Yulaf yüklemesi sonrası, deri/barsak biyopsileri alınmıştır. Glutensiz diyetin yanı sıra erişkinlere 30-93 gr, çocuklara ise 15-45 gr olmak üzere çoğunlukla saf yulaf verilmiştir. Çölyak hastası veya dermatitis herpetiformisi olan remisyon veya yeni tanılı 170 erişkinde glutensiz diyetle benzer remisyon gözlenirken, 1 hastada yulaf mukozal hasar gözlenmiştir. Çölyak hastası olan 89 çocukta glutensiz diyetin yanı sıra yulaf yüklemesi yapıldığında hastalıkta kötüleşme ve iyileşmesinde gerileme saptanmamıştır.

Yulafın diğer gluten içeren buğday, arpa, çavdar gibi diğer hububatlarla çapraz teması ile kontaminasyona uğraması nedeniyle, glutensiz diyet içerisine saf yulaf kullanımı çok önem teşkil etmektedir.

b-Temel diyet: Temel diyet yalnızca aminoasit içeren, tam uzunluktaki protein içeren diyetten daha az antijenik uyarı yapam dermatitis herpetiformis diyetidir. Bir olgu sunusunda, yüksek doz dapsonla tedavi edilen 5 dermatitis herpetiformis hastasında 2 haftalık temel diyetle dapson gerekliliği belirgin olarak azaltılabılmıştır. Aynı bir çalışmada ise 2 haftalık temel diyet alan 8 hastanın, takip eden veya önceden gluten yüklemesi yapılmasına karşın 6'ında belirgin klinik düzelme sağlanmıştır. Ayrıca çalışmada tüm hastalarda sadece 2 hafta temel diyet uygulaması ile intestinal morfolojide düzelme saptanmıştır. Ana temel diyet uygulamasının güçlüğü lezzetsiz olması ve uzun dönem uygulama zorluğudur. Temel diyeti, protein içeren temel sıvı diyet şeklinde değiştirilerek uygulandığı çalışmalarda sonuçlar ise tartışmalı olup, dermatitis herpetiformisli 5 hastada bu diyet değişikliği ile dapson gerekliliğinin arttığı saptanmıştır.

•c-Süt: Eski bir hipotez olarak süt proteinlerinin de dermatitis herpetiformis antijeni olarak hizmet verdiği düşünülmektedir. İki olgu bildirisinde dermatitis herpetiformis gidişatını süt tüketiminin etkilediği saptanmıştır. Bu bildirilerden birinde glutensiz diyetin uygulandığı dermatitis herpetiformis hastasında süt ve süt proteinlerinin diyetten çıkarılmasında klinik düzelme saptanmıştır. Sütün iyodürlerle kontaminasyonu, dermatitis herpetiformisli hastalarda süt ilişkisini açıklayabilmektedir.

d-İyodürler: Topikal veya oral potasyum iyodür dermatitis herpetiformis belirtilerini kötüleştirir. İyodürle tedavi edilen veya edilmeyen tiroid hastalıkları ve deniz ürünlerini içeren iyodür içeren gıdalar dermatitis herpetiformis belirtilerini tetikleyebilir. Son bir olgu bildirisinde triiodometan içeren diş iplerinin dermatitis herpetiformisli tetikleyebileceği gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada, % 50 potasyum iyodür içeren yama testinin bukkal mukozaya uygulanmasından sonra 6 hastada herhangi bir vezikül gelişimi saptanmamış ve deri keratinositleri gibi mukozal hücreleri potasyum

iyodürün etkilemediği düşünülmüştür. İyodürsüz diyetin dermatitis herpetiformisli düzelttiğine dair herhangi bir literatür bilgisi bulunmamaktadır.

e-Selenyum: Bazı dermatitis herpetiformisli hastalarda selenyum içeren glutatyon peroksidaz enzim eksikliği gözlenmiştir. Çiftkör bir çalışmada selenyum ve vitamin E takviyesinin, dapsonla tedavi edilen dermatitis herpetiformisli hastalarda selenyum ve vitamin E takviyesinde glutatyon peroksidaz düzeylerinde artış gözlenmesine karşın kontrol grubuna oranla klinik düzelme saptanamamıştır.

f-Besinsel eksiklikler: İntestinal mukozada inflamasyona bağlı dermatitis herpetiformisli hastalarda demir, folik asit ve/veya vitamin B12 eksikliği gelişebilir. Bu hastalarda düzenli olarak besin düzeyleri takip edilmelidir.

Glutensiz diyet çölyak hastalığının temel tedavisidir. Döküntüden daha hızlı bir şekilde gastrointestinal belirtileri gidermektedir. Dermatitis herpetiformis döküntüsü gluten bağımlı olup, tedavide glutensiz diyetin verilmesinin bazı avantajları da bulunmaktadır. Dermatitis herpetiformisli 133 hastaya glutensiz diyet uygulandığında medikasyon ihtiyacı azalmış veya kaybolmuştur, enteropati gerilemiştir, hastalar genel olarak kendini iyi hissetmiştir ve lenfoma gelişim riskine karşı koruyucu etki gözlenmiştir. Dermatitis herpetiformisli hastalarda sıklıkla malabsorbsiyon gelişmektedir. Glutensiz diyet sonrası esansiyel besinlerin emilimi artıp, demir, vitamin B12 ve folat eksiklikleri düzelmektedir. Gastrointestinal belirtiler olmaksızın, hastalar kendilerini daha iyi hissetmektedir. Gastrointestinal sistemde lenfositlerin glutenle poliklonal stimülasyonu sonrası malign transformasyon ve lenfoma gelişim riski artmaktadır. Bazı çalışmalarda glutensiz diyetin lenfomaya karşı koruyucu olduğu belirtilmiştir. Bir çalışmada dermatitis herpetiformisli 487 hastanın 8 tanesinde lenfoma oluşmuş ve bunların glutensiz diyet almayan veya 5 yıldan az süredir glutensiz diyet uygulayan hastalar olduğu gözlenmiştir. Gluten içeren gıdalar olan buğday, yulaf, arpa ve çavdardan hastaların kaşınması gerekmektedir. Pirinç, mısır ve patates tüketimi ise güvenlidir. İyot içeren balık, esmer su yosunu, iyotlu tuz ve vitaminler gibi iyot içeren gıdalardan hastanın kaçınması gerekir. Çünkü

glutensiz diyete yanıt vermeyen hastalarda iyot alımı lokal olarak nötrofil migrasyonunu ve kemotaksisini arttırmaktadır (1,2).

5-Epidermolizis Bülloza: Özellikle jonksiyonel ve resesif distrofik tipte epidermolizis büllozal hastalarda yüksek düzeyde besinsel risk bulunur. Besinsel durum epidermolizis bülloza şiddeti, oral bül ve ülserler, özefagus darlığı, diş problemleri, anormal özefagus motilitesi, sindirim ve emilim problemleri anal erozyon ve darlığa bağlı konstipasyon, deri turnoverında hızlanma, ısı kaybı ve protein ihtiyacında artış nedeniyle hipermetabolizma ile ilişkili olarak etkilenebilir. Ayrıca kronik inflamasyonun kendisi büyüme geriliği ve yetersiz beslenme gibi durumlara büyüme faktörleri ve inflamatuvar sitokinlere neden olabilir (2).

I.Yetersiz beslenme ve Büyüme geriliği: (% 57) ve en az epidermolizis bülloza simpleks tipinde (% 22) yetersiz beslenme saptanmıştır. Büyüme geriliği simpleks tipinde %11 çocukta, jonksiyonel tipte % 29, distrofik tipte ise % 60 çocukta gözlenmiştir. Distrofik epidermolizis büllozal erişkinlerin % 86'sında kilo azlığı saptanarak, yetersiz beslenmenin erişkin dönemde de gözlemlendiği bulunmuştur. Epidermolizis bülloza simpleksli erişkin hastaların çoğu (% 62), diğer yandan ayaklardaki büllöz lezyonlar nedeniyle fiziksel aktivitede kısıtlılık sonucu fazla kilolu saptanmıştır. Epidermolizis büllozal 7 çocuk (4 tanesi resesif distrofik ve 3 tanesi jonksiyonel tip) ve 7 yaş ve cinsiyeti uygun kontrol karşılaştırmasında epidermolizis büllozal hastaların kontrollere göre daha düşük kalorik alımı saptanıp, belirgin olarak kısa boy ve kilo düşüklüğü oldukları tespit edilmiştir. Resesif distrofik epidermolizis bülloza olguları en yüksek risktedir. Son bir çalışmada resesif distrofik epidermolizis büllozal 14 hastanın 10 tanesinde şiddetli boy ve ağırlık gerilemesi ve düşük kalori alımı saptanmıştır. Resesif distrofik epidermolizis bülloza hastaları kardeşleri ile karşılaştırıldığında daha küçük gestasyonel yaşta oldukları tespit edilmiştir. Bu hastaların büyüme geriliğiyle ilişkisi tam açıklığa kavuşturulamamıştır (1).

II.Beslenme ve Vitamin Eksiklikleri

a-Demir: Epidermolizis büllozal bazı olgu bildirimlerinde besin ve vitamin eksiklikleri bildirilmiştir.

Demir eksikliği jonksiyonel ve resesif distrofik epidermolizis büllozal hastalarda sırasıyla % 30 ve % 25 olmak üzere bildirilmiş olup, hastalık aktivitesiyle uyumlu gözlemlendiği saptanmıştır. Bu durum yetersiz demir alımı ve kan kaybı, kötü emilimi ile plazma demir temizlenmesinde hızlanmaya bağlı artmış demir gereksinimi nedeniyle oluşur. Bazı hastalarda dirençli anemi gelişip, parenteral demir veya eritropoietin tedavisi gerekebilir. Eritropoietinin yüksek maliyeti ve düzenli injeksiyon gerekliliği epidermolizis büllozal hastalarda rutin uygulanmasını kısıtlar. Kan transfüzyonları bazı klinik durumlarda grekebilir (1).

•b-Çinko: Birçok enzimin kofaktörü olduğundan dolayı immun fonksiyon, büyüme ve yara iyileşmesi için mikrobesein olarak çinko alımı önemlidir. Çinko eksikliği özellikle şiddetli hastalığı olan epidermolizis büllozal hastalarda tespit edilebilmektedir. Epidermolizis büllozal hastalarda çinko takviyesinin gereklilik miktarı tam açık olmamasına karşın, çinko takviyesinin yapılması ve demir takviyesinin yapıldığı günlerden farklı zamanlarda veya günlük olarak yapılabileceği önerilmektedir (2).

c-Selenyum ve karnitin: Hem selenyum hem de karnitin eksikliği, resesif distrofik epidermolizis büllozal hastalarda bildirilmiştir. Selenyum eksikliğine bağlı fatal dilate kardiyomyopati, 2 hastada tanımlanmıştır. Taranan 25 hastanın 14 tanesinde (% 56) düşük selenyum seviyesi tespit edilmiştir. Selenyumun glutatyon peroksidaz enzimi için önemi nedeniyle, epidermolizis büllozal hastalarda rutin selenyum monitörizasyonu ve yeterli diyet katkıları veya alımı önerilmektedir (1).

d-Vitaminler: Bir çalışmada düşük vitamin A, C, B6 ve B12 seviyeleri özellikle jonksiyonel epidermolizis bülloza ve resesif distrofik epidermolizis büllozal hastalarda tespit edilmiştir. Jonksiyonel ve resesif distrofik epidermolizis büllozal hastalarda suboptimal seviyede magnezyum, kalsiyum, vitamin A, C, D, E, B6, B12 ve folik asit alımı tespit edilmiştir. Diğer bir çalışmada ise resesif distrofik epidermolizis büllozal hastalarda vitamin C, D, B6 ve niasin eksikliği bulunurken, vitamin B1, B2, B12, A ve E seviyeleri ise normal saptanmıştır. Özellikle şiddetli etkilenen epidermolizis bülloza hastalarında

yüksek miktarda vitamin gerekliliğinden dolayı tüm vitaminlerin takviyesi önerilmektedir (2).

e-Kalsiyum ve vitamin D: Düşük kemik kitlesi ve frajiliteye bağlı kırıklar şiddetli epidermolizis büllozal hastaların çocuklarında fiziksel egzersiz kısıtlılığı ve vitamin D eksikliğine bağlı oluşabilmektedir. Diğer faktörler arasında intestinal emilimde bozulma, pubertede gecikme, güneş ışığına maruziyette azalma yer almaktadır. Vitamin D ve kalsiyum takviyesi genç hastalarda kemik sağlığı üzerinde negatif gelişmeleri önlemek için yapılmalıdır (2).

f-Besin desteği: Epidermolizis büllozal hastalarda besin desteğindeki amaç, beslenme zorlukları nedeniyle oluşan besin ve vitamin eksikliğini azaltmaktır. Yeterli beslenme büyüme ve gelişmeyi kolaylaştırıp, yara iyileşmesine yardımcı olur. Şiddetli epidermolizis bülloza formlarında gastrostomi beslenmesi gerekebilir. Son bir retrospektif çalışmada şiddetli jeneralize resesif distrofik epidermolizis büllozal 24 hastanın, 12 tanesinde gastrostomi yapılması gerekmiştir. Bu şekilde beslenme iyi tolere edilip, gastrostomili hastalarda büyüme ve puberte zamanında gözlenmiştir. Diğer bir çalışmada şiddetli distrofik epidermolizis büllozal çocuklarda gastrostomi yerleştirilmesinden 1 yıl sonra belirgin kilo ve boy artışı sağlanmıştır. Şiddetli boy ve kilo gerilemesini önlemek için gastrostominin puberte öncesi yapılması önerilmektedir. Bebek epidermolizis büllozalılarda anne sütüyle beslenme önerilmelidir. Kötü kilo alımı olan olgularda anne sütü özel tasarlanmış mamalarla kombine verilebilir. Oral analjezik jel veya özel besleyiciler, emme kabiliyetini bozan ağızda bül varlığında kullanılabilir. Epidermolizis büllozada diğer komplikasyonlar da beslenme durumunu etkileyebilir. Kronik kabızlık sıklıkla malnutrisyon ve büyüme geriliğine yol açabilir. Yüksek lifli gıda, lakzatif ve sıvı gayta pasajını kolaylaştırabilir. Diğer müdahaleler arasında özefagus darlığı dilatasyonu, dental çalışma ve kortikosteroid kullanımı disfajiyi azaltabilmektedir (1).

g-Vitamin E tedavisi: Vitamin E'nin özellikle yüksek dozlarda epidermolizis bülloza hastalarında faydalı olduğu düşünülmektedir. Literatürde sadece 1 adet çift-kör çapraz kontrollü 2 hastada denenen çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada epidermolizis büllozal vitamin E alan hastada dramatik düzelme

gözlenirken, plasebo alanda düzelme saptanmamıştır. Vitamin E'nin bül oluşumunu azaltıp azaltmadığı konusu açık olmamasına karşın, kollajenaz aktivitesini azaltıp fayda sağlandığı düşünülmektedir (1).

6.Kutanöz porfirialar: Diyeter faktörler hem fotokoruyucu ajanlar hem de tetikleyici ajanlar olarak porfiryalarda çalışılmıştır. Beş ana tip kutanöz porfiryaya tanımlanmış olup, bunlar arasında porfiryaya kutanea tarda, varyeta porfiryaya, herediter koproporfiryaya, eritropoietik protoporfiryaya ve konjenital eritropoietik porfiryaya yer almaktadır. Akut fotosensitivite ile başvuran eritropoietik protoporfiryaya dışındakiler, bül, erozyon, maruz kalan deride frajilite, hipo ve hiperpigmentasyon ile milia şeklinde gözlenmektedir. Eritropoietik protoporfiryaya akut fotosensitivite ile karakterize olup, diğerlerinde tipik büllöz değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Üç haftalık yüksek lifli doğal sebze/meyve içeren günlük 1676 kJ/gün kalorilik diyetin porfiryaya kutanea tardada faydalı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca porfiryalı hastaların, karoten içeren havuç ve yeşil yapraklı sebzeler gibi gıdalardan faydalanabileceği gösterilmiştir (2).

a-Porfiryaya Kutanea Tarda: En sık gözlenen porfiryaya tipi olup, patogeneğinde hem akkiz hem de herediter faktörler rol oynar. Alkol, östrojen, poliklorine hidrokarbonlar, metabolik faktörler (anormal demir metabolizması), hepatit C ve HIV gibi infeksiyöz faktörler rol oynayabilir. Bazı diyeter faktörlerin porfiryaya kutanea tardada koruyucu rolü olduğuna inanılmaktadır. Alkol porfiryaya kutanea tardayı aktive eden en sık faktör olup, aşırı alkol kullanımını bu tip porfiryalı hastaların % 30-90'ında mevcut bulunmuştur. Alkolizm direkt veya indirekt yolla demir bağımlı mekanizmalarla üroporfirinojen dekarboksilazı inhibe eder. Ayrıca alkol demir absorpsiyonunu değiştirip, hem biyosentezinde görevli sitokrom P450 enzim sistemini etkiler. Alkolden kaçınmak tüm porfiryaya kutanea tardalı hastalara önerilmelidir. Demir porfiryaya kutanea tarda patogeneğinde temel oyuncudur. Bu hastaların % 60-65'inde total vücut ve hepatic non-hem demir konsantrasyonu artmıştır. Porfiryaya kutanea tardalı hastaların demir yükünün artışı hepatic C, hemokromatozis ve alkol gibi faktörler rol alabilir. Demir azaltımı flebotomi ve şelatörler gibi değişik tedavi metodlarıyla sağlanabilir. Demir serbest radi-

kal reaksiyonları katalizleyerek porfirya kutanea tarda patogeneze katkıda bulunabilir. Antioksidan faktörlerin eksikliği bazı porfirya kutanea tardalı hastalarda gösterilmiştir. Bir çalışmada alfa ve beta-karotenler gibi, kriptoksantin ve likopen seviyelerinde belirgin azalma tespit edilmiştir. Diğer bir çalışmada aktif porfirya kutanea tardalı 13 hastanın 11'inde (% 84) plazma askorbik asit seviyelerinde çok azalma saptanmıştır. Porfirya kutanea tardalı fare modelinde askorbik asit üroporfirinojenin hepatik birikimine karşı koruyucu olduğu gösterilmiş, ancak bu etkisi hepatik demir yükü arttığında kaybolduğu tespit edilmiştir ve bu bulgular askorbik asitin sadece normal hepatik demir yükü varlığında koruyucu olabileceğini göstermiştir. Porfirya kutanea tarda tedavisinde vitamin E'nin faydası tartışmalıdır. Bazı yazarlar yüksek doz vitamin E'nin porfirya kutanea tarda belirtilerinde düzelme sağladığını bildirirken, diğerleri ise bu etkiyi göstermemiştir. Benzer şekilde beta-karoten porfirya kutanea tarda tedavisinde kullanışlı olduğu gösterilmemiştir. Sadece bir bildiride yüksek lifli sebze-meyve diyetinin porfirya kutanea tardalı hastalarda etkisi değerlendirilmiştir. Üç haftalık diyet sonrası 13 hastanın deri lezyonlarında görüleme saptanmış, üriner koproporfin seviyelerinde belirgin azalma tespit edilmiştir. Bu diyetin porfirya kutanea tardada faydalı olup olmadığı konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

b-Variyeta porfirya: Mikst porfirya olarak ta adlandırılan bu tabloda porfirya kutanea tardaya benzer bulgularla, akut karın ağrısı, nörolojik atak ve koyu renk idrar yapma gibi bulgular da oluşabilmektedir. İlaçlar, kimyasallar, stres, adet görme, sigara ve açlık gibi faktörler tetikleyebilir. Antioksidanlar ve yüksek karbonhidratlı diyet akut porfirya belirtilerini etkileyebilir. Açlık veya karbonhidrat kısıtlaması akut porfirya ataklarını hem biyosentezi yolağındaki ilk enzim olan aminolevulinik asit sentazı uyararak hem yolağındaki ara maddeleri arttırır. Akut porfiryalı hastalar yüksek karbonhidratlı diyet almalıdır. Karbonhidrat yüklemesi akut ataklarda aminolevulinik asit sentazı baskılayarak tedavi edici olur. Antioksidan takviyesinin varyeta porfiryalı hastalarda faydalı olup olmadığı açık değildir. Üstelik varyeta porfiryalı hastalar düşük antioksidan alımına eğilimlidir. Bir bildiride kontrollere göre vari-

yeta porfiryalı hastaların daha yüksek oksidatif hasar ve inflamasyon belirteçleri (CRP, malondialdehit) seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir. Çift-kör çapraz çalışmada vitamin E ve C takviyesi yapılan hastaların nötrofillerinde, oksidatif hasar belirteçleri değişmeden alfa-tokoferol seviyelerinin arttığı ve plazmada malondialdehit seviyelerinde azalma gözlemlendiği saptanmıştır. Antioksidanların varyeta porfiryalı hastalardaki rolünü değerlendirmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (1).

c-Herediter koproporfi: Herediter koproporfinin klinik belirtileri varyeta porfiryaya benzerdir. Varyeta porfirya gibi, alkol alımı ve açlık akut atakları tetikleyebildiğinden kaçınmak ve yüksek kalorili diyet alımı önerilmektedir. Akut atak boyunca karbonhidrat veya glikoz yüklemesi faydalı olabilir (2).

d-Konjenital eritropoietik porfirya: Konjenital eritropoietik porfiryaı etkileyen fotokoruyucu etkileri olan çok az diyet faktörü vardır. Not olarak beta-karoten bazı hastalarda faydalı olabilmektedir. Uzun dönem alfa-tokoferol ve askorbik asit tedavisi hemoglobin ve eritrosit seviyelerinde faydalı olabilmektedir (1).

e-Eritropoietik protoporfirya: : Kutanoz porfiryalarda içinde 2. en sık gözlenen tablo olup, dermal fotosensitiviteyle birlikte özellikle burun, ağız çevresinde ve ekstremiteler üzerinde skarlarla porfirya kutanea tardaya benzer bulgular gelişir. Eritropoietik protoporfiryalı hastaların % 5-10'unda protoporfinin hepatobiliyer yapılar da birikimi ve kolelitiasise sekonder progresif karaciğer hastalığı gelişir. Beta-karoten, sistein, pridoksin, balık yağı ve antioksidanlar gibi diyet faktörleri ve antioksidanlar fotosensitivite tedavisi için eritropoietik protoporfirya da kullanılmıştır. Beta-karoten tekli oksijen ve reaktif oksijenlere etkileri yüzünden değişik fotosensitif hastalıklarda kullanıldığından dolayı eritropoietik hastalarda önerilmektedir. Diyet kaynakları olarak havuç, domates, ıspanak, taze patates, diğer sarı ve yeşil sebzeler, meyve ve alg alımı da önerilmektedir. Eritropoietik protoporfirya da betakaroten tedavisinin etkinliğinin kanıtı bununla birlikte tartışmalıdır. İlk bildiri Mathews-Roth ve ark tarafından 1970 yılında yüksek doz beta-karoten alan 3 hastada tedavi boyunca fotosensitivitede düzelme şeklinde gösterilmiştir. Sonraki gözlemler de bunu

destekleyip, daha yüksek sayıda hastayı içeren 133 olguluk seride beta-karotenin % 84 hastada güneş ışığına karşı toleransı arttırdığı saptanmıştır. 1982 yılında bir derlemede ise 200 hastada beta-karotenin faydalı etkisinin olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte yapılan tek plasebo-kontrollü çapraz çalışmada ise faydası gösterilememiştir. Bu çalışmada 14 eritropoietik protoporfirya hastasında beta-karoten alımıyla plasebo grubu arasında bir farklılık tespit edilememiştir. Bu çalışmada eleştirilecek yön etkisizliği destekleyecek düşük doz beta-karoten kullanımı olup, daha sonra yüksek doz kullanımlarda iyi yanıt alınabilmiştir. Beta-karotenle tedavi edilen hastaları objektif değerlendiren fototestlerde de tartışmalı sonuçlar bulunmuştur. Tartışmalı sonuçlara rağmen, beta-karoten faydalı etkileri olma ihtimalinden dolayı eritropoietik protoporfirya da temel tedavi olarak kalmaktadır. Amaç önerilen plazma seviyesi olan 600-800 µg/dl seviyelerine ulaşmaktır ve bunu başarmak için erişkin hastalarda 120-180 mg/gün dozda kullanılmalıdır. Şayet tedavinin etkisiz ve kesilmesi gerekliliği düşünülürse 3 ayın sonunda yapılmalıdır. Hem sistein hem de N-asetil sistein eritropoietik protoporfirya da fotokoruyucu olarak çalışılmıştır. Çift-kör çapraz çalışmada Mathews-Roth sistein alanlarda fototest yapılıncaya eritem oluşma zamanının anlamlı olarak uzadığı tespit etmişlerdir. Tek-kör plasebo kontrollü çalışmada 3 yıl boyunca 47 hasta sistein tedavisi aldığı anda lezyon gelişme zamanının belirgin uzadığı ve ışığa maruziyet toleransının arttığı gösterilmiştir. Çift-kör plasebo kontrollü çalışmada ise 6 hastada N-asetil sistein tedavisinin fotosensitivitede etkisiz olduğu gösterilmiştir. Diğer bir olgu bildirisinde yüksek doz N-asetil sistein iv infüzyonunun eritropoietik protoporfirya da bozulan karaciğer yetmezliğinde düzelme ve plazma ile eritrosit protoporfirin seviyelerinde azalma tespit edilmiştir. Sistein ve N-asetil sistein tedavi etkinliğini değerlendirmek için yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Antioksidanlardan likopen, beta-karoten, askorbik asit ve alfa-tokoferolün in vitro porfirin fototoksitesite çalışmasında fotokoruyucu olduğu gösterilmiştir. İn vivo çalışma ise bulunmamaktadır. Eritropoietik protoporfiryalı 12 hastalık çiftkör plasebo kontrollü çalışmada vitamin C alımı ile plasebo grubu arasında farklılık tespit edilmemiştir. Bir olgu bildirisinde oral

vitamin E' nin karaciğer sirozlu eritropoietik protoporfiryalı hastada faydası olduğu saptanmıştır. Fotokoruyucu ajan olarak pridoksinin kullanıldığı literatürde 1 olgu bildirisine sahiptir. Pridoksin kullanımından sonra fotosensitivitede 2 hastada dramatik düzelme sağlanıp, 1 hastada kesilmesinden sonra relaps gözlenmiştir. Fotokoruyucu mekanizması arasında nikotinamid üretiminin artışı düşünülmektedir. N-3 poliansatüre yağ asitinden zengin balık yağı takviyesinden sonra düzelen 1 eritropoietik protoporfiryalı olgu bildirisine mevcuttur. Önerilen fotokoruyucu mekanizmalar arasında n-3 poliansatüre yağ asitlerinin siklooksijenaz metabolizmasıyla yarışması, proinflatuar sitokin üretiminde modülasyon ve serbest radikaller ile reaktif oksijen türlerinin tamponlanması yer alır. Eritropoietik protoporfirya da poli-ansatüre yağ asitlerinin etkisini değerlendirmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Son bir çalışmada eritropoietik protoporfiryalı hastalarda vitamin D seviyelerinde belirgin düşüklük tespit edilmiştir ve eksikliğin toplam eritrosit protoporfirin konsantrasyonlarıyla ters korele olduğu bulunmuştur. Bu yüzden bu hastalarda vitamin D eksikliğin araştırılması ve takviyesi önerilmektedir (2).

Besinsel Hastalıkları

Besinsel hastalıklarda değişik dermatolojik belirtiler olup, özellikle kwasiorkor, marsamus, frinoderma, pellegra, skorbüt, akrodermatitis enteropatika, karotenemi (havuç tüketimi fazlalığı) ve likopenemi (domatez tüketimi fazlalığı) gibi hastalıklarda gözlenebilmektedir (1).

1.Akrodermatitit Enteropatika: Kötü çinko emilimi ile karakterize akrodermatitis enteropatikanın büllöz formu literatürde tanımlanmasın karşın, otozomal resesif geçişli bu hastalık sıklıkla vezikülobüllöz lezyonlar, erozyonlar ve bazen izole büllöz gözlenmektedir. Tipik histolojik bulgular arasında intrasellüler ödem ve üst epidermiste solukluk bulunur. Keratinosit nekrozu nedeniyle subkorneal ve intraepidermal kleftler, sekonder yoğun balonlaşma ve retiküler dejenerasyon intraepidermal vezikül ve büll gelişimine neden olur. Likenoid interfaz dermatiti gibi atipik bulgular da gözlenebilir. Bu nadir gözlenen ve ayırıcı tanısı yapılması gereken bir tablodur. Çinko biyolojik süreçlerde yaygın rol alan bir mine-

ral olup, gelişme geriliği, sekonder infeksiyonlar, nöropsikiyatrik değişiklikler, tat alamama, koku alamama, puberte gecikmesi ve hipogonadizm gibi sistemik bulgular eksikliğinde ortaya çıkar. Eğer tedavi edilmez ise letal olabilir. Akrodermatitis enteropatika tedavisi genellikle sülfat formunda çinko takviyesidir. Serum veya plazma çinko seviyeleri monitorize edilmelidir. Klinik lezyonlar serum çinko seviyelerinde belirgin düzelmeye bağlı olarak 2-7 gün içinde başlar. Bakır seviyeleri de monitorize edilmelidir, çünkü yüksek serum çinko seviyesi bakır seviyelerinde düşüklük ve immun fonksiyonlarda baskılanmaya neden olabilir (1).

2-Nekrolitik migratuvar eritem: Nekrolitik migratuvar eritem genellikle glukagonomalı hastalarda oluşmasına karşın, pankreatik tümör olmadan diğer malignitelerde, karaciğer hastalığı, malabsorbsiyon hastalıkları ve inflamatuvar barsak hastalıklarında da psödoglukagonoma sendromu şeklinde gözlenebilmektedir. Döküntü sonradan erozyon ve krutlanmaya dönüşen eritem ve merkezi bül şeklinde olup, predileksiyon bölgeleri intertriginöz bölgeler ve fazla basınç alanlarıdır. Klasik histolojik özellikleri arasında vakuoler keratinositlerle birlikte üst epidermiste nekroliz, subkorneal ve mid-epidermal kleft ve büller yer alır. Hiperglukagonemiye ilave olarak, amino asit eksikliği, çinko eksikliği, esansiyel yağ asiti eksikliği, karaciğer hastalığı ve jeneralize malabsorbsiyon ve malnutrisyon saptanmaktadır. İntravenöz aminoasit uygulamasından sonra unrezektabl glukagonomalı hastalarda nekrolitik migratuvar eritem lezyonlarında düzelmeye gözlenmiştir. Ayrıca, döküntünün çinko ve yağ asiti desteğinden sonra da düzeldiği gözlenmiştir. Yüksek glukagon seviyelerinin değişik metabolik yollarla persistan uyarıma yol açarak esansiyel yağ asitleri ve aminoasitlerde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca şayet karaciğer hastalığı varsa, karaciğerde glukagon degradasyonunda azalma, albumin seviyelerinde düşme, çinko ve esansiyel yağ asitleri eksiklikleriyle birlikte nekrolitik migratuvar eritem oluşumuna katkıda bulunabilmektedir. Yüksek glukagon seviyeleri prostoglandin ve lökotrienler gibi inflamatuvar medyatörleri deride arttırabilmektedir. Nekrolitik migratuvar eritemli hastalarda sıklıkla multiple metabolik disfonksiyon-

lar da oluşup, alttaki oluşum patogenezinin tam açıklığa kavuşturulamamasına yol açmaktadır (1).

3.Niasin eksikliği: Pellegra dermatiti akut fazında vezikül ve büller oluşan, erken fazı ıslak pellegra olarak adlandırılıp güneş yanığına benzer bir tablodur. Pellegra aynı bölgede tekrar ederek büller oluşabilir ve bu durum pemfigus pellegrosus olarak adlandırılır. Akut fazda histopatolojik değişiklikler intraepidermal veya subepidermal vezikül oluşumu, spongiyoz, balonlaşma dejenerasyonu ve bazal tabakada vakuoler değişiklikler meydana gelir. Pellegra sistemik olarak nikotinic asit veya vitamin B3 olarak adlandırılan niasin ve/veya prekürsörü olan esansiyel aminoasit triptofan eksikliği sonucu oluşur. Klasik olarak simetrik, fotoyayılım gösteren deri döküntüsü, gastrointestinal belirtiler, nörolojik ve psikiyatrik rahatsızlık (dermatit, diyare ve demans) ile seyreden, tedavisiz ölüme neden olabilen bir tablodur. Niasin veya nikotinamid oral tedavisi ile pellegra belirtileri tersine dönebilir. Tercih edilen tedavi nikotinamid olup, niasinle gözlenen flushing gözlenmemektedir. Genellikle nikotinamidle birlikte diğer B vitaminleri ve mikrobisiner de kalori malnutrisyonu nedeniyle verilmelidir (1).

Fazlalık Hastalıkları

1.Balık Kokusu Sendromu (Trimetilaminüri): Trimetilaminüri veya balık kokusu sendromu vücut sıvıları ve solunumla, trimetilamin-N-oksit, kolin, lesitin ve ihtimalen karnitin ile diğer betainlerin diyet prekürsörlerinin enterobakteriyel metabolizmasından kaynaklı fazla trimetilamin atımıyla karakterize bir hastalıktır. Trimetilamin normalde hepatik N-oksidasyonla kokusuz trimetilamin N oksit şekliyle üriner atılmaktadır. Persistan trimetilaminüri sağlıklı çocuklarda, flavin monooksijenaz eksikliğine bağlı hepatik trimetilamin bozulmuş oksidasyonunun otozomal resesif kalıtımıyla geçebilir. Hastalık doğumda varken, diyetle yüksek kolin veta trimetilamin oksit içeren deniz balığı (deniz suyu veya tuzlu su) alımıyla belirgin hale gelir. Trimetilaminüri hastalar genellikle yüksek trimetilamin oksit veya yüksek kolinli gıda kısıtlamasıyla ve deride eser miktarda serbest trimetilaminüriyi almak için pH 5.5-6.5 sabunlarla yıkama ile fayda görmektedir. Deniz veya tuzlu su balıkları, kafadan bacaklıları ve kabuklulardan kaçınmak gerekir. Çünkü özellikle

derin deniz balıklarında trimetilamin oksidaz yüksek miktarda bulunmaktadır. Gıdalar ve özellikle nisbete yüksek kolin içeren yumurta, karaciğer, böbrek ve diğer sakatatlar, bezelye, fıstık, soya ürünleri ve diğer baklagiller de kısıtlanmalıdır (2).

1.Balık Kokusu Sendromu (Trimetilaminüri): Trimetilaminüri veya balık kokusu sendromu vücut sıvıları ve solunumla, trimetilamin-N-oksit, kolin, lesitin ve ihtimalen karnitin ile diğer betainlerin diyetten prekürsörlerinin enterobakteriyel metabolizmasından kaynaklı fazla trimetilamin atımıyla karakterize bir hastalıktır. Trimetilamin normalde hepatik N-oksidasyonla kokusuz trimetilamin N oksit şekliyle üriner atılmaktadır. Persistan trimetilaminüri sağlıklı çocuklarda, flavin monooksijenaz eksikliğine bağlı hepatik trimetilamin bozulmuş oksidasyonunun otozomal resesif kalıtımıyla geçebilir. Hastalık doğumda

2.Toksik Yağ Sendromu: Toksik yağ sendromu, 1981 yılında İspanya’da epidemik olarak meydana gelmiştir. İthal edilen kolza tohumu yağı, kanunlarla denatüre edilmesi gereken, tipik olarak Hint yağı, metilen mavisi veya anilinle bunun gerçekleştirildiği, insan tüketimi için uygun olmayan ve endüstriyel kullanımı olan bir yağdır. Bununla birlikte için kolza yağı İspanya’da kayganlaştırıcı amaçlı insan tüketimi bulunmaktadır. Sonuçta, popülasyonun geniş bir kısmına saf zeytinyağı veya diğer bitkisel yağlar şeklinde saf zeytinyağı gibi pazara sunulmuştur. Toksikitenin belirtileri skleroderma ve greft versus host hastalığına benzer ve yaklaşık 20000 kişi etkilenip, 1200 tanesinin öldüğü bildirilmiştir (2).

3.Fenil ketonüri ve tirozinemi: Bu 2 hastalıkta da diyetle fenilalanin ve tirozin kısıtlanması zorunludur. İnfanlarda doğal protein alım miktarı 2 gr/kg/gün olarak kısıtlanmalı ve geç çocukluk döneminde de 1 gr/kg/gün seviyelerine düşürülmelidir. Protein alımı plazma tirozin seviyelerini Tirozin/fenilalanin-siz aminoasit desteği, yeterli büyüme sağlayacak kadar doğal protein kaynağı şeklinde verilebilmektedir. Total günlük protein ihtiyacı tirozinemili çocuklarda 2 yaş altında 3 gr/kg, 3-5 yaş arası 2.5 gr/kg ve 10 yaşına kadar ise 2 gr/kg kadardır. Doğal protein ve aminoasit desteği günlük gıda alımının % 10-12’sini oluşturmalıdır. Ayrıca esansiyel yağ asitleri, vitamin ve mineral desteği de almalıdır (2).

4.Homosistinüri: Düşük metiyonin diyeti zorunludur. Yasaklanan gıdalar arasında süt ve süt ürünleri, et, balık, buğday, mısır, pirinç, bakliyat, baklagiller, fındık ve kuru yemişler yer almaktadır. Meyve ve sebzeler orta miktarlarda tüketilmelidir. Kısıtlanmayan gıdalar arasında Hint irmiği, ararot, mısır unu, krema, şeker, yağ, çay ve kahve yer alır (2).

5.Galaktozemi: Diyetten galaktoz ve laktozun çıkarılması tüm çocukluk boyunca gereklidir. Besin olarak galaktoz/laktozsuz süt infant dönemi boyunca yeterli miktarda alınmalıdır. Geç çocuklukta bazen laktozsuz süt, kalsiyum ve vitamin desteği yeterli olabilir (2).

6.Refsüm Hastalığı: Fitantik asit hemen hemen daima ekzojen orijinli olup, diyetten kısıtlama plazma ve doku düzeylerini düşürmektedir. Balık, dana eti, koyun eti ve mandıra ürünlerinden kaçınılmalıdır. Ortalama günlük fitantik asit alımı 50-100 mg/gün olup, ideal olarak 10-20 mg/güne indirilmelidir. Fitantik asit, aynı zamanda sebzelerde de bulunur, ancak fitol olarak sıkıca klorofile bağlıdır. Geviş getirenler fitolü fitantik asite çevirme kapasitesine sahiptir ve bu yüzden bu hayvanların eti önemli fitantik asit kaynağıdır. Fitantik asiti çok düşüren 10 mg/gün altı gibi diyetler oldukça nahoş olup, hasta uyumu oldukça zordur. Sonuç olarak diyet rejimleri daha liberal ve besleyici olup, şu anda domuz, meyve ve sebze tüketimine izin verilmiştir. Diyet yeterli kalori içermeli, kilo kaybını önleyici olmalı ve sonradan yağdan fitantik asitin mobilizasyonu da düşünülmemelidir. Sıkı diyet uyumuna karşın, serum fitantik asit seviyelerinin düşmesi uzun süre alıp, belki de yağ doku depolarından sekonder salınımı nedeniyle oluşmaktadır. Nörolojik, kardiyak ve dermatolojik sekeller fitantik asit seviyelerinin azaltılmasıyla geri dönebilirken, görme ve işitme bozuklukları ise tedaviye daha az yanıt verebilmektedir (1).

7.Glukoz-6-fosfat eksikliği: Bakla (Fava fasülyesi, Vicia faba veya faba fasülyesi, kalın fasülye, geniş fasülye, çayır fasülyesi) bu bireylerde hemolitik anemiye yol açabilir. Yunan filozof ve matematikçi Pisagor, bunun yetiştiği çayırda yürümeyi istemezmiş. Bakla, tüm dünyada yetişebilirken, özellikle Orta Doğu ve Güney Avrupa’da popülerdir ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda

hemolizi tetikleyen en önemli ajandır. Diğer baklagillerden özellikle bezelyenin hemolitik anemiyi tetikleyip tetiklemediği ise tam bilinmemektedir. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan çoğu yaygın bakla ile favizm olarak bildirilmesine karşın, yeşil fasulye ve nohut tüketiminden sonra da ortaya çıktığı sıklıkla bildirilmektedir (2).

8-Ksantoma: : Lipit düşürücü spesifik ajanlara ilave, hastanın özellikle yüksek konsantrasyonda kolesterol içeren yağ, yumurta, et ve süt ürünlerinden kaçınıp yaşam tarzını değiştirmesi önerilmektedir (1).

19-Gut: Gutlu hastalarda standart olarak kaçınılması gereken gıda önerileri arasında yüksek pürin içerikli karaciğer ve böbrek gibi sakatatlar, bazı baklıklar ve midye, et ve maya ekstresi içeren içecekler, bira mayası, baklagiller, ıspanak ve kuşkonmaz gibi sebzeler ve fermente süt ürünleri yer alır. Çalışmalarda yüksek gut riskinin fazla miktarda et, deniz ürünü ve alkol tüketenlerde arttığı saptanmıştır. Kısıtlı bilgilere karşın, düşük yağlı süt ürünleri, askorbik asit ve şarap tüketimini gut gelişimine karşı koruyucu olduğu ileri sürülmektedir (1).

Sistemik Steroidler

Birçok sistemik medikasyonun potansiyel toksisitesi bulunup, diyetler müdahaleler bu konuda yardımcı olabilir. Örneğin çoklu immunsupresif tedavi alan nakil hastaları sistemik malignite açısından yüksek risk taşımaktadır. Dermatoloji pratiğinde çok kullanılan sistemik steroidler konusunda diyetler önlemler yeterli düzeyde alınmamaktadır. Uzun süreli sistemik steroid kullanımı hipertansiyon, hiperglisemi ve metabolik anormallik riskini artırıp, iştah ve kilo artışına neden olabilmektedir. Bu yan etkiler kardiyovasküler hastalık riskini de arttırmaktadır. Literatür taramasında, medikal müdahalelerin uzun dönem steroid kullanımında komplikasyon riskini azalttığı gözlenmiştir. Bunlar arasında kalsiyum ve vitamin D desteği kullanımı yer almaktadır. Bunlar önemli iken, davranışsal olarak diyet değişiklikleri, egzersiz, sigara ve alkol kullanımı yasaklanması güçlü koruyucu etki sağlamaktadır. Steroid kullanımının potansiyel toksisite ve potansiyel etki şiddeti nedeniyle, dermatologların hastalarını kendilerinin sağlıklarını ve yan etkilerini koruma konusunda eğit-

meleri şarttır. Diyetler öneriler arasında kilo alımını azaltıcı, hipertansiyon, hiperglisemi ve metabolik anormallik riskini azaltıcı önlemler yer almaktadır. Uzun dönem steroid kullanması gerekli hastalarda diyetler müdahaleler daha da önem kazanmaktadır (1).

Probiyotikler

Probiyotik kelimesi Yunan dilinde yaşam için anlamındadır. Birleşik Milletler Gıda ve Tarım Organizasyonu probiyotiği “yeterli miktarda verildiğinde konak sağlığında faydalı olabilen yaşayan mikroorganizmalar” olarak tanımlar. Sindirilmeyen oligosakkaritler olarak probiyotikler seçici bir şekilde bifidobakteriler ve laktobasillerin çoğalmasını uyarak probiyotik etki üretirler. Sinbiyotikler hem probiyotik hem de prebiyotik olarak kullanılan ürün terimidir. Simbiyotik tedavisi *Laktobasilus ramnosus Lcr35*'in salgıladığı metabolitleri içermekte ve bu metabolitler öbiyotik olarak adlandırılmaktadır. En yaygın kullanılan probiyotik bakteri *Laktobasilus* ve *bifidobakteriler* iken, gram pozitif kok, basil, maya ve *E. coli* ile de birlikte uygulanabilmektedir. Probiyotik preparatlar tüketicilere toz, tabletler, içecek ve fermente günlük tüketim ürünleri şeklinde pazarlanabilmektedir. İlk jenerasyon probiyotikler (bakteriyel tedavi olarak ta adlandırılmaktadır) mühendislik ürünü olmayıp, doğal oluşan zincirler şeklinde iken, 2. jenerasyon bakteriyel tedavi ürünleri genetik mühendislik ürünleri olup doğal oluşan laktobasil dizilerinin protein antiviral bileşik üretim dizilerine *Laktobasil* genomu ilave edilmesiyle tekli zincir antikorlar veya siyanovirin gibi antiviral bileşikler gibi üretilmektedir. Probiyotik ve prebiyotikler sindirim fonksiyonlarında heyecan verici etki göstermektedir. Kalın barsakta faydalı bakterilerin çoğalmasını seçici olarak uyarmak kalsiyum biyoyararlanımını düzeltip, kolonda prekanseröz lezyon gelişimini azaltır ve değişik gastrointestinal hastalıklarda gelişen mukozal inflamasyonu düzeltirken, hipotrigliseridemi ve hipoinsülinemiye yol açar. Bugüne kadar probiyotik uygulamaları gastrointestinal sistemi hedeflemiştir. Deri sağlığının korunmasında da probiyotikler yeterli miktarda verildiğinde mikropların konağa faydalı etkide bulunması prensibiyle yaygın kullanım alanı bulmaya başlamıştır (13) (Tablo 9,10,11).

1. Atopik Dermatit: Neonatlarda immün yanıtta Th2 sitokinler yaşamın ilk yılında baskın iken, tekrarlayan farklı infeksiyöz ajanlara maruziyetle Th1 yanıt değişikliği ortaya çıkmaktadır. Hijyen hipotezinde allerjik hastalık sıklığının yüksek standartta hijyen ve temizlik durumlarında arttığı, çocukluk döneminde patojenlere temasın azaldığı ve Th1 immün yanıtta düşüklüğe yol açtığı ileri sürülmüştür. Son zamanlarda ise diğer bir hipotez ileri sürülmüş ve barsak mikroflorasının kurulmasıyla birlikte ko-
nağın primer mikrobiyal uyarımı ve kommensal mikrofloranın spesifik bakteri dizilerine maruziyetinin atopik hastalık gelişiminde immün sistem için anahtar rol oynadığı ileri sürülmüştür. Erken postnatal dönemde mikroflora gelişimi doğal ve adaptif immunitenin gelişiminde önemli olup, mikroflora gelişiminde devamlı mikrobiyal uyarımın barsak mukozal immün sisteminin başarılı olgunlaşması için gerekli olduğu düşünülmüştür. Sonuçta intestinal yüzey alanında mikrobiyal uyarım eksikliği veya yetersizliği, mukozal enzim paternleri, mukozal bariyer ve mukozal IgA sisteminde değişiklik ile oral toleransta bozulma meydana gelir. Atopik çocuklarda barsak mikroflorasında neonatal dönemde olan bifidobakteri/klostridya oranının azaldığı tespit edilmiştir. Bundan dolayı mikrofloradaki dengesizlik varsa, probiyotikler barsak mikroekolojisinde denge kapasitesi sağlayıp, normal barsak geçirgenliğini düzenleyip, immunolojik barsak bariyer fonksiyonunu düzeltir ve proinflamatuvar sitokin üretimini baskıladığı için yardımcı olabilmektedir. Değişik çalışmalarda atopik dermatitli çocuklarda probiyotiklerin faydalı olabileceği bildirilmiştir (13).

2. Akne vulgaris: Akne gibi deri hastalıklarıyla depresyon, anksiyete arasındaki ilişkinin gastrointestinal mekanizmayla bağlantılı olduğu 70 yıl kadar önce ileri sürülmüştür. Emosyonel durumun normal intestinal mikroflorayı değiştirebilip, barsak permea-

bilitesini arttırarak sistemik inflamasyona yol açtığı tespit edilmiştir. Oral probiyotiklerin akne vulgariste yardımcı tedavi olarak uygulanması mantıklı gibi görünmektedir. Son çalışmalarda oral prebiyotik ve probiyotiklerin inflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerini azaltabildiği gösterilmiştir. Akne lokal lipid peroksidasyonu seviyeleri yüksek olduğundan dolayı kan-derive antioksidanlara ihtiyaç bulunmakta ve probiyotikler sistemik oksidatif stres yollarlarını kısıtlayabilmektedir. Oral probiyotikler derideki IL-1 alfa gibi inflamatuvar sitokinleri düzenleyerek akne potansiyel olarak faydalı olabilmektedir. Ayrıca probiyotikler insülin duyarlılığını düzenleyerek yüksek glisemik diyetle ilişkili akne aktivasyonunu baskılayabilir. Probiyotikler glisemik kontrol sağlayarak ta akne etkili olabilir. Son yıllarda düşük lifli karbonhidratların akne riskinde artışa yol açtığı ileri sürülmüştür. Barsak mikrobiyotası glukoz toleransına katkıda bulunabilir ve oral verilen Bifidobakteriyum laktis açlık insülin seviyelerini ve glukoz turnover oranlarını yüksek yağlı diyet varlığında bile düzelttiği son yıllarda saptanmıştır. Daha fazla çalışmayan gereksinim olmasına karşın, mekanizmanın bifidobakterilerin lipopolisakkarit endotoksinlerin sistemik dolaşıma girişini önlemesiyle oluştuğu düşünülmektedir. Spesifik olarak yüksek şeker ve yağ içeren kötü diyet alışkanlıkların bifidobakterilerin kaybına, lipopolisakkarit endotoksinlerin intestinal bariyeri aşip, inflamasyon, oksidatif stres ve insülin direncine yol açtığı ileri sürülmektedir. İnsanlarda probiyotik verilmesi barsak derive lipopolisakkarit endotoksinlerin sistemik girişini azaltıp, endotoksinlerin aktivitesini baskılayabilir. Son uluslararası çalışmaların gösterdiği, aknenin düşük besleyici etkide olan yüksek lezzette, tatlı, kızzarmış, kaloriden zengin gıdaların fazlaca tüketimiyle ilişkili olduğu ve puberte dönemi boyunca insülin direncine yol açarak akne gelişimine yol aç-

Tablo 9. Probiyotiklerin istenen etkileri

1. İnsanlar için kullanılacaksa insan orijinli olması
2. Asit ve safra stabilitesi
3. İnsan intestinal hücreleri ve intestinal musine yapışma
4. İnsan sindirim sisteminde kolonizasyonu ve yarışmalı dışlama
5. Antimikrobiyal madde üretimi
6. Karsinogenik ve patojenik bakterilere karşı antagonizma
7. Gıda içinde ve klinik kullanımda güvenli olması
8. Sağlık üzerine etkilerinin geçerli olması ve dokümanite edilmesi

Tablo 10. Probiyotiklerin sağlık üzerine faydaları

* Patojenlerin inhibisyonu
* Immune stimülasyonu
* Kolesterol ve kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması
* Kanser riskinin azaltılması
* Mineral absorpsiyonu
* Lipid regülasyonu

Tablo 11. . Dermatolojide Probiyotik Endikasyonları

1. Atopik dermatit
2. Akne vulgaris
3. Bakteriyel vajinosis
4. Vulvovajinal kandidiyasis
5. Oral mukozit
6 HIV önlenmesi

masıdır. Bu yüzden barsak mikroflorasının puberte döneminde bu riski azaltabilme derecesini tespit etmek gerekmektedir (13).

3.Topikal probiyotikler: Mikrobiyal florayı probiyotiklerin alınımının düzenlemesi, topikal probiyotiklerin rolünün de faydalı olabileceğini düşündürmüştür. Topikal bakteriyoterapi şeklinde lokal Laktobasillus bulgaris uygulamasının akne ve seborde kullanılması ilk olarak 1912 yılında bildirilmiştir. Bununla birlikte 1999 yılına kadar laktik asit bakterilerinin deri spesifik uygulamasının faydası araştırılmamıştır. Spesifik olarak araştırmacılar streptokokus termofilus adlı laktik asit bakterisinin çoğu yoğurttan bulunarak, 7 gün krem formunun deriye uygulanmasında seramid üretiminde artışa yol açabileceği saptanmıştır. Bu çalışma tekrarlanınca, seramid sfingolipidlerinden özellikle fitosfingozin propionibakteriyum aknese karşı antimikrobiyal aktivite gösterip direkt anti-inflamatuar etkide bulunur. Sfingolipidler akne düşük olup, mevsimsel seramid kaybı aknenin kış aylarında aktivasyonuna yol açar. Gerçekten topikal %0.2 fitosfingozinin 2 aylık çalışmada papül ve püstülleri azalttığı gösterilmiştir. Topikal probiyotiklerin akne etkinliği üzerine yapılan çalışmalarda Bifidobakteriyum longum ve Laktobasillus parakasei'nin substans P vasıtasıyla deri inflamasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Akne sebüm üretimi ve inflamasyonda primer stres ilişkili medyatör substans P olduğundan dolayı bu ilişkili bir durumdur. Bakterilerden salınan antimikrobiyal peptitler gibi bazı maddelerin propionibakteriyum aknesi büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Streptokokus salivarius, sağlıklı insanlarda oral mikrobiyotanın baskın üyesi olarak propionibakteriyum aknesi inhibe etme kapasitesine sahip bakteriyosin-benzeri inhibitör madde salgıladığı gösterilmiştir. Antimikrobiyal aktivitesine ek olarak streptokokus salivarius immunomodülatörler gibi inflamatuvar yolları da baskılayabilmektedir (1).

4.Bakteriyel vajinosis: En sık vajinit etkenidir. Klasik belirti ve bulguları arasında anormal akıntı

ve amin kokusu yer alıp, anaerob patojenlerin glikozidaz aktivitesi sonucu metabolizma ürünleriyle ortaya çıkar. Normal vajinal yapıda laktobasiller baskın olup, laktik asit üretimi nedeniyle oldukça asidik ortama yol açarlar. Kültür metodlarıyla en baskın laktobasil türleri arasında L. krispatus ve L. jensenii yer alır. Erken bakteriyel vajinosis çalışmalarında en sık elde edilen etken Gardnerella vaginalis olmasına karşın, Mobilunkus, Mikoplazma hominis ve değişik anaeroblarda porfiromonas, prevotella, peptostreptokokus ve veillonella da kültürlerde elde edilmiştir. Laktobasiller normal vajinal florada bulunurken, hidrojen peroksit, laktik asit ve diğer bakteriyosinleri üretilen antiretroviral ve antibakteriyel bileşikler oluşturmaktadır. Erken klinik çalışmalarda 1986-1996 yılları arasında antibiyotik tedavisine adjuvan olarak probiyotikler kullanılmıştır. Bu erken çalışmalarda sıklıkla tam kesin olmayan sonuçlar elde edilmesine karşın, çoğunlukla florada düzelmeye gözlenmiştir. Son dekatta ek antibiyotik kullanılmadan probiyotik kullanımı sıklıkla L. ramnosus/fermentum ve L. reuteri/kasei suşlarıyla uygulanmıştır. Ölçüm protokolü olarak aderens gelecek çalışma dizaynlarında kullanılması planlanmıştır. Gelecek klinik çalışmalarda gebe kadınlar gibi preterm eylemi önleme amacıyla bakteriyel vajinosisinde kullanımı mümkün olabilecektir (13).

5.Vulvovajinal kandidiyasis: Vulvovajinal kandidiyasis cinsel aktif kadınların yaşamı boyunca en az % 75'ini etkileyen bir durumdur. Kadınların % 5 kadarının vulvovajinal kandida infeksiyonunu tekrar geçirebileceği gösterilmiştir. Vulvovajinal kandidiyasiste ana geleneksel tedavi antifungal ajanlardır. Bununla birlikte antifungaller infeksiyon tekrarını önleyememektedir. Değişik klinik çalışmalarda yoğurt tüketimini vulvovajinal kandidiyasiste etkinliği değerlendirilmiştir. Vulvovajinal kandidiyasisin patogenezi tam kesin bilinmemesine karşın, vajinal mikrobiyotada olan bakterilerin bozulması ve kandidanın çoğalması düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda vulvovajinal kandidiyasisli kadınların epitelyumunda laktobasillerin oldukça fazla bulunduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte laktobasil türlerinin sağlıklı ve vulvovajinal kandidiyasisli kadınlar arasından farklı olduğu bulunmuştur. Sağlıklı kadınların vajinal mikrobiyotasında Laktobasillus salivarius sık bulunurken, vulvovajinal kandidiyasiste

ise *Laktobasillus kateniforme* baskındır. Bazı çalışma sonuçlarında, vulvovajinal kandidiyasisle ilişkili olarak laktobasillerde azalma veya hidrojen peroksit üretmemesi saptanmıştır. Bazı klinik çalışmalarda laktobasillerden özellikle *L. asidofilus*, *L. ramnosus* GR-1 ve *L. fermentum* RC014 oral veya intravajinal uygulamasının vajinada kandida albicans kolonizasyonu ve infeksiyonunu önlediği gösterilmiştir. Bununla birlikte probiyotiklerin vulvovajinal kandidiyasisi yılda 3' ten fazla geçiren kadınlarda ampirik yolla kullanması veya antifungal ajan alması kontrendike veya yan etkisi gelişmiş kadınların kullanması önerilmektedir. Çünkü probiyotiklerin yan etkisi oldukça nadirdir (13).

6.Oral mukozit: Oral mukozit özellikle baş-boyun kanseri olup da kemoterapi veya radyoterapi tedavisi alan hastalarda oral kavitede gözlenen ağırlı inflamasyon ve nekrotik ülserasyonlarla karakterize tablodur. Sıklıkla kanser tedavisinin kesilmesi gerekir ve kemoterapi seanslarında azalma nedeniyle tedavi etkinliği düşmektedir. Trefoil faktör 1 (TEF1), insan tükrük bezlerinden sentezlenen bir protein olarak oral mukozadaki mukus tabakasının yapısal yoğunluğunu sağlar. LL-TFF (*Laktokokus laktis*) mukozal dokuların iyileşme ve korumasını sağlar. Hayvan modellerinde *Laktokokus laktis*ten salınan TFF1' in farelere oral verildiğinde epitelyal serilerde parçalanmayı tedavi edebildiği gösterilmiştir. Randomize çift-kör plasebo kontrollü çalışmada *Laktobasillus brevis* CD2 pastillerin kemoterapi veya radyoterapi ilişkili mukoziti baş-boyun kanserli hastalarda sıklık ve şiddetini azalttığı saptanmıştır (13).

Güvenlik: Teorik olarak probiyotiklerin infeksiyon, metabolik yan etki, immun reaksiyon ve gen transferi riskleri bulunmaktadır. Probiyotikler Dünya' da yaygın kullanılmaktadır. Birçok *Bifidobakteriyum*, *Laktobasil* ve *Streptokokus* probiyotikleri yüz yıldır kullanılmaktadır ve oldukça güvenlidir. Probiyotiklerle ilgili şimdiye kadar barsakta ülserasyonların varlığında bile translokasyon gelişimi bildirilmemiştir. Finlandiya' da 1995-2000 yılları arasında sadece %0.2 oranında kan kültürlerinde *Laktobasil* suşları izole edilebilmiştir. *Laktobasilemi* dışında infeksiyöz endokardit, karaciğer absesi ve fungemi gibi bazı infeksiyonlar probiyotikle ilişkili bildirilmiştir. Bu olgular genellikle altta yatan ciddi hastalık ve/veya

immunsupresyonu olan hastalardır. Probiyotikler düşük doğum ağırlıklı ve prematüre infantlarda nekrotizan enterokolit oluşmasını önlemek için yaygın kullanılmaktadır. Probiyotiklerin infant ve çocuklarda güvenilirliği konusunda herhangi bir sorun bulunmamaktadır. Probiyotikler immunsuprese, kemoterapi veya radyoterapi alan hastalarda bile diyare gelişimini tedavi etmede güvenle kullanılabilir. Probiyotikler sindirim sistemi hastalıklarında yoğun kullanılmasına karşın dermatoloji sektöründe henüz çocukluk dönemi yaşamaktadır. Antibiyotik dirençlerinde artış, yan etkilerin gözlenmesi gibi nedenlerden dolayı probiyotiklerin kullanımı değişik dermatozlarda alternatif yöntem şeklinde değişik çalışmalarda yer alabileceği gösterilmiştir. Klinik çalışmaların azlığından dolayı daha fazla randomize çiftkör plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç olup, mikrobiyota tedavisinin etkinlik ve güvenilirliklerinin test edilmesi gerekmektedir (13).

Sonuç

Diyeter faktörlerle birçok deri hastalığı arasındaki ilişki diyet müdahalesine önem kazandırmaktadır. Kilo kaybı tek amaç olmamalıdır. Kilo kaybı tek başına akneyi düzeltip, kardiyovasküler hastalık veya kanser riskini azaltmamaktadır. Amaç, sağlıklı yeme karakteri kazandırmak olmalıdır. Doktorlar olarak moda diyet veya yoğun diyet uygulamaları sağlıklı öneriler olmayıp, sağlıklı gıda tüketmek üzerine yoğunlaşılmalıdır. Bu tip diyetler ana akım medyada tekrar tekrar vurgulanırken, doktorlar olarak hastalarımız için önemli olanı vurgulamak gerekir. Açıkça diyeter değişiklik önerilerinde bazı dermatolojik hastalıklarda hastanın eğitimi önemli bir basamakta yer alır. Spesifik diyeter değişiklikler için ise, başlangıçta aile hekimleri tarafından hastanın değerlendirilmesi, daha sonra spesifik diyet önerileri için diyetisyen konsültasyonu yapılması önerilmektedir. Bunu yapmak istemeyen hastalara ise ana akım kitaplardaki medikal tavsiyeleri uygulamak tavsiye edilebilir. Spesifik diyeter tavsiyeler iyi bilinen ve iyi oturtulmuş olanlardır. Hastalar meyve ve sebze alımlarını arttırmalıdır. Şeker ve doymuş yağ alımlarını kısıtlamaları gerekir. Doğal, işlenmiş gıdalar yerine tam tahıllı gıdalar gibi ürün tüketimi arttırılmalıdır. Hipertansiyonu önlemek için diyeter yaklaşımlar (DASH) adlı çok merkezli, randomize

çalışmada diyetin kan basıncı üzerine etkisi araştırılmıştır. Spesifik dizayn edilmiş diyetlerin bireysel besin maddelerinden çok kan basıncında azalma sağlayabildiği tespit edilmiştir. Bu diyet yüksek meyve, sebze, fındık içerirken, düşük yağlı ürünler, kırmızı et yerine balık ve tavuk içermektedir. Burda doymuş yağ, şeker ve rafine karbonhidratlar azaltılmıştır. Birçok yazılan kişisel yemek kitabında DASH diyete uygun yemek önerileri bulunabilmektedir. Bu tip yeme paterni psoriasis, deri kanseri ve steroid başlanan hastalarda önerilmelidir. Dermatolojik tedavide diyetler müdahaleler geleneksel düşünülenden fazladır. Son araştırmalarda diyetle bazı dermatolojik hastalıklar arasında ilişki tespit edilmiştir. Diyetler müdahaleler akne gibi hastalıklarda önerilmelidir. Diyet değişiklikleri yaşlanma ve deri kanseri gibi deri hastalıkları gelişimini önleyebilmektedir. Diyetler değişiklikler psoriasis gibi ilişkili olduğu kardiyovasküler hastalıklar gibi sistemik hastalıkları ve sistemik steroidlerin yan etkilerini önleyebilir. Dermatologlar diyet ve dermatoloji ilişkisi kanıtları dolayısıyla iyi eğitilmeleri ve hastaları uygun konsülte etmeleri gerekmektedir. Bazı diyetler yaklaşımlar psoriasis, atopik dermatit, ürtiker ve bazı büllöz hastalıkların patogeneğinde rol oynadığından dolayı tedavi ve/veya hastalığı idaresinde önerilmektedir. Bazı olgularda basit bir tetikleyici faktörün kesilmesi tedaviye yardımcı olabilmektedir. Diğerlerinde ise diyetler katkı verilmesi veya diyetler değişiklikler deri hastalığını tedavi etmeye yardımcı olabilmektedir. Bununla birlikte deri hastalıklarında diyetler manipülasyon yapılması için ek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Diyet birçok deri hastalığında rol oynayabilmekte ve dermatologlar sıklıkla hastalara diyetler öneri vermekte zorluk çekmektedir. Dermatitis herpetiformis gibi bazı deri hastalıklarında diyetler tavsiyeler tedavide önemli rol almaktadır. Atopik dermatit, psoriasis, pemfigus, ürtiker, kaşıntı, allerjik kontakt dermatit, balık kokusu sendromu, toksik yağ sendromu, fiks ilaç erupsiyonu, fenilketonüri, tirozinemi, homosisteinüri, galaktozemi, Refsum hastalığı, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, ksantoma, gut ile porfiry gibi genetik ve metabolik hastalıklarda, kwashiorkar, marasmus, frinoderma, pellegra, skorbüt, akrodermatitis eneteropatika, karotenemi ve likopeni gibi besinsel eksiklik durumlarında, vitiligo, aftöz ülser,

kutanöz vaskülit ve telojen effluvium gibi diğer hastalıklarda diyet rol oynayabilmektedir. Pratik bakış açısıyla dermatologların bazı diyetler bilgileri deri hastalıklarıyla ilişkili olarak bilmesi, bilimsel ve kanıta dayalı tedavi eksikliğine karşın faydalı olabilecektir (1,2).

Kaynaklar

1. Liakou A I, Theodorakis MJ, Melnik BC, Pappas A, Zouboulis CC. Nutritional Clinical Studies in Dermatology. *J Drugs Dermatol* 2013; 12: 1104-1109.
2. Kaimal S, Thappa DM. Diet in dermatology: Revisited. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010; 76: 103-115
3. Kumari R, Thappa DM. Role of insulin resistance and diet in acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79: 291-299.
4. Melnik BC. Evidence for acne-promoting effects of milk and other insulinotropic dairy products. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2011; 67: 131-145.
5. Uzarska M, Czajkowski R, Schwartz RA, Bajek A, Zegarska B, Drewa T. Chemoprevention of skin melanoma: facts and myths. *Melanoma Res* 2013; 23: 426-433.
6. D'Erme AM, Kovacicova Curkova A, Agnoletti AF, Milanese N, Simonacci F, Gola M. Gluten-free diet as a therapeutic approach in psoriatic patients: If yes, when? *G Ital Dermatol Venereol* 2015; 150: 317-320.
7. Manam S, Tsakok T, Till S, Flohr C. The association between atopic dermatitis and food allergy in adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14: 423-429.
8. Finch J, Munhutu MN, Whitaker-Worth DL. Atopic dermatitis and nutrition. *Clin Dermatol* 2010; 28: 605-614.
9. Boneberger S, Rupec RA, Ruzicka T. Complementary therapy for atopic dermatitis and other allergic skin diseases: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 57-61.
10. Williams HC, Grindlay DJ. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2007 and 2008. Part 2. Disease prevention and treatment. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 223-227.
11. Lio PA. Non-pharmacologic therapies for atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 528-538.
12. Nguyen TA, Leonard SA, Eichenfield LF. An Update on Pediatric Atopic Dermatitis and Food Allergies. *J Pediatr* 2015; 167: 752-726.
13. Kumar S, Mahajan BB, Kamra N. Future perspective of probiotics in dermatology: an old wine in new bottle. *Dermatol Online J* 2014; 20.
14. Turjanmaa K. Atopy patch tests in the diagnosis of delayed food hypersensitivity. *Allerg Immunol (Paris)* 2002; 34: 95-97.
15. Muehleisen B, Gallo RL. Vitamin D in allergic disease: shedding light on a complex problem. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 324-329.

16. Ballmer-Weber BK. Allergic reactions to food proteins. *Int J Vitam Nutr Res.* 2011; 81: 173-180.
17. Zuberbier T. The role of allergens and pseudoallergens in urticaria. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001; 6: 132-134.
18. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1185-1196.
19. Veien NK. Systemic contact dermatitis. *Int J Dermatol* 2011; 50: 1445-1456.
20. Altenburg A, Zouboulis CC. Current concepts in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Skin Therapy Lett* 2008; 13: 1-4.
21. Harrison S, Bergfeld W. Diffuse hair loss: its triggers and management. *Cleve Clin J Med* 2009; 76: 361-367.
22. Brenner S. Pemphigus and diet. Have we solved the mystery of fogo selvagem? *Adv Exp Med Biol* 1999; 455: 267-269.
23. Ethel T, Brenner S. Diet and Pemphigus. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1406-1410.