

Atopik Dermatitin Tedavi ve Önlenmesinde Farklı Probiyotik Suşlarının Güncel Laboratuvar ve Klinik Veriler Işığında Değişken Etkileri

Various Effects of Different Probiotic Strains in the Therapy and Prevention of Atopic Dermatitis Under the Light of Recent Clinical and Laboratory Data: Review

Öner ÖZDEMİR,^{a,b}
Didem KIZMAZ,^a
Özlem AKDEMİR,^a
Derya BÜYÜKKAYHAN^{a,c}

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
^bAllerji-İmmünooloji Bölümü,
^cYenidoğan Bölümü,
İstanbul Medeniyet Üniversitesi,
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 24.02.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 06.05.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Öner ÖZDEMİR
İstanbul Medeniyet Üniversitesi,
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Allerji-İmmünooloji Bölümü, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
ozdemir_oner@hotmail.com

ÖZET Atopik dermatit (ekzema) allerjik hastalıkların öncüsü olup, aynı zamanda Ig-E aracılı atopik belirtilerin gelişebileceğinin göstergesi olabilir. Günümüzde ekzemanın artmış prevalansı artık epidemik düzeyine ulaşmıştır. Bu yüzden allerjistler, atopik hastalıklar ve ekzemanın tedavi ve önlenmesi için probiyotik kullanımı gibi muhtemel yöntemlerden haberdar olmalıdırlar. Ekzemanın tedavi ve önlenmesi için probiyotik kullanımıyla ilgili çelişkili yayınlar mevcuttur. Amacımız, ekzemanın tedavi/önlenmesi için probiyotik kullanımıyla ilgili randomize ve randomize olmayan klinik çalışmalarından çıkan bilgileri değerlendirip özetlemektir. Burada, ekzemanın tedavi/önlenmesindeki probiyotiklerin rolleri Medline/Pubmed verilerinden derlenmiştir. Elektronik veri ortamı 'probiotics, atopy, atopic diseases, eczema, atopic dermatitis, allergy ve allergic disease' terimleriyle taranmıştır. Sonuçlar ise şöyledir: 27 randomize ve 14 randomize olmayan kontrollü çalışma gözden geçirilmiştir. Bu 41 çalışma, 5000'den fazla hastayı içermekle beraber, her hastanın değil de hastalığın bazı alt gruplarının örneğin; orta şiddette ve IgE-ilişkili ekzema (atopik ekzema)'lı hastaların tedaviden en fazla yarar gördüğünü düşündürmüştür. Çalışmalarda değişik probiyotik suşları ve farklı dozlar kullanılmış ve çoğu çalışmada probiyotik kesildikten sonra tedavinin etkinliği plasebo ile benzer bulunmuştur. Bazı çalışmalar da klinik skorlarda anlamlı fakat kısa süreli iyileşmeyi göstermiş, kesintisiz kullanıma rağmen probiyotiğin devam eden etkisi saptanmamıştır. Sonuç olarak, probiyotikler ekzemanın primer önlenmesinde genel olarak önerilmezler. Ekzemanın tedavi/önlenmesi için besinlere probiyotik ilavesiyle ilgili güncel literatürde yetersiz, fakat oldukça ümit verici kanıtlar mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: Probiyotikler; dermatit, atopik; aşırı duyarlılık; besin aşırı duyarlılığı; ekzema

ABSTRACT Atopic dermatitis (eczema) is known as the earliest of allergic disorders and it might act as an indicator for the development of IgE-mediated atopic manifestations. The increased prevalence of eczema is nowadays defined as epidemic. Thus, being aware of possible measures, e.g. probiotic use, to prevent and/or treat eczema and atopic disease is essential for the allergist. Nevertheless, there is a large amount of conflicting data on the preventive/therapeutic use of probiotics in eczema. Our aim is to summarize and evaluate the available knowledge from randomized/nonrandomized controlled clinical trials of probiotic use in the treatment/prevention of eczema. Here, their roles in the prevention/therapy of eczema under the recent literature gathered from Medline/Pubmed are discussed. Electronic databases were searched with the term probiotics, atopy, atopic diseases, eczema, atopic dermatitis, allergy and allergic disease. The results are: 27 randomized +14 nonrandomized controlled clinical trials were reviewed. These 41 trials involving ≥5000 participants with eczema indicated that not all children receiving probiotics benefited, but subsets of these patients with moderate disease activity and IgE-associated disease (atopic eczema), seemed to have benefited the most. Several probiotic strains with different dosing regimens were used, and many studies showed similar efficacy to placebo shortly after probiotic discontinued. Some studies suggest short-term significant improvement in clinical scores and no sustained benefit from continued ingestion. As a conclusion, probiotics cannot be recommended for primary prevention of eczema. There is insufficient but fairly promising evidence in the literature to recommend the addition of probiotics to foods for prevention/treatment of eczema.

Key Words: Probiotics; dermatitis, atopic; hypersensitivity; food hypersensitivity; eczema

Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde çocuğun bağışıklık sisteminin gelişimi, ağırlıklı olarak yardımcı (helper) T hücresi 2 (Th2) tipi yönünde yanıt verme eğilimindedir. Doğum sonrasında ise kademeli olarak Th2 yanıtının baskılanması ve Th1 sistemi yönünde gelişim mevcuttur.¹ Böylece, yenidoğan döneminde olgunlaşmamış ağırlıklı Th2 yanıtı çevre kaynaklı mikrobiyal temasla gerilemelidir. Aksi takdirde, erken yaşta çocuk immün sisteminin Th2 yönünde gelişmesi ileride atopik/allerjik bozukluklara yol açabilir. Günümüzde aşırı anti-mikrobiyal ilaç kullanımı, mikropsuz gıdaların tüketimi ve çekirdek aile fertlerinin sayısında azalma vb. sonucunda çocukların mikroplarla erken yaşta temalarının azalması ve sık enfekte olmamaları söz konusudur. Çocukluk döneminde allerjik hastalıklarda zamanımızda görülen bu artışın sanayileşmiş ülkelerde daha yaygın görülmesinin nedeninin süt çocuğu barsak immün sisteminin mikrobiyal uyarılmasının azlığına ve tipik batı yaşam tarzında olan abartılı hijyene bağlı olduğu sanılıyor. Bu durum da 'hijyen hipotezi' olarak bilinmektedir.²

Yenidoğan ilk defa doğum sırasında mikrop-larla karşılaşır. Sindirim sisteminin kolonizasyonu doğum şekline göre hemen doğumdan sonra başlar. Erken dönemdeki beslenme stratejileri ve çocuğun çevresindeki hijyenik koşulları da bu kolonizasyonda önemli bir role sahiptirler. Kolonize olan bakterilerin kökeni annenin barsak sistemi ve doğum yoludur.³ Örneğin, sezaryen ile doğan çocuklarda solunum yolu allerjisinin daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Bu da Bifidobakteriler ve Laktobasiller ile kolonizasyonun normal vaginal yoldan doğan bebeklere göre daha geç olmasına bağlanmıştır.⁴ Doğumdan sonra anne tarafından emzirilerek beslenen çocuklarda normal mikrobiyal ortamın oluşmasının sağlanması için ise, bazı laktik asit bakterileri (**LAB**), bifidobakteriler ve annenin cildinden geçen bakterilerin her biri normal flora gelişimi için gereklidir.

Anne sütü içerisinde bol miktarda sindirilemeyen oligosakkaritler mevcuttur, bunlar barsaktan sindirilmeden geçerek çoğunu bifidobakterilerin oluşturduğu yararlı bakterilerin büyümesi ve gelişmesinde büyük önem taşımaktadır.⁵ Bu

bakteriler barsak sistemi florasının gelişimi/düzenlenmesi ve çevresel etkenlerden korunmak için temel oluştururlar. Anne tarafından emzirilerek beslenen süt çocukları ile mama (formüla) ile beslenenler arasında LAB türü olan bifidobakterilerin kolonizasyonunda büyük farklar görülmüştür. Genellikle bifidobakterilerin kolonizasyonu doğumdan hemen sonra görülür, anne tarafından emzirilen çocuklarda ilk hafta içinde baskın bakteri grubu halini alır, en sık görülen türleri Bifidobacterium (**Bfdbm**) infantis/longum/breve olarak rapor edilmektedir.⁶ Ayrıca, anne sütü ile beslenen bebeklerin dışkılarındaki Lactobacillus (**Lctbs**) acidophilus'un en yaygın laktobasil türü olduğu görülmektedir. Öte yandan, mama ile beslenen bebeklerin florası daha karmaşık bir yapıya sahip, bu florada Koliform ve Bacteroides türleri hakim iken, bifidobakteriler anlamlı derecede düşük olarak bulunur.⁷ Süt çocukluğu döneminden sonra florada artan Bacteroides, Veillonella ve fusobakteri türleri sayesinde süt çocuklarının mikrobik florası yetişkinlerinkine benzemeye başlar.⁸

Son yapılan araştırma sonuçlarına göre atopik çocukların barsak florasının sağlıklı çocuklarınkinden farklı olarak yüksek düzeyde Klostridia ve düşük düzeyde bifidobakteriler içerdiği gösterilmiştir. Ayrıca diğer çalışmalarda da *Clostridium difficile* ve *Staphylococcus aureus* gibi potansiyel olarak daha zararlı bakteriler ile erken kolonizasyon sonrası allerji geliştirme riskinin çok daha fazla olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık, allerjik olmayan çocukların barsak florasının bileşiminde LAB ve Bifidobakterilerden oluşan mikroorganizmalar daha sık bulunmuştur. Sonuçta, florada probiyotik türü bakterilerin varlığının çocukları atopiye karşı koruduğu gösterilmiştir.⁹ Bu literatür verileri ışığında, 'zararsız' mikroplar olan probiyotiklerin süt çocuklarında atopinin önlenmesi ve/veya atopiden korunulması amacıyla kullanılabilmesi için araştırmalar devam etmektedir.¹⁰

PROBİYOTİKLER NELERDİR?

Eli Metchnikoff, 106 yıl önce LAB tüketiminin insan vücudundaki mikroorganizmaların yararına olabileceğini öne sürmüştür.¹¹ Ancak, 1960'ların ortalarında yeniden probiyotikler yeni eğilim

(trend) hâline geçmişlerdir. Probiyotikler, Dünya Sağlık Örgütü, Gıda ve Tarım Örgütü ve Birleşmiş Milletler tarafından 'yiyeceklerle beraber uygun miktar ve zamanda alındığında, barsakta üreyerek konağa yarar sağlayan canlı mikroorganizmalardır' olarak tanımlanmaktadır. Bu probiyotikler esas olarak LAB tarafından temsil edilmektedir.¹² Basitleştirecek, probiyotikler yiyeceklerle alınarak barsak florasını konağın yararına düzenleyebilen canlı mikroorganizmalardır.

Probiyotik bakteriler için genel kabul görmüş birçok özellik vardır.

Probiyotikler:

- Mikrobiyal organizmalardır,
- Tüketilmeden önce kültür, manüplasyon ve depolanma sonrasında istikrarlı bir şekilde canlı ve değişmeden kalabilir,
- Mide, safra ve pankreas enzimlerinin sindiriminden etkilenmez,
- Kişinin barsak sistemine girerek bağışıklık sistemini etkiler,
- Tüketildiği zaman konağa fonksiyonel veya klinik bir yarar sağlarlar.¹³⁻¹⁶

ATOPIK DERMATİT (EKZEMA)

Atopik dermatit (AD)'in genel olarak toplumdaki prevalansı %10-20 olmak üzere, süt çocuğu ve daha büyük çocuklarda en sık görülen kronik cilt sorunudur. Hastalık en sık Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'da görülmekle birlikte, coğrafik konum hastalığın prevalansını etkiler.¹⁷ AD gelişmesine yatkınlık oluşturan önemli nedenler arasında genetik taban ve çevresel faktörler vardır. Ekzema, tipik lezyonlar ve bölgelerdeki kronik veya tekrarlayan kaşıntılı deri inflamasyonu anlamına gelir. Eğer pozitif deri prik testleri veya artmış allerjen-spesifik IgE antikorlarıyla IgE-ilişkisi gösterilirse 'atopik ekzema' olarak adlandırılır. Atopi terimi kişide allerjenlere hassaslık ve spesifik IgE yanıtı oluşturmaya genetik yatkınlık olduğuna işaret eder. AD özellikle süt ve yumurta proteinleri başta olmak üzere besin hipersensitivitesi (aşırı duyarlanması) ile bağlantılı bulunmuştur. Ancak AD'lı %40-60 çocukta da, IgE ile allerjenlere duyarlanma gelişmeyebilir.¹⁸ Ekzema terimi son za-

manlarda daha sık kullanılan bir terimdir, fakat pratik amaçlarla bu makalemizde hem AD hem de ekzema terimleri eş anlamlı olarak kullanılacaktır.

Çeşitli araştırmalarda AD'ın şiddetini sınıflamak için birçok öne sürülen metot mevcuttur. Fakat yalnızca AD Şiddet İndeksi Skorlaması (SCORAD), terapötik yanıtın değerlendirilmesinde tekrarlanabilirlik ve doğruluk bakımından AD Avrupa Çalışma Kolu tarafından onaylanmıştır.^{17,18} SCORAD deri lezyonlarının yayılımı ve şiddeti gibi objektif ölçümlerin yanı sıra pruritus ve uyku kaybı gibi subjektif ölçütlerin değerlendirilmesinden oluşmaktadır. AD'lı çocuklar; hafif, orta veya ağır dermatitli olarak SCORAD skorlarına göre sınıflandırılabilirler.

ATOPIK DERMATİTTE KORUYUCU VE TERAPÖTİK PROBİYOTİK KULLANIMININ DENEYSEL VE KLİNİK ESASLARI

AD'den korunulması ve tedavisinde probiyotiklerin kullanılmasıyla ilgili iyi bir deneysel ve klinik teorik altyapı bulunmaktadır. Mikropsuz (germ-free) hayvan modelleri oral toleransın başlaması ve immün fonksiyonun başlamasında bakteriyel barsak kolonizasyonun önemli olduğunu göstermiştir. Daha hafif fakat benzer bir (patogen-free) modelin gittikçe daha temizleşen çevrelerdeki insanlarda daha az göze çarpan fakat benzer bir mekanizmaya neden olduğu ileri sürülmüştür. Probiyotik görevi yapan intestinal flora erken immün uyarımın en belirgin kaynağıdır ve hayatın erken döneminde mikrobiyal yüke önemli katkı sağlar. Bir takım çalışmalar allerjik hastalık geliştiren süt çocuklarının erken intestinal kolonizasyonundaki farklılıklarını göstermiştir. Bu çalışmalar immün sistemin gelişim paternlerinde hayatın ilk haftalarındaki kolonizasyonun etkili olabileceğini ileri sürmüştür.^{19,20} Bu görüşler, barsak florasının lokal ve sistemik immün yanıtı etkilediği gözlemleriyle desteklenmiştir. Diğer dokulara gitmeden önce barsakta dolan olgunlaşan prekürsör hücrelerinin intestinal floradan etkilenebileceği de düşünülmüştür. Respiratuar yol gibi uzak sahalarda sistemik immün yanıtların ve IgA üretiminin probiyotik türlerinden nasıl etkilendiği bu şekilde açıklanmaya çalışılmıştır. Allerjik hastalıklardaki önceden raporlanan klinik

etkiler, allerjinin engellenmesinde probiyotiklerin rolü üzerine artan bir ilgiye neden olmuştur.^{13,14}

Yukarıda kısaca belirtildiği üzere, yenidoğan bebeğin gastrointestinal sistemi doğumda sterildir. Doğumdan hemen sonra ise birçok farklı mikroorganizma ile kolonize olur. Kolonizasyon bir haftada tamamlanır fakat intestinal bakterilerin sayıları ve türleri hayatın ilk birkaç ayında değişkenlik gösterir. Barsak mikrobiyotası -barsağın mikrobiyal canlıları- sağlıklı ve allerjik süt çocukları arasında ve hatta allerjinin yüksek ve düşük prevalansta olduğu ülkeler arasında farklılık gösterir.²¹ Allerji durumunda, intestinal mikrobiyatanın düzenlenmesinin gerektiği düşüncesi, allerjik çocukların sağlıklı çocuklardan farklı mikrobiyata bileşimi olmasıyla desteklenir. Bu çocuklarda allerji gelişimini etkileyen temel değişiklikler laktobasillerle ve Bifidobakterilerle kolonizasyonun düşük derecede olmasıdır. AD'li süt çocuklarında Bfdbm adoesentis'in yüksek prevalansının yanı sıra daha çok erişkin tipte Bfdbm mikrobiyotasına sahip olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan sağlıklı süt çocuklarının anne sütüyle beslenen süt çocuklarında tipik görülen Bfdbm bifidum ile kolonize olduğu bulunmuştur.^{9,22} Bfdbm kolonizasyonundaki bu kantitatif farkların yanı sıra, kalitatif farklar da gözlenmiştir. AD'li süt çocuklarındaki bifidobakteriler in vitro olarak daha yüksek proinflamatuvar sitokin sekresyonuna neden olurken, sağlıklı süt çocuklarındaki bifidobakterilerin daha çok anti-inflamatuvar sitokinler salgılatığı bulunmuştur.^{7,8} Ayrıca, anne sütüyle beslenenlerdeki bifidobakteriler allerjik süt çocuklarındaki bifidobakterilerden daha fazla anti-inflamatuvar, daha az inflamatuvar sitokinleri uyarmaktadırlar. Allerjik ve sağlıklı süt çocuklarındaki bifidobakterilerin Caco-2 doku kültür hücrelerine ve intestinal mukozaya farklı in vitro adhezyon gösterdiği bulunmuştur. İntestinal mukozaya adhezyondaki fark barsak ilişkili lenfoid doku aracılığıyla immün sistemin farklı veya azalmış uyarılmasına neden olabilir.²³ Bifidobakterilerin atopik çocuklarda atopik olmayan çocuklara kıyasla daha az olan sayısının allerjen duyarlanmasında önemli olduğu öne sürülmektedir. Bifidobakterilerin primer olarak Th2-tip yanıtın gelişmesini engelleyerek non-bakteriyel antijenlere

karşı toleransı daha etkin desteklediği düşünülmektedir. Güncel bir çalışmada, Bfdbm lactis'le diyeti desteklenmiş atopik süt çocuklarında feçes kolonizasyonundaki Bacteroides ve *E. coli* oranının düştüğü gösterilmiştir. Daha ilginç olarak, serum IgE düzeyi dışkı *E. coli* sayılarıyla uyumlu ve aşırı duyarlı süt çocuklarında, IgE aynı zamanda *Bacteroides* sayılarıyla da korele bulunmuş.²⁴ Bu nedenle, belli probiyotiklerin barsağın allerjene bağlı inflamatuvar yanıtını etkilediği bilinmektedir. Bu engellenmenin oluşması sistemik allerjik belirtilere neden olabilecek allerjenlere karşı bir bariyer sağlamaktadır.

Avrupa'da yapılan üç doğum kohortundan elde edilen güncel bir prospektif çalışma ise AD ve besin allerjisi geliştiren veya geliştirmeyen süt çocuklarından alınan fekal örneklerin kültüre bağlı analizlerinde barsak mikrobiyotası açısından fark bulamamıştır. Aksine, bağımsız tekniklerden oluşan kohortun bir alt grup incelemesi hayatın ilk 18 ayında sağlıklı kalan yenidoğanlara kıyasla bir haftadan sonra atopik ekzema gösteren yenidoğanların barsak mikrobiyotası anlamlı derecede daha az değişiklik göstermiştir. Bu durum bir kez daha barsak mikrobiyotasının geniş bir karakterizasyonu için klasik mikrobiyolojik tekniklerinin yetersiz olduğunu düşündürmüştür.²⁵ Benzer olarak, başka bir kültüre-bağımlı teknik kullanılarak allerjik olmayan çocuklara kıyasla beş yaşındaki allerjik çocuklarda daha az çeşitte mikrobiyal topluluklar bulunmuştur. Aynı çalışma Bfdbm catenulatum/pseudocatenulatum'un allerjik olmayan çocuklarda egemen olduğunu göstermiştir.²⁶ Aksine, bu belli bifidobakteri türleri farklı yaş, ülke ve hastalık popülasyonunda yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında atopik ekzemayla ilişkilendirilmiş ve bu da durumun kompleksliğini yansıtmıştır. Bakterilerin immünomodülasyon özellikleri belirgin şekilde suşlara bağlı görüldüğünden, belirgin bir suşun etkilediği immün yanıtın doğasının sınıflanmasından daha önemli bir rol oynadığı göz ardı edilemez.

Probiyotikle desteklenen intestinal flora, yaşamın erken safhalarında mikrobiyal antijen maruziyetine katkı sağlar ve erken immün uyarımın önemli kaynaklarından biridir. Allerjik immün ya-

ntlar yaşamda erken ortaya çıktığı için, probiyotik desteği kullanılarak gastrointestinal floranın düzenlenmesinin potansiyel katkılarına belirgin ilgi gösterilmiştir. Ancak, primer olarak hastalığı önlemede probiyotiklerin yeri tartışmalıdır.^{13,14} Şu ana kadar, primer korumada probiyotiklerin rolüne dair sadece birkaç çalışma olmuştur ve ekzemanın insidansında şüpheli düşüşler raporlanmıştır. Allerji/ atopi ya da ekzema gelişiminin önlenmesinde probiyotiklerin rolü tartışmalı olmaya devam etmektedir ve bu durumu incelemek üzere daha fazla benzer çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu derlemenin amacı, en son bilgi ve yapılan çalışmalar ışığında karakteristik probiyotik etkilerini belirtmek, AD'da önleyici/teravi edici rolü olup olmadığını ortaya koymak ve bu etkilerin meydana gelmesindeki temel mekanizmaları tartışmaktır.

EKZEMA DÂHİL OLMAK ÜZERE ATOPIK HASTALIKLARDA PROBİYOTİKLERİN ETKİLERİNİ GÖSTEREN DENEYSEL (HAYVAN) VE KLİNİK (İNSAN) ÇALIŞMALAR

Her ne kadar atopik hastalıkların çoğunda probiyotiklerin faydalı etkileri ileri sürülse de, immün sistem ve atopik hastalıkların gelişmesinde probiyotiklerin nasıl bir etki sağladığı hakkında çok az bilgi vardır. Günümüzde, AD'ın insan veya hayvan modellerinde probiyotiklerin etkisini tanımlayan kısıtlı sayıda yayın vardır. Bu nedenle, değişik deneysel ve klinik atopik hastalık modellerinde probiyotiklerin etkilerinin araştırılması önemlidir. Makalemizde bahsedilen deneysel/hayvan ve klinik/insan çalışmalarından öğrenilmiş probiyotik türlerinin ekzema dâhil atopik hastalıklar üzerine olan değişik etki mekanizmalarını özet olarak göstermektedir (Tablo 1).

a) Barsak bariyerinin olgunlaşması: İntestinal epitel ve konakçıda immün yanıtın artırılmasında probiyotiklerin önemi

Güncel veriler, mikrobiyatanın 'intestinal homeostaz'ın önemli bir düzenleyicisi olduğunu göstermektedir. İntestinal mikrobiyata ve mukoza arasındaki simbiyotik etkileşimin bozulması potansiyel klinik yansıması olan patolojik durumlara

neden olabilir. Daha önce bahsedildiği gibi, mikropsuz ortamda (germ-free) büyütülen farelerin gelişmemiş immün sistemi vardır ve oral toleransı yoktur. Aksine, patojensiz (pathogen-free) ortam fareleri bifidobakteriyel flora ile yeniden toparlanabilmekte ve tolerans geliştirebilmektedirler.²⁷

Barsak ilişkili lenfoid doku için olgunlaşma sinyalleri sağlamalarına ek olarak, probiyotikler barsakta pro- ve anti inflamatuvar sitokinlerin oluşmasını dengelemektedirler. Probiyotik alımından sonra, fekal α -1 antitripsin, serum tümör nekrozis faktör (TNF- α)'daki azalma ve TGF- β ve diğer sitokinlerdeki değişiklikler inflamatuvar mediyatörlerin down-regülasyonunu göstermektedir.²⁸ Örneğin, inek sütü allerjisi olan süt çocuklarında yapılan bir çalışmada, plasebo grubuna kıyasla Lctbs rhamnosus GG (LGG) verilen grupta fekal IgA düzeyleri daha yüksek ve TNF- α düzeyleri de daha düşük bulunmuştur.²⁹ Benzer şekilde, Kirjavainen ve ark. bir çalışmalarında Bfdbm laktis Bb12'nin erken atopik ekzema başlangıcını engellemek için barsak florasını düzenlediğini ileri sürmüşlerdir. Ve bu modifikasyon fekal IgA düzeylerindeki artışın yanı sıra serum TNF- α ve fekal α -1 antitripsin düzeylerindeki azalmayla uyumlu bulunmuştur.²³

Dahası probiyotik bakteriler barsak mikrobiyal çevresinin ve ince barsağın bariyerinin geçirgenliğini dengede tutarak, enteral antijenlerin azalmasını sağlar ve immünojenitelerini de değiştirerek inflamatuvar sürece etki ettikleri sanılmaktadır.³⁰ Probiyotiklerin bu barsak-düzenleyici etkisi spesifik olarak intestinal IgA yanıtı yoluyla barsakların immünolojik bariyerinin probiyotikler tarafından değiştirilmesiyle açıklanabilir.^{31,32} Bu açıklamalarla uyumlu olarak, besin allerjili çocuklarda, probiyotiklerin artmış intestinal geçirgenliği tersine çevirdiği ve bozuk IgA yanıtlarını düzelttiği gösterilmiştir.³³

b) İmmünomodülasyon: Th1/Th2 dengesi, IgE üretimi ve sitokinler

Barsak bariyerinin olgunlaşmasına ek olarak, belli laktobasil ve bifidobakteri suşları monositler ve lenfositler aracılığıyla sitokinlerin üretimini düzenler ve immün sistemi düzenleyici veya toleranslı moda saptırabilir.^{27,34} Yine de, probiyotiklerin ne

TABLO 1: Makalede bahsedilen deneysel/hayvan ve klinik/insan çalışmalarından öğrenilmiş probiyotik türlerinin ekzema dâhil atopik hastalıklar üzerine olan değişik etki mekanizmalarını göstermektedir.

Kaynaklar	Probiyotik türü	Probiyotığın etkisi	Sonuç
Barsak Bariyerinin Olgunlaşması			
Sudo ve ark. ²⁷	Bfdbm	Oral tolerans	↑
Isolauri ve ark. ^{15,29,50,76}	LGG	Fekal IgA seviyesi	↑
Isolauri ve ark. ^{15,29,50,76}	Lctbs rhamnosus GG (LGG)	Barsak-stabilize edici etki	↑
Malin ve ark. ³¹	LGG	Barsak savunması	↑
Kaila ve ark. ³³	Lctbs	İntestinal geçirgenlik	↓
İmmünomodulasyon			
Niers ve ark. ^{37,58,82}	Bfdbm bifidum/infantis; Lctbs lactis	Th2 Sitokinleri	↓
Niers ve ark. ^{37,58,82}	Bfdbm bifidum/infantis; Lctbs lactis	IL-10 Üretimi	↑
Maassen ve ark. ^{38,105}	Lctbs casei	IL-10 Üretimi	↑
Maassen ve ark. ^{38,105}	Lctbs reuteri	Th1 Sitokinleri	↑
Maassen ve ark. ^{38,105}	Lctbs casei	IL-4 Üretimi	↑
Kim ve ark. ^{42,62,83}	Bfdbm lactis/ bifidum; Lctbs acidophilus	IL-10 Üretimi	↑
Kim ve ark. ^{42,62,83}	Bfdbm lactis/ bifidum; Lctbs acidophilus	IL-4 Üretimi	↓
Kim ve ark. ^{42,62,83}	Bfdbm lactis/ bifidum; Lctbs acidophilus	IFN-γ Üretimi	↑
Kim ve ark. ^{42,62,83}	Bfdbm lactis/ bifidum; Lctbs acidophilus	IgE Üretimi	↓
Takahashi ⁴³	Bfdbm longum	Th2 Sitokinleri	↓
Takahashi ⁴³	Bfdbm longum	IgE Üretimi	↓
Sistek ve ark. ⁴¹	Lctbs rhamnosus GG (LGG)	IL-10 Üretimi	↑
Kruisselbrink ve ark. ³⁹	Lctbs plantarum	IL-10 Üretimi	↓
Hart ve ark. ⁵⁹	Bfdbm bifidum	IL-10 Üretimi	↑
Th1/Th2 balansı			
Niers ve ark. ⁵⁸	Bfdbm bifidum	En kuvvetli Dendritik hücre kutuplayıcısı	↑
Hart ve ark. ⁵⁹	Bfdbm bifidum	Dendritik hücre fenotip modulatörü	↑
Braat ve ark. ⁶⁰	Lctbs rhamnosus	Dendritik hücre fonksiyon modulatörü	↑
Smits ve ark. ⁶¹	Lctbs reuteri/casei	Monosit-derivasyonlu dendritik hücre hazırlanması	↑
Serum İnflamatuar Parametreleri			
Maassen ve ark. ^{38,105}	Lctbs reuteri	İmmünomodulasyon	↑
Sistek ve ark. ⁴¹	Lctbs rhamnosus GG (LGG)	İmmünomodulasyon	↓
Tolerjenik Dendritik Hücre Gelişimi			
Niers ve ark. ^{37,58,82}	Bfdbm	Neonatal dendritik hücre hazırlanması	↑
Braat ve ark. ⁶⁰	Lctbs rhamnosus	Dendritik hücre fonksiyon modulatörü	↑
Smits ve ark. ⁶¹	Lctbs reuteri/casei	Monosit-derivasyonlu dendritik hücre hazırlanması	↑
Toll-benzeri Reseptör Stimulasyonu			
Hoarau ve ark. ⁷⁰	Bfdbm bifidum/infantis; Lctbs salivarius	TLR-2 aktivasyonu	↑
Forsythe ve ark. ⁷¹	Lctbs reuteri	TLR-9 aktivasyonu	↑
Regülatör T- hücre Üretimi			
Smits ve ark. ⁶¹	Lctbs reuteri/casei	Monosit-derivasyonlu dendritik hücre hazırlanması	↑
Kim ve ark. ^{42,62,83}	Bfdbm bifidum; Lctbs acidophilus	TGF-β üretimi	↑
Feleszko ⁶³	LGG, Bfdbm lactis (Bb-12)	TGF-β üretimi	↑
T-hücre Duyarsızlanması			
Kruisselbrink ve ark. ³⁹	Lctbs plantarum	Spesifik T-hücre cevabı inhibisyonu	↑
Braat ve ark. ⁶⁰	Lctbs rhamnosus	Dendritik hücre fonksiyon modulatörü	↑

Lctbs: Lactobasil; Bfdbm: Bifidobakteri; LGG: Lctbs rhamnosus GG; ↑ : artmış etki; ↓ : azalmış etki.

Th1 ne de Th2 hücrelerinin allerjene yanıtlarında önemli bir etkisi olmadığını gösteren çalışmalar vardır. Farklı probiyotik suşlarının sitokin uyarım profilleri değişik olsa da, sağlıklı süt çocuklarından elde edilen suşlar temelde non-inflamatuar sitokinleri uyarmaktadır.³⁵ O yüzden, probiyotiklerin uyardığı sitokin profilindeki değişiklikler probiyotik suşuna veya alanına spesifik ve kullanılan deneysel sisteme bağlı olabilir. Örneğin, *Lctbs reuteri* proinflamatuar ve Th1 sitokinlerini uyarır. *Bfdbm bifidum/infantis* ve *Lctbs lactis* ise Th2 sitokinlerini azaltır.³⁶

Birçok çalışma probiyotik bakterilerin immün sistemi düzenleyici etkilerini göstermiştir. Bir çalışmada, *Bfdbm bifidum/infantis* ve *Lctbs lactis* Th2 sitokinlerini düşürmüş ve farklı periferik kan mononükleer hücre kültürlerinde interlökin (IL)-10 üretiminin potansiyel uyarıcıları olarak görev yapmışlardır.³⁷ Başka bir çalışmada, sekiz yaygın *Lctbs* suşunun parenteral uygulanmasıyla, antijene fare barsak mukozasının yanıtı sonucunda sitokinlerin uyarılması araştırılmıştır. *Lctbs reuteri* proinflamatuar ve Th1 sitokinlerini uyarılmış; ancak *Lctbs casei* IL-10/IL-4'ü uyarıma eğilim göstermiştir.³⁸ Yine de aksine, probiyotik alan bazı çocuklarda, ev tozu allerjenlerine karşı azalmış IL-10 yanıtı gözlenmiştir.³⁹ Bir çalışmada ise, süttten kesilme sırasında verilen *Lctbs F19*'un ekzema oluşum insidansına ve Th1/Th2 dengesi bakımından etkileri incelenmiştir. Çift-kör, plasebo kontrollü, randomize bu çalışmada, 4-13 aylık süt çocukları *Lctbs* içeren veya içermeyen tahıllarla beslenmiştir. On üçüncü ayda, plasebo grubuna kıyasla probiyotik grubunda IFN- γ /IL-4 oranı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Plasebo grubuna kıyasla probiyotik grubunda daha yüksek Th1/Th2 oranının saptanması, T-hücre aracılıklı immün yanıtta *Lctbs*'nin güçlendirici etkisini göstermektedir.⁴⁰ Probiyotikler aynı zamanda bazı atopik çocuklarda Th1 sitokinleri artırmış ve allerjen aracılıklı IgE ve Th2 sitokinlerini de inhibe etmiştir.⁴¹

Bir fare modelinde, *Bfdbm lactis/bifidum* ve *Lctbs acidophilus* içeren oral probiyotik uygulamasının etkileri ovalbumin (OVA)-aracılıklı besin allerjisi oluşturulmuş farelerde çalışıldı. Probiyotiklerle tedavi edilen farelerde OVA-spesifik IgE, IgG1

ve IgA üretimi baskılandı. Ek olarak IL-4'ün düzeyi anlamlı olarak düşüktü. İnterferon (IFN)- γ ve IL-10'un düzeyleri tedavi edilmeyen farelere kıyasla probiyotiklerle tedavi edilen farelerde anlamlı olarak daha yüksekti.⁴² Başka bir fare modelinde, *Bfdbm longum*'un DNA sekansının bir immün uyarıcı olarak ağızdan uygulanmasının farelerde Th2 immün yanıtını baskıladığı ve in vitro ortamda IgE üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir.⁴³ Son bir çalışma, *Bfdbm lactis Bb-12* veya LGG uygulanmasının antijen spesifik IgE üretimini baskıladığını göstermiştir.⁴⁴

Pro-inflamatuar sitokinler, IFN- γ , TNF- α ve IL-12'nin salınımında da probiyotik kullanımıyla düşüş bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Uyumlu olarak, deneysel bir çalışmada, probiyotik desteği artmış IFN- γ ekspresyonuyla beraber allerjene duyarlı domuzlarda allerjik deri yanıtlarının derecesini düşürmüştür.⁴⁵ Ancak, Rosenfeldt tarafından yapılan çalışma, altı haftalık probiyotik tedavisi sırasında serum sitokinlerinde anlamlı değişiklik göstermemiştir.⁴⁶ Brouwer'in başka bir çalışması da sitokin üretiminde probiyotik tedavisiyle olan değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermiştir.⁴⁷ Bu sonuçlar, plasebo yerine LGG ile tedavi edilen AD'lı süt çocuklarında periferik kan mononükleer hücrelerinde INF- γ üretiminde artış gösterebilen Pohjavuori'nin sonuçlarından farklıdır.⁴⁸ Ayrıca, probiyotik tedavili çok genç çocukların AD şiddetindeki iyileşmeler de IFN- γ yanıtının kapasitesindeki anlamlı artışlarla ve deri ve enterik floranın değişen yanıtlarıyla ilişkili bulunmuştur. Bu etki probiyotik tedavisi kesildikten iki ay sonra bile belirgin olmaya devam etmiştir.⁴⁹

Serumda çözünebilir- CD4'ün düşüşü Isolauri tarafından T-hücre aktivasyonunun bir markırı olarak tanımlanmıştır. Aynı zamanda *Bfdbm lactis* ve LGG ile desteklenen AD'lı süt çocuklarının serumunda CD4 gibi allerjik inflamasyonun indirekt markırlarında da anlamlı değişiklikler bulunmuşlardır.⁵⁰

Boyle tarafından yapılan randomize kontrollü çalışma (RKÇ) ekzemadan korunma için gebelik sırasında yapılan LGG tedavisinin kord kanındaki immün markırlar (TGF- β , IL-10, IL-12, IL-13, IFN- γ , TNF- α vb.) ile Dendritik ve Treg hücre sayılarında herhangi bir değişikliğe yol açmadığını göstermiştir.⁵¹

On iki klinik (insan) çalışmasını içeren bir derleme; bildirilenlerin %67'si süt çocuğu ve erken çocukluk döneminde olmasına rağmen, allerji ilişkili bozukluklara karşı korunma ile anne sütündeki TGF- β 1/TGF- β 2 düzeyleri arasında pozitif ilişkiyi gösterdi. Çalışmalar arasında TGF- β 'nin konsantrasyonundaki yüksek değişkenlik, bazılarında anedeki atopi hikâyesiyle veya probiyotiklerin kullanımıyla açıklandı. İnsan sütündeki TGF- β süt çocuklarında uygun immün yanıtın gelişmesinde/idamesinde önemlidir ve istenmeyen immünolojik sonuçlara karşı koruma sağlayabilmektedir. Bir çalışmanın amacı, bebeklerde duyarlanma ve ekzema ile ilişkili anne sütü ve kolostrumun immünolojik içeriğinde probiyotik desteğinin etkisini araştırmaktı. Total/sekretuar IgA, TGF- β 1/- β 2, TNF- α , IL-10 ve çözünebilir CD14 düzeyleri gestasyonel 36. haftadan doğuma kadar probiyotiklerle tedavi edilen kadınlardan alınan kolostrum ve sütte analiz edildi. Anne sütündeki IgA, TGF- β 1, TNF- α ve CD14 probiyotiklerin alınmasından etkilenmemişti. Gebelik sırasında probiyotiklerin alınması TGF- β 2'nin düşük düzeyleriyle ve kolostrumda IL-10'un az artmış düzeyleriyle ilişkiliydi. TGF- β 2'nin düşük düzeyde bulunduğu anne sütünü alan süt çocukları, daha az oranda duyarlaşma eğilimi gösterdi. Hayatın ilk iki yılında anne sütü alan süt çocuklarında da IgE-ilişkili ekzema daha az olasıydı.⁵² Ancak, Boyle'un başka bir araştırması ekzemadan korunma sağlamak için gebelik sırasındaki LGG tedavisinin anne sütünde azalmış çözünebilir CD14 ve IgA düzeyleriyle ilişkili olduğunu, fakat TGF- β ile ilişkili olmadığını göstermiştir.⁵¹ Bu çalışmalar arasındaki farklar, anne sütünün immünolojik içeriğini etkileyebilecek probiyotik türlerinin var olabileceğini düşündürmektedir.

c) Anti inflammatuar etkiler:

Serum inflammatuar parametreleri üzerine etkileri

Probiyotiklerin anti inflammatuar etkileri lamina propriada, Peyer plaklarında ve tedavi edilen hayvanların dalaklarında immün sistem hücreleri tarafından IL-10 üretimini artırmasına bağlanmıştır.³⁵⁻³⁸ LGG'nin oral uygulanması atopik çocuklarda artmış IL-10 konsantrasyonlarına neden olmuştur. Bu da spesifik probiyotiklerin in vivo olarak da anti inflammatuar etkisi olabileceği ve olası

regülatuar veya tolerans mekanizmalarını güçlendirebileceğini göstermiştir. Betsi ve ark. 13 ilişkili RKC'nin sonuçlarından bulguların bir değerlendirmesini yapmıştır. On çalışmada probiyotikler AD'nin tedavisinde ve üçünde koruyucu olarak kullanılmıştır. Buradaki dört RKC'de, klinik düzelme bazı inflammatuar markırlardaki değişmelerle ilişkilidir.⁵³ Başka bir randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma Brouwer tarafından yapılmış ve inflammatuar parametrelerde probiyotik tedavisinin istatistiksel anlamlı bir etkisini göstermemiştir.⁴⁷

Bazı probiyotiklerin proinflammatuar sitokinleri Th17 hücreleri üzerinden azalttığı raporlanmıştır. Bu yeni keşfedilen T-hücresi alt tipinin probiyotiklerce baskılanması tüm inflammatuar cevapları içeren farklı deneysel modellerdeki etkileri açıklayabilir. Örneğin, Lctb casei'nin Th17 hücrelerinden salınan inflamasyona yol açan proinflammatuar sitokinleri baskıladığı gösterilmiştir.⁵⁴ Ayrıca bir çalışmada bir probiyotik karışımının (Lctbs acidophilus, Lctbs casei, Lctbs reuteri, Bfdbm bifidum ve Streptococcus thermophilus) uygulanması hem T hem de B-hücrelerine ilaveten Th1, Th2 ve Th17 sitokinlerinin down-regülasyonunu etkilemiştir.⁵⁵

Woo'nun bir çalışması Lctbs sakei desteğinin etkisini atopik ekzema-dermatit sendromlu çocuklarda incelemiştir. Bu çalışmada probiyotik uygulaması, plaseboya kıyasla, CCL-17 ve CCL-27 gibi düşük serum düzeyleri bulunan kemokinlerle ilişkiliydi, hepsi SCORAD total skoruyla da anlamlı derecede uyumluydu.⁵⁶

Probiyotiklere bağlı gelişen ve yüksek CRP, IgE, IgA ve IL-10 düzeyleri ile karakterize kronik düşük evre inflamasyon bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Benzer değişiklikler kronik helmint enfeksiyonuyla ilişkili düzenleyici mekanizmaların indüksiyonunda da gözlenir. Allerjiye yatkın iki yaşındaki çocuklarda ekzemanın azalmış riskiyle artmış CRP ilişkisi, kronik düşük evre inflamasyonun ekzemadan koruduğu görüşünü desteklemektedir. Bu bulgular immün düzenleyici/koruyucu olarak kronik helmint maruziyetinin allerjiden korunmada rolünü vurgulamaktadır.⁵⁷

Rosenfeldt'in bir çalışmasında Lctbs'nin 2 probiyotik suş (Lctbs rhamnosus ve Lctbs reuteri) kombinasyonu AD'li 1-13 yaşındaki çocuklara altı hafta verildi. Aktif tedavi sırasında, serum eozinofil katyonik protein (ECP) düzeyleri anlamlı düştü. Lctbs rhamnosus ve Lctbs reuteri'nin bu kombinasyonu AD'ın tedavisinde faydalıydı ve etki atopik ekzema hastalarında daha belirgindi.⁴⁶ Brouwer tarafından yapılan başka bir çalışma, Lctbs türlerinin desteği sırasında, orta derecede fakat anlamlı düzeyde çözünebilir ECP düzeylerinde azalma buldu. Aktive eozinofillerden salınan bir sitotoksik protein olan ECP, AD'da hastalık aktivitesini takipte de kullanılmıştır. Bu nedenle çözünebilir ECP, hastalığın diğer markırlarına kıyasla ekzemanın akut alevlenmelerinde daha hassas bir markır olabilir.⁴⁷ Brouwer tarafından yapılan bu çalışma, idrarda eozinofil protein X (EPX)'te probiyotik desteğinin anlamlı etkileri olmadığını gösterse de, Isolauri Bfdbm lactis ve LGG verilen süt çocuklarının idrarında EPX'te anlamlı değişimler saptamıştır.¹⁵

d) Tolerogenik dendritik hücrelerin gelişmesi

Bfdbm cinslerinden seçilmiş türlerin T-hücre cevaplarını kutuplaştırmak için in vitro kültürde neonatal dendritik hücreleri (DH) yönlendirdiği gösterilmiştir. Bu nedenle allerjik hastalıkların primer önlenmesinde neonatal DH aday olarak kullanılabilir. Bfdbm bifidum IL-4 üreten T-hücrelerinin azalmasıyla eş zamanlı IFN- γ üreten T-hücrelerinin artışı içeren Th1-hücre yanıtını sürdüren in vitro kültürde DH'lerin en güçlü polarizörü (kutuplayıcısı) olarak bulunmuştur.⁵⁸ Ek olarak, Bfdbm bifidum'un uyardığı T-hücreleri, daha fazla IL-10'un üretmek üzere DH'leri olgunlaştırmıştır.⁵⁹ Dahası Lctbs rhamnosus, probiyotik bakterilerin başka bir türü olarak, T-hücresi duyarsızlığını oluşturmak için DH fonksiyonunu düzenleyebilmektedir.⁶⁰ Lctbs reuteri/casei'nin de Treg hücrelerinin oluşumu için bir tür C tipi lektin olan DH-spesifik interselüler adhezyon molekülü 'DC-SIGN' aracılığıyla monositlerden-derive DH'leri hazırladığı gösterilmiştir.⁶¹ Bu Treg hücreleri artmış miktarda IL-10 üretir ve çevredeki T-hücrelerinin proliferasyonunu durdurabilmektedirler. Bu çalışma, belli probiyotik bakterilerce DC-SIGN'in hedef alınması

halinde, AD dâhil olmak üzere bir takım inflamatuvar hastalıkların tedavisinde etkili olmalarının sebebini açıklayabilir.

e) T-düzenleyici (T-regülâtör: Treg) hücreler tarafından immün-düzenleme

Daha önce değinildiği üzere, Lctbs reuteri/casei'nin Treg hücrelerinin gelişimini sürdürmek için DC-SIGN aracılığıyla monosit-derive DH'leri şartlandırdığı gösterilmiştir.⁶¹ Probiyotik kombinasyonlarının paradoksik bir Th2 uyarımına ve kronik düşük evre inflamasyona neden olduğu iddia edilmektedir. Pratik olarak bu da kronik helmint enfeksiyonuyla aynıdır. Kolonizasyon geçici olduğundan, Treg hücrelerinin uyarılması kalıcı değildir. Bu nedenle, bu immünolojik etkiler sürdürülmediğinde, klinik etkiler eş zamanlı kaybolmaktadır. Örneğin, helmint enfeksiyonları tedavi edildiğinde, allerjik duyarlaşmanın prevalansı hızla artmaktadır. Bu durum azalan probiyotik etkisi gibi akla yatkındır.⁵⁷

Güncel çalışmalar probiyotiklerin bir etkisinin IL-10 bağımlı, TGF- β ilişkili Treg'lerin diferansiyasyonunu başlatması olduğunu bildirmektedirler. Besin allerjisi olan fare modelinde, Bfdbm bifidum ve Lctbs acidophilus'un oral uygulanması OVA-spesifik IgE üretimini baskılamıştır.⁶² Fare astım modeliyle yapılan diğer bir çalışma, probiyotik bakterilerin yenidoğan döneminde uygulanmasının sonraki allerjik duyarlaşmayı ve hava yolu hastalığını Treg hücreleri ve TGF- β üretimi üzerinden engellediğini göstermiştir.⁶³

Probiyotik uygulaması ile vücutta CD4+/Foxp3+-Treg'in üretilmesi immün ve allerjik bozuklukları baskılayabilir.⁵⁵ Günümüzde, iki çalışma belli probiyotik suşların oral uygulanmasının Foxp3+-Treg'leri artırabileceğini göstermiştir. Ayrıca ekzematöz dermatitte epidermal veya dermal Foxp3+'in azalmasının hastalık patogeneze katkı sağlayabileceği bilinmektedir. Güncel bir çalışmada bir probiyotik karışımının CD4+/Foxp3+-Treg hücrelerini artırdığı gösterilmiştir.⁶⁴ Probiyotik karışımının - Lctbs acidophilus, Lctbs casei, Lctbs reuteri, Bfdbm bifidum ve *Streptococcus thermophilus*- uygulanması hem T, hem de B-hücre duyarsızlığını, ayrıca Th1/Th2/Th17 sistem sitokinlerinin down-re-

gülasyonunu etkileyebilir.^{55,65} Aynı zamanda CD4+/CD25- popülasyonundan CD4+/Foxp3+-Treg üretimini tetikler ve doğal meydana gelen CD4+/CD25+-Treg supresyon aktivitesinin artmasını sağlar. T-hücrelerinin Foxp3+-Treg'lere dönüşümü yüksek IL-10 ve TGF- β düzeylerini eksprese eden düzenleyici DH tarafından başarılmaktadır. Bir AD'lı fare modelinde bu probiyotik karışımıyla tedavi IgE düzeylerini, infiltrate lenfositleri, granülositleri ve AD-ilişkili sitokinlerin düzeyini düşürerek klinik semptomları anlamlı olarak durdurmuştur.⁵⁵ Lctbs casei tedavisi haptent-duyarlı farelerin derisinde FoxP3-Treg hücrelerin sıklığını ve deriyi süzen lenf nodlarında CD4+/CD25+-Treg hücreleri yoluyla IL-10 üretimini artırmıştır. Bu veriler oral uygulanan Lctbs casei'nin düzenleyici CD4+ ve CD8+-efektör T-hücrelerinin kontrolünü içeren mekanizmalarca, immünsupresyona neden olmadan, T-hücre ilişkili deri inflamasyonunu etkin şekilde baskılayabilmektedir. Lctbs casei böylece insanlardaki T-hücre aracılı allerjik deri hastalıklarında immünomodülasyon için ilgilenilen potansiyel bir probiyotiği yansıtabilir.⁶⁶ Ancak, başka bir çalışma Foxp3 ekspresyonunun altıncı ayda AD'lı süt çocuklarında daha yüksek olduğunu, fakat doğumda verilen probiyotik tedavisinden etkilenmediğini göstermiştir.⁶⁷

f) Lenfosit alt popülasyonları

Birçok çalışma sağlıklı ve AD'lı bireylerde probiyotiklerin değişik şekillerde periferik kan immün parametrelerini düzenlediğini ortaya çıkarmıştır.

Gerasimov orta-şiddetli AD'lı okul öncesi çocukların periferik kan lenfosit alt grupları üzerine Bfdbm lactis ve Lctbs acidophilus'un etkilerini ve klinik yansımalarını değerlendirmek için bir çalışma yapmıştır. CD4'ün yüzdesi, CD25'in yüzdesi ve mutlak sayısı düşük bulunmuştur. Ayrıca CD8'in yüzdesi ve mutlak sayısı sekizinci haftada probiyotik alan grupta artmıştır. CD4 yüzdesi, CD25 yüzdesi, CD25 kesin sayısı ve SCORAD değerleri arasında sekizinci haftada probiyotik kullanan grupta anlamlı korelasyon buldular. Sonuçta; frukto-oligosakkaritli bir probiyotik karışımın uygulanması, AD'lı çocukların periferik kanındaki lenfosit alt kümesindeki değişikliklere uygun şekilde anlamlı klinik iyileşmeyle ilişkili bulunmuştur.⁶⁸

Ancak, başka bir çalışmada ana lenfosit alt grupları diyetle probiyotik eklenmesinden etkilenmemiştir. Sağlıklı ve AD'lı bireylerde CD4+/CD25+ T-hücre oranları benzerken, CD4+/CD54+ AD'lı hastalarda anlamlı oranda düşük bulunmuş ve sağlıklı bireylerde değişmeden kalmıştır. Roessler tarafından yapılan bir çalışmanın amacı sağlıklı gönüllü ve AD'lı bireylerde Lctbs paracasei, Lctbs acidophilus ve Bfdbm animalis subsp. lactis kombinasyonunu içeren probiyotik bir içeceğin klinik ve immünolojik parametrelere olan etkisini feçeslerinden değerlendirmektir. Bu çift-kör, randomize çalışma, 15 sağlıklı erişkin ve 15 AD'lı hastada yapıldı. Probiyotik ürünü veya plasebo iki ay için verildi. AD'lı hastalarda, SCORAD'ta %15,5 oranında düşme saptandı. Ancak, CD57+ T-hücreleri probiyotik alımından sonra sağlıklı erişkinlerde anlamlı oranda artarken hastalarda değişmedi.⁶⁹

g) Toll -benzeri reseptör uyarılması

Bazı deneyler, enfeksiyöz ajanların Toll-benzeri reseptör (TLR) gibi spesifik reseptörleri uyarması sonucu, konağın AD'dan korunabileceğine işaret etmişlerdir. Barsak lenfoid ve epitelyal hücrelerindeki TLR gibi bir patern tanıma reseptör ailesi bakteriyel moleküler paternleri tanıyarak doğal immün yanıtlara aracılık etmektedir ve böylece edinilmiş immüniteyi yönetmektedir. IgE-ilişkili allerjik hastalıklara karşı probiyotiklerin sunduğu geçici koruma IL-6 gibi araçlar üreten TLR'lerin uyarılmasına bağlıdır. Bunlar daha sonra B-hücrelerinden IgA farklılaşmasını uyarır. Bu olayların her ikisinin de ekzemalı süt çocuklarında probiyotik uygulamasından sonra meydana geldiği gösterilmiştir.

Benzer olarak, ekzemalı süt çocuklarında probiyotik uygulamasından sonra TLR uyarımının aynı zamanda artmış düzeyde serum CRP, IL-10 ve IgE düzeylerine neden olduğu düşünülmüştür.⁵⁷ Bu probiyotik uyarımına bağlı düşük evre inflamasyon sonucu CRP, IgE, IgA ve IL-10 yükselmesi, tipik olarak helmint enfeksiyonu ilişkili düzenleyici mekanizmalarla gözlenen değişiklikler ile karakterizedir. Dahası, allerjiye eğilimli iki yaşındaki ekzema riski azalmış çocuklarda artmış CRP düzeyleri kronik, düşük evre inflamasyonun ekzema-

dan koruduğu görüşünü desteklemektedir. Bulgular Treg hücrelerinin aktivasyonu aracılığıyla allerjiden koruyan immünomodülatör benzeri kronik mikrobiyal maruziyetin rolünü güçlendirmektedir. Benzer olarak, Bfdbm bifidum/infantis ve Lctbs salivarius gibi LAB tiplerinin TLR-2'yi aktiveleştirebildiği gösterilmiştir.⁷⁰ Lctbs reuteri'nin oral uygulanması astmatik bir yanıtın majör karakteristiklerini zayıflatmaktadır. Hava yolu eozinofili, lokal sitokin yanıtı ve metakoline hiperreaktivite bu karakteristikler arasındadır. Lctbs reuteri'nin hava yolundaki bu etkisinin TLR-9'a bağlı olduğu bulunmuştur.⁷¹

Özetle: Probiyotiklerin lokal etkileri barsak geçirgenliğinde ve antijenlerin sistemik geçişinde azalmayı, artmış lokal IgA üretimini ve lokal inflamasyonun veya tolerans indüklenmesinin değişmesini içermektedir. Bazı sistemik etkiler ise; TLR'lerin yol açtığı anti inflamatuvar etkileri, allerjenlere yanıtın Th1 yönüne saptırılmasını ve Treg hücre üretimine ek olarak tolerojenik DH'lerin aktivasyonunu içermektedir.

ATOPIK DERMATİTİN TEDAVİ VE ÖNLENMESİNDE PROBİYOTİKLERİN ROLÜNÜ GÖSTEREN KLİNİK (İNSAN) ÇALIŞMALARI

Günümüzde artmış prevalansta atopik hastalıkların görülmesi bir epidemi olarak tanımlanmaktadır. AD, en bilinen atopik hastalıktır ve IgE-aracılı atopik bulgular için bir gösterge olarak alınabilir. Böylece, allerjistlerin atopik hastalıkların önlenmesi ve tedavisi açısından probiyotik kullanımı gibi olası önlemlerin farkında olmaları gerekmektedir. Burada, probiyotiklerin AD'ın tedavisi ve önlemedeki rolleri; Medline ve Pubmed veri tabanlarından elde edilen güncel literatür verileri ışığında tartışılacaktır. Ek olarak, allerjik hastalıklarda farklı probiyotik türlerinin etkileri, Tablo 2'de özetlenmiştir.

IgE-DUYARLI (ATOPIK) VE IgE-DUYARLI OLMAYAN (NON-ATOPIK) EKZEMA GRUPLARI ARASINDA HERHANGİ BİR FARKLILIK VAR MIDIR?

Birçok çalışmada ekzema hastalarında probiyotiklerin faydalı olacağına dair sonuçlar elde edilmiş-

tir. IgE-duyarlı çocuklarda, probiyotiklerin etkinliğini desteklemek üzere, yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar gösterilmiştir. Yaşamın ilk iki yılında Lctbs rhamnosus ile tedavinin; IgE-ilişkili ekzema görülme sıklığını yaklaşık yarıya düşürdüğü bulunmuştur.¹⁶ Başka bir çalışmada LGG ile tedavinin; IgE-duyarlı atopik ekzema/dermatiti olan bebeklerde belirtileri hafiflettiği gösterilmiştir.²⁸ Gıda allerjisi olan atopik çocuklarda Lctbs rhamnosus ve Bfdbm lactis gibi probiyotiklerin etkinliği de gösterilmiştir. Bu etkinin, pozitif deri testi ve yüksek IgE düzeyleri olan çocuklarda daha çok belirgin olduğu gösterilmiştir.⁴⁰

Ancak, diğer bazı çalışmalarda probiyotiklerin takviyesi, allerjik hastalıkların şiddeti ve sıklığıyla arasında anlamlı bir sonuç bildirilmemiştir. Örneğin, Boyle ve ark. yaptıkları çalışmada, AD'lı bebeklere uygulanan LGG'nin yararlı olmadığını bildirmişlerdir.⁵¹ Sadece birkaç meta-analiz çalışmasında da, IgE-duyarlı atopik çocuklarda probiyotiklerin etkinliği belirlenmemiştir. Ancak, çalışmalar arasındaki çelişkinin, probiyotik suşlarının farklılıklarından ve diğer bazı faktörlerden kaynaklanabileceği, bazı probiyotik çeşitlerinin halen ekzema gibi allerjik hastalıklarda tedavi amaçlı kullanılabileceği belirtilmiştir.^{13,14}

IgE-DUYARLI (ATOPIK) EKZEMA TEDAVİSİ VE ÖNLENMESİ

Yakın zamanda yayımlanmış en büyük çalışmalardan biri olan Viljanen ve ark., günümüze kadar kullanılan LGG ve probiyotik karışımları (LGG, *Lctbs rhamnosus* LC705, *Bfdbm breve* Bb99, ve *Propionibakterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS) ile plaseboyu karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada, AD'lı 230 Finli çocuk dört hafta boyunca LGG, dört probiyotik içeren yukarıdaki karışım ya da plasebo ile tedavi edilmişlerdir. Probiyotik desteği verilen çocuklardan, sadece "IgE-duyarlı atopik ekzema/dermatit sendromu (AEDS) olan bebekler"de SCORAD indeksinde anlamlı iyileşme meydana geldiği gösterilmiştir. IgE-duyarlı çocuk alt grubunda, LGG verilen çocukların SCORAD indeksi, plasebo grubuna oranla daha fazla düşüş göstermiştir. Fakat bu etkinin, zaten başlangıçta da SCORAD indeksinin daha yüksek olmasına bağlı olabileceği de bildirilmiştir. İki grup arasında, dört-haftalık

TABLO 2: Makalede değinilen insan/klinik çalışmalardan çıkartılan değişik probiyotik türlerinin atopik ve non-atopik ekzema hastalığındaki farklı etkileri verilmektedir.

Referanslar	Probiyotik türü	Atopik Dermatit (Ekzema) Tipi	Sonuç
Atopik (IgE-duyarlı) Ekzema			
Isolauri ve ark. ^{15,29,50,76}	Bfdbm or Lctbs	Besin (inek sütü) Allerjisi	↓
Wickens ve ark. ⁸¹	Lctbs rhamnosus	IgE-duyarlı Ekzema	↓
Viljanen ve ark. ^{28,72}	LGG	Atopik Ekzema /Dermatit Sendromu	↓
Sistek ve ark. ⁴¹	Lctbs rhamnosus + Bfdbm lactis	Ekzema , besin- duyarlı atopi	↓
Kuitunen ve ark. ⁷⁴	Lctbs+ Bfdbm+ Propionibacteria	IgE-duyarlı Allerji	↓
Majamaa ve ark. ¹⁵	LGG	Besin- duyarlı Ekzema	↓
Rosenfeldt ve ark. ⁴⁹	Lctbs rhamnosus + Lctbs reuteri	Atopik Ekzema	↓
Kukkonen ve ark. ^{73,108}	Mix (LGG, Lctbs rhamnosus LC705, Bfdbm breve, Propionibacterium)	Atopik Ekzema	↓
Abrahamsson ve ark. ⁷⁵	Lctbs reuteri ATCC 55730	Atopik Ekzema	↓
Non-Atopik Ekzema			
Kalliomäki ve ark. ¹⁶	LGG	Atopik Dermatit	↓
Woo ve ark. ⁵⁶	Lctbs sakei	Atopik Dermatit	↓
Weston ve ark. ⁷⁸	Lctbs fermentum	Atopik Dermatit	↓
Hoang ve ark. ⁷⁹	Lctbs rhamnosus	Atopik Dermatit	↓
Hattori ve ark. ⁸⁰	Bfdbm breve	Atopik Dermatit	↓
Wickens ve ark. ⁸¹	Lctbs rhamnosus, Bfdbm animalis (Bb-12)	Atopik Dermatit	↓
Marschan ve ark. ⁵⁷	Probiyotik Miks (LGG, Lctbs rhamnosus LC705, Bfdbm breve, Propionibacterium)	Atopik Dermatit	↓
Niers ve ark. ^{37,58,82}	Bfdbm bifidum, Bfdbm lactis, Lactococcus lactis	Atopik Dermatit	↓
Kim ve ark. ^{42,62,83}	Bfdbm bifidum, Bfdbm lactis, Lctbs acidophilus	Atopik Dermatit	↓
Dotterud ve ark. ⁸⁴	LGG, Lctbs acidophilus, Bfdbm animalis (Bb-12)	Atopik Dermatit	↓
Böttcher ve ark. ⁵²	Lctbs reuteri	Atopik Dermatit (sensitizasyon)	↓
West ve ark. ⁴⁰	Lctbs casei F19	Atopik Dermatit	↓
Lodinova-Zadnikova ve ark. ⁸⁵	Escherichia coli	Atopik Dermatit (IgE allerjileri)	↓
Gerasimov ve ark. ⁶⁸	Lctbs acidophilus, Bfdbm lactis	Atopik Dermatit	↓
Ekzema			
Kopp ve ark. ⁸⁸	LGG	Atopik Dermatit (wheezing)	↔, (↑)
Taylor ve ark. ⁸⁷	LGG or Lctbs acidophilus	Atopik Dermatit (inek sütü allerjisi)	↔, (↑)
Boyle RJ ve ark. ⁵¹	LGG	Atopik Dermatit	↔
Gruber ve ark. ⁸⁹	LGG	Atopik Dermatit	↔
Soh ve ark. ⁹¹	Bfdbm longum + Lctbs rhamnosus	Ekzema ve atopik sensitizasyon	↔
Lee ve ark. ⁹⁵	Çeşitli probiyotikler	Atopik Dermatit	↔
Brouwer ve ark. ⁴⁷	Lctbs rhamnosus	Atopik Dermatit	↔
Kuitunen ve ark. ⁷⁴	Lctbs+ Bfdbm+ Propionibacteria	Atopik Dermatit	↔
Fölster-Holst ve ark. ⁹⁰	LGG	Atopik Dermatit	↔

Lctbs: Lactobasil; Bfdbm: Bifidobakteri; LGG: Lctbs rhamnosus GG; ↑ : artmış etki; ↓ : azalmış etki; ↔: etki yok.

tedavinin bitiminde ve tedavinin bitiminden dört hafta sonraki ölçümlerde anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Beklenenin aksine SCORAD indeksindeki iyileşme, tedavi sürecinde değil; tedavinin bitiminden dört hafta geçtikten sonra ortaya çıkmıştır.^{28,72} Bir Danimarka çalışmasında Rosenfeldt ve ark., AD'lı olup yaşları 1-13 yaş arasında değişen, ama ortalama yaşları 5,2 yıl olan bir grup

çocuğa, altı hafta süreyle liyofilize iki probiyotik Lctbs suşunu (Lctbs rhamnosus ve Lctbs reuteri) kombine halde vermişlerdir. Yani bu çalışmada, büyük çocuklarda iki ayrı Lctbs türü üzerinde çalışılmıştır. Bu kombinasyonun AD tedavisinde faydalı olduğu tespit edilmiştir. Fakat SCORAD skorlarında istatistiksel anlamlı iyileşme, sadece pozitif deri prik test sonucu ve artmış IgE düzeyleri

olan çocuklarda tespit edilmiştir.⁴⁶ Bir diğer çalışmada ise, Sistek ve ark. *Lctbs rhamnosus* ve *Bfdbm laktis*'in etkinliğini, besin-duyarlılığı olan çocuklarda göstermişlerdir.⁴¹

Finli bir çalışma grubu, aynı probiyotik karışımına prebiyotik ekleyerek kullanmışlardır. Probiyotik karışımı (*Lctbs rhamnosus GG*, *Lctbs rhamnosus LC705*, *Bfdbm breve Bb99*; ve *Propionibakterium freudenreichii ssp. shermanii JS*) ve prebiyotik galakto-oligosakkarid kullanan Kukkonen ve ark., atopik ekzema açısından yüksek risk altında olan Finli bebekleri korumanın, probiyotik ve prebiyotik kullanarak bebeğin barsak mikrobiyotasını kontrol altında tutmakla mümkün olacağını bildirmişlerdir. Probiyotik tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında IgE-ilişkili (atopik) hastalıkların sıklık oranlarını azaltabilmektedir.⁷³

2009 yılında, Kuitunen ve ark., 1223 Finli anne üzerinde yaptıkları çalışmada; aynı probiyotik karışımını (*2 Lactobasil suşu*, *Bifidobakteri*, ve *Propionibakteri*) verdikleri, allerji açısından yüksek riskli bebekleri olan anneler ile; hamileliğin son ayında anne, doğum-altı ay periyodunda ise bebeğe plasebo verilen anneleri karşılaştırmışlardır. Bebeklere aynı zamanda prebiyotik galakto-oligosakkarid ve plasebo da verilmiştir. Bu çalışmaya göre, beş yaşta allerjik hastalıkların (ekzema, besin allerjisi, allerjik rinit ve astım) birikimli (kümülatif) insidansı ile IgE-duyarlanması artmıştır. Allerjik ve IgE-ilişkili allerjik hastalıklar ve duyarlanma oranları; probiyotik ve plasebo verilen gruplar için benzer bulundu. Fakat probiyotik verilen, sezaryenle doğan çocuklarda IgE-ilişkili allerjik hastalıklar daha az oranda görüldü. Perinatal dönemden beş yaşına kadar, yüksek riskli annelere ve çocuklarına probiyotik desteği verilmesi durumunda bile, probiyotiklerin herhangi bir koruyucu etki göstermedikleri tespit edildi.⁷⁴

Benzer şekilde Abrahamsson ve ark. da, yakın zamanda yaptıkları çalışmalarında, bebeklik dönemi ekzeması üzerinde probiyotiklerin herhangi bir önleyici etkisi olduğunu doğrulayamamışlardır. Fakat söz konusu çalışmada, probiyotik verilen bebeklerde, iki yaş itibarıyla IgE-ilişkili ekzemanın daha az görüldüğü tespit edilmiştir. Ayrıca probi-

yotik verilen grupta, plasebo verilen gruba oranla deri prik testi reaktivitesi daha az görülmektedir, fakat bu test sadece, allerjik İsviçreli annelerin bebeklerinde anlamlı düzeyde daha az bulunmuştur.⁷⁵

Özetlenecek olursa; tüm bu çalışmaların sonuçları beraber değerlendirildiğinde probiyotiklerin AD'lı bütün çocuklarda etkili ve/veya terapötik olmadığı, fakat özellikle IgE-duyarlanmış kişilerde faydalı olabileceği söylenebilir.

IgE-DUYARLANMASI OLMAYAN (NON-ATOPIK) EKZEMA TEDAVİSİ VE KORUNMA

Şimdiye kadar, yayımlanmış birçok klinik çalışmada probiyotiklerin, atopik hastalıklarda tedavi ve primer önleme için kullanılması konusuna değinilmiştir. Günümüze kadar yapılan en az 15 prospektif çalışmada farklı *Lctbs* ve *Bfdbm* suşlarının (ya da probiyotik karışımlarının) allerjik hastalık açısından yüksek risk altında olan çocuklardaki uygulamaları ile ilgili veriler yayımlanmıştır.

Bu konuda literatürde yer alan ilk çalışma, Isolauri ve ark. tarafından yapılmıştır. 1997 yılında yapılan bu çalışmada araştırmacılar, hafif AD'lı çocuklarda LGG'nin faydasını araştırmışlardır. Ortalama yaşları dört-altı ay olan ve anne sütü ile beslenen, hafif AD'lı (SCORAD: 16) olan 27 bebeğe, hidrolize whey formülü ile birlikte probiyotik (LGG ya da *Bfdbm* suşları) veya plasebo, sekiz hafta süreyle verilmiştir. Çalışma sonucunda LGG verilen grupta hastalık skoru 15 puanlık düşmüş, *Bfdbm* verilen grupta hastalık skoru ise 16 puan düşmüştür (SCORAD: 16'dan 0'a kadar gerilemiştir). Plasebo grubunda ise iki-altı puanlık düşüşler bildirilmiştir. Fakat tedaviden bir ay sonra SCORAD skorları iki grup için benzer düzeye gelmiştir. Bu nedenle probiyotiklerin, hafif hastalığı olan bireylerde iyileşmeyi hızlandırıcı etkisinin kısıtlı olduğu sonucuna varılmıştır.¹⁵ Aynı araştırmacılar daha sonra iki çalışma daha yapmışlardır. Bu çalışmalardan birinde LGG ile *Bfdbm laktis Bb-12* karşılaştırılmış ve her iki probiyotikle de SCORAD skorunun anlamlı şekilde azaldığı, plasebo grubunda ise ciddi bir düşüş sağlanmadığı tespit edilmiştir. Fakat altı ay sonra bütün gruplarda ortalama SCORAD skorları değişmemiş olarak bulunmuştur. Yine bu sonuç da, probiyotiklerin hafif hastalığı

olanlardaki etkisinin kısıtlı olduğu fikrini destekleyicidir.⁷⁶ Aynı ekibin yaptığı diğer bir çalışmada ise, probiyotik türlerinin canlılığının-aktifliğinin önemine vurgu yapılmıştır. Isı ile inaktive edilmiş LGG'nin kullanımında gastrointestinal yan etkiler (diyare gibi) görülmüştür. Araştırmacılar, süt çocuğu mamalarında inaktive edilmemiş LGG'nin kullanımının, atopik ekzema ve inek sütü allerjisinin tedavisinde potansiyel bir yaklaşım olabileceği üzerinde durmuşlardır.⁷⁷

Viljanen ve ark., daha erken dönemde yaptıkları çalışmalarında probiyotiklerin, AEDS'li çocuklarda faydalı olabileceğini bildirmişlerdir. 2010 yılında Woo ve ark., Lctbs sakei desteğinin AEDS'li çocuklar üzerindeki klinik etkilerini değerlendirmek üzere bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada AEDS'li olan 2-10 yaş aralığındaki çocuklar, SCORAD skorları en az 25 olmak üzere seçilmiş ve iki gruba ayrılmıştır. Gruplardan birine Lctbs sakei, diğerine ise plasebo, 12 hafta süreyle verilmiştir. On iki hafta sonunda yapılan incelemede, SCORAD değerleri tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere karşılaştırılmış ve probiyotik kullanılan grupta ortalama %31 iyileşmeye karşın, plasebo grubunda %13'lük bir iyileşme olduğu kaydedilmiştir. Probiyotik tedavisi lehine olan bu anlamlı farklılık, aynı zamanda hastaların en az %30-50'sinde kaydedilmiştir. İlginç bir şekilde, bu çalışmadaki probiyotik kullanımının faydalı etkisi, IgE-duyarlanmış çocuk alt grubunda elde edilememiştir.⁵⁶ Avustralya'dan Weston ve ark. ise, Lctbs fermentum probiyotikini, AD'lı 53 bebeğe, sekiz hafta süreyle vererek inceleme yapmışlardır. Probiyotik grubunda tedavi sonrasında SCORAD düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenirken, plasebo grubunda bu düşüşün sağlanmadığı tespit edilmiştir. Yani Lctbs fermentum SCORAD skorlarını anlamlı bir oranda düşürmüştür. SCORAD skorlarında tedavi öncesine oranla anlamlı bir düşüş kaydedilmiş olsa da, 16. hafta itibarıyla (yani tedaviden sekiz hafta sonra) iki grup arasındaki farklılık, istatistiksel anlamlılığını kaybedecek ölçüde birbirine yakın hâle gelmiştir.⁷⁸ Hoang ve ark., en az altı aydır dirençli ekzema öyküsü olan, yaşları 8-64 ay arasında değişen 14 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada; immünobiyotik desteği amacıyla günlük olarak bütün hastalara Lctbs rhamnosus vermişler ve sonuçları değerlendirmişlerdir.

Sonuçlara göre hayat kalitesinde artış, deri semptomlarında iyileşme ve hem gündüz hem gece döneminde irritasyon oranlarında anlamlı azalma saptanmıştır. Lctbs rhamnosus verilen bu çocukların hiçbirinde yan reaksiyon ya da intolerans durumu meydana gelmemiştir. Lctbs rhamnosus, çocukluk çağı ekzemasının tedavisi ve önlenmesinde immünobiyotik olarak kullanıldığında güvenilir ve etkilidir, şeklinde sonuç bildirilmiştir.⁷⁹

Bfdbm türleri; Hattori ve ark. tarafından, AD hastalarında deri semptomlarını iyileştiriyor olarak bildirilmiştir. AD'lı 15 hasta üzerinde yapılan çalışma için, Bfdbm-eksik olan mikrofloraya sahip hastalar seçilmiştir. Bu hastalardan sekizi, Bifidobakteri-verilen grup olarak belirlenip; liyofilize Bfdbm-M-16V suşu verilmiştir. Bu grupta, Bfdbm uygulamasından bir ay sonra; aerobik bakterilerin oranı ve fekal mikroflorada Bfdbm yüzdesinin arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca, bifidobakteri verilen grupta allerjik semptomlarda da (hem deri semptomları hem de total allerji skorlarında) ciddi iyileşmeler olduğu tespit edilmiştir. Allerjik semptomların iyileşme eğilimlerinin de yüksek olduğu tespit edilmesine rağmen, fekal mikroflora değişiklikleri ve allerjik semptomlar arasında bir korelasyon olmadığı tespit edilmiştir.⁸⁰

Finlandiya'dan Kalliomaki ve ark.'nın yapmış olduğu çalışma; probiyotik alan grupta AD görülme sıklığının, plasebo verilen grupta AD sıklığının neredeyse yarısı kadar olduğunun tespit edilmiş olduğu ilk çalışmadır. Doğumdan bir ay önceden başlayan LGG verilmesinin ve doğumdan altı ay sonrasına kadar bu tedaviye devam etmenin; hayatın ilk yedi yılında allerjik ekzema görülme riskini (birikimli insidans) anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir.¹⁶ AD'ın önlenmesinde probiyotiklerin etkisi; Finli annelerin, ekzema, allerjik rinit ya da astım açısından güçlü bir aile öyküsü taşıyan bebeklerinde ortaya konmuştur. Probiyotik verilen bu bebeklerde AD gelişme sıklığı: ikinci yaşta %50, dördüncü yaşta %44 ve yedinci yaşta %36 olarak bildirilmiştir. Fakat probiyotiklerin atopik duyarlanma ve solunum yolu allerjik hastalıkların başlangıcını önleme üzerine herhangi bir önleyici etkilerinin olmadığı bildirilmiştir.¹⁶

Wickens ve ark. ekzema ve atopinin önlenmesi için iki probiyotik maddenin farklılaştırıcı etkisi üzerinde çalışmışlardır. *Lctbs rhamnosus* verilen bebeklerde ekzema riski anlamlı düzeyde azalırken, plasebo verilenlerde böyle bir azalma söz konusu değildir. Ayrıca *Bfdbm animalis subsp. lactis* probiyotığı verilenlerde de ekzema riskinde azalma olmadığı bildirilmiştir. Çift-kör, randomize, plasebo- kontrollü bu çalışmada allerjik hastalık açısından risk altında olan anneler randomize edilerek, 35. gebelik haftasından eğer süt emziriyorsa altıncı aya kadar *Lctbs rhamnosus*, *Bfdbm animalis subsp. lactis* suşu ya da plasebo verilmiştir. Daha sonra bebekler de doğumdan iki yaşa kadar aynı tedaviye tabi tutulmuşlardır (n:474). *Lctbs rhamnosus* alan grupta ekzema riski, plasebo grubuna göre anlamlı şekilde azalırken; *Bfdbm animalis subsp. lactis* grubunda bu azalma gözlenmemiştir. Ayrıca bu iki probiyotığın yani *Lctbs rhamnosus* ve *Bfdbm animalis subsp. lactis*'in atopi üzerine herhangi bir etki göstermedikleri tespit edilmiştir. Üçüncü ayda feçes örneğinde tespit edilme oranlarına bakıldığında *Lctbs rhamnosus* %72; *Bfdbm animalis subsp. lactis* %23 olarak tespit edilmiştir. Fakat 24. ayda feçeste tespit edilme oranları benzer bulunmuştur. Bu çalışmada yazarlar, *Lctbs rhamnosus*'un ekzema birikimli prevalansını azalttığı, fakat *Bfdbm animalis subsp. lactis*'in bu etkiyi gösteremediği; iki yaş itibariyle atopi gelişimi üzerine her iki probiyotığın de etkisiz olduğunu belirtmişlerdir.⁸¹

Randomize, çift-kör bir çalışmada Marschan ve ark. probiyotik bakteri karışımı (*Lctbs rhamnosus GG*, *Lctbs rhamnosus LC705*, *Bfdbm breve Bb99*, ve *Propionibacterium freudenreichii ssp. Shermanii JS*) ya da plaseboyu, allerji açısından aile öyküsü olanlara doğumdan bir ay önceden başlayarak annelere, altı ay süreyle de bebeklere uygulamışlardır. Probiyotik bakteri verilen bebeklerde plazma CRP, total IgA, total IgE ve IL-10 düzeyleri, plasebo grubundaki bebeklere oranla daha yüksek bulunmuştur. Probiyotik kullanımı ile sağlanan altıncı ayda artmış plazma CRP düzeyleri, azalmış ekzema riski ile ve ikinci yaşta azalmış allerjik hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur. CRP ile ikinci yaşta azalmış ekzema riski arasındaki ilişki; kronik, düşük derece inflamasyon varlığının ekze-

madan koruyucu olduğunu göstermiştir. Probiyotikle ilişkili düşük-derece inflamasyon varlığı; IgE, IgA ve IL-10 artışı ile karakterizedir. Bu değişiklikler tipik olarak düzenleyici mekanizmaların indüksiyonu ile seyreden helmint-ilişkili kronik enfeksiyonlarda da görülmektedir.⁵⁷ (Ayrıca bakınız: Probiyotiklerin etki mekanizması bölümü).

PandA çalışmasında Niers ve ark. probiyotik bakteri karışımını (*Bfdbm bifidum*, *Bfdbm lactis*, ve *Lactococcus lactis*; Ecologic Panda) altı hafta süreyle; yüksek riskli çocukların annelerine ve hayatlarının ilk 12 ayı boyunca çocukların kendilerine vermişlerdir. Hem probiyotik hem de plasebo verilen grupta atopik ekzema birikimli insidansı ve IgE düzeyleri benzer bulunsun da, probiyotik verilen bebeklerde hayatlarının ilk üç ayında "annelerin bildirdiği ekzema" oranları, plasebo grubuna oranla anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Probiyotik bakterilerin bu özel karışımının; yüksek riskli çocuklarda ekzema insidansını azalttığı, bu etkinin hayatın ilk iki yılı içerisinde geçerli olduğu bildirilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak, bu çalışmada probiyotiklerin önleyici etkileri yaşamın ilk 3 ayında varmış gibi görünmektedir.⁸²

Kim ve ark. ailesinde allerjik hastalık öyküsü olan 112 hamile kadına, doğumdan dört-sekiz hafta öncesinden başlayarak, doğumdan sonra altıncı aya kadar *Bfdbm bifidum*, *Bfdbm lactis*, ve *Lctbs acidophilus* içeren bir probiyotik karışımı vermişlerdir. Daha sonra sonuçlar incelendiğinde; hayatın ilk 12 aylık sürecinde ekzemanın birikimli insidansı, probiyotik grubunda anlamlı düzeyde daha az bulunmuştur. Fakat serum total IgE düzeyleri ya da besin allerjenlerine karşı duyarlanma açısından iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Probiyotik karışımı ile prenatal ve postnatal dönemde tedavi verilmesi; allerji açısından yüksek risk altında olan bebeklerde hayatın ilk yılında ekzema gelişiminin önlenmesinde etkili bir yaklaşım olabileceğini bu çalışma göstermektedir.⁸³

Randomize, çift-kör bir çalışmada Dotterud ve ark., allerjik hastalıkları önlemek amacıyla hamile kadınlara probiyotik tedavisi uygulamışlardır. Bu çalışmada, seçilmemiş (randomize) maternal popülasyondan elde edilen kadınlara 36. gebelik haftasından, postnatal dönem üçüncü aya kadar (anne

sütü ile beslenen bebeklere) probiyotik içeren süt ya da plasebo verilerek sonuçlar incelenmiştir. Probiyotik süt içerisinde *Lctbs rhamnosus GG*, *Lctbs acidophilus La-5* ve *Bfdbm animalis lactis Bb-12* yer almaktadır. İki yaş itibariyle bütün çocuklar, atopik duyarlanma, AD, astım ve allerjik rino-konjonktivit açısından değerlendirilmişlerdir. Seçilmemiş annelere probiyotik verilmesinin, AD'nin birikimli insidansını azalttığı fakat astım ya da atopik duyarlanma üzerine herhangi bir etkisinin bulunmadığı tespit edilmiştir.⁸⁴

Böttcher ve ark.nın çalışmasında hamilelik döneminde *Lctbs reuteri* verilmesinin, bebeklik döneminde duyarlanma riskini azalttığı tespit edilmiştir. İsveçli hamile kadınlar, 36. gebelik haftasından doğuma kadar *Lctbs reuteri* (n:54) ya da plasebo (n:55) ile tedavi edilmişler ve elde edilen sonuç değerlendirilmiştir. Ekzema ve duyarlanma gelişimi yönünden prospektif olarak iki yıl takip edilen hastaların; deri prik testi ve/veya dolaşımdaki allerjen-spesifik IgE antikoru 6., 12. ve 24. aylarda değerlendirilmiştir.⁵²

Ayrıca bir diğer İsveç çalışmasında, süttten kesme döneminde *Lctbs casei F19* verilmesinin; ekzema insidansını anlamlı düzeyde azalttığı ve bu sonucun, probiyotik verilme zamanının kritik önem taşıdığı sonucuna ulaştırdığı bildirilmiştir. Söz konusu çalışmada ayrıca, probiyotik uygulamasının allerjik hastalık yönetiminde bir fırsat penceresi açmaktan daha fazla anlam taşıdığı da bildirilmiştir. Çalışmada, süttten kesme döneminde *Lctbs F19* ile beslemenin, ekzema insidansı ve Th1/Th2 dengesi üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir. Bu müdahale çalışması West ve ark. tarafından yapılmış, ve 4-13 aylık bebeklerin 89'una *Lctbs F19*'lu besinler, 90'nına da plasebo verilmiştir. On üçüncü ayda ekzemanın birikimli insidansı, probiyotik grubunda %11 iken, plasebo grubunda bu oran %22 olarak bulunmuştur (p<0,05: fark anlamlı). Ayrıca 13 aylık iken IFN- γ /IL-4 mRNA oranı da probiyotik grubunda, plasebo grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Probiyotik grubunda daha yüksek Th1/Th2 oranının tespit edilmesi; *Lctbs F19*'un T hücre-ilişkili immün yanıt üzerine de etkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Bunun aksine, iki grup arasında serum IgE düzeyleri açısından ise anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Sonuç olarak: süt-

ten kesme döneminde *Lctbs F19* ile beslenme, ekzema gibi allerji durumlarının erken dönemde önlenmesinde etkili bir tedavi yöntemi olabilir denilmiştir.⁴⁰

E. coli probiyotik maddesinin, doğumdan sonra erken postnatal periyotta verilmesi, Lodi-nova-Zadnikova ve ark. tarafından yapılan çalışmada incelenmiş ve serum spesifik IgE-aracılı allerjilerini hayatın ileri dönemlerinde (10-20 yaş sonrası) azalttığı tespit edilmiştir.⁸⁵

Gerasimov ve ark. yaptıkları çalışmada *Lctbs acidophilus*, *Bfdbm lactis* ve frukto-oligosakkarid'lerin, periferik kan lenfosit alt tipleri üzerine olan etkilerini, orta-ağır AD'ı olan okul öncesi çocuklarda incelemiştir. Randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, prospektif çalışmada bir-üç yaş arası hafif-orta AD'ı olan ve sekiz hafta süreyle probiyotik karışımı+frukto-oligosakkarid ya da plasebo verilen 90 çocuğun sonuçları karşılaştırılmıştır. Son vizitte, probiyotik grubunda SCORAD skorunda %34'lük düşüş kaydedilirken bu oran plasebo grubunda %19 olarak bildirilmiştir. Probiyotik verilen çocuklarda, sekizinci hafta itibariyle SCORAD skorlarındaki ortalama düşüş, plasebo grubuna göre istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. Probiyotik karışımı ve frukto-oligosakkarid uygulaması, AD'ı çocuklarda anlamlı klinik iyileşme ve periferik kandaki lenfosit alt tiplerinde olumlu yönde değişme ile kendini göstermiştir.⁶⁸

Sonuç olarak; burada bildirilen çalışmaların sonuçlarını değerlendirdiğimizde; hafif atopik hastalıkta olduğu gibi orta-ağır AD'da da probiyotikler, büyük ölçüde etkinlik göstermektedir. Yapılan her çalışmanın sonucu anlamlı düzeyde farklı bulunmamış olsa da, probiyotiklerin etkileri genellikle IgE duyarlanmış (atopik) grupta daha fazlaymış gibi görünmektedir. Tüm bunlara rağmen probiyotiklerin etkisiz olduğunu gösteren bazı literatür verileri de mevcuttur, söz konusu verilerin yer aldığı çalışmalar aşağıda değerlendirilmiştir.

IgE-DUYARLANMASINDAN BAĞIMSIZ ATOPIK DERMATİTTE PROBİYOTİKLERİN KORUYUCU YA DA TEDAVİ EDİCİ ETKİSİ OLMADIĞINI GÖSTEREN ÇALIŞMALAR

Taylor ve Huure ve ark.nın çalışmasında, AD ve allerjik duyarlanma olan çocukların yüzdesinin, pro-

biyotik alan grupta anlamlı oranda daha yüksek olması dikkat çekici bir durumdur.⁸⁶ Taylor ve ark. çalışmasında, postnatal dönemde verilen probiyotik desteği, AD riskini ve yüksek riskli çocuklarda allerjen duyarlanma riskini azaltmada başarısız olmuştur. Allerjisi olan annelerden doğan yenidoğanlara (n:231) *Lctbs acidophilus* ya da plasebo, hayatın ilk altı ayında günlük olarak verilmiştir. Çocuklarda AD ve diğer semptomlar açısından altıncı ve 12. aylarda değerlendirilmişler, ayrıca On ikinci ayda allerji için deri prik testi yapılmıştır. Altı ve 12. aylarda AD görülme oranları, probiyotik ve plasebo gruplarında benzer bulunmuştur. 12. ayda duyarlanma oranı, probiyotik grubunda anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Hayatın ilk ayında, gaita örneğinde kültürle tespit edilen *Lctbs* ya da *Bfdbm* varlığı; risk ya da hastalığa duyarlanma ile ilişkili değildir; fakat altı aylıkken *Lctbs* tespit edilmesi, inek sütü allerjisi gelişimi açısından artmış risk olarak değerlendirilmektedir. *Lctbs acidophilus* ile erken dönemde probiyotik desteği verilmesi; yüksek riskli bebeklerde AD riskini azaltmamakta ve destek verilen bebeklerde artmış allerjen duyarlanma riski ile ilişki göstermektedir. Taylor ve ark.nın çalışması ile diğer çalışmalar arasında üç majör farklılık mevcuttur. Probiyotik ürününün tipi (*Lctbs acidophilus*), desteğin süresi (bir yıl) ve probiyotiğe başlama zamanları, diğer çalışmalara göre Taylor çalışmasının farkları olarak öne çıkmaktadır. Taylor ve ark., postnatal dönemde probiyotik desteği verilmesini çalışırken, diğer araştırmalarda doğumdan hem önce hem sonra probiyotik desteği verilmesi üzerinde çalışılmıştır. Prenatal dönemde probiyotik desteği; bu hastalıkları önleyici etki açısından önemli olabilir. Taylor ve ark.nın çalışmasında da bu hususa dikkat çekilmiş olması; primer önleme amacıyla probiyotik kullanılacaksa dikkatli bir şekilde verilmesi gerektiğini göstermektedir.⁸⁷

Benzer şekilde randomize, çift-kör, plasebo kontrollü prospektif bir çalışma olan Kopp ve ark.nın çalışmasında, primer önleme amacıyla probiyotik kullanılması üzerinde çalışılmış, fakat LGG desteği vermenin herhangi bir klinik etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Ailelerinde ≥ 1 atopik hasta olan 105 hamile kadın seçilmiş ve ikiye ayrılmış, gruplardan birine probiyotik olarak LGG, diğer

gruba ise plasebo verilmiştir. Doğumdan dört-altı hafta önce probiyotik kullanımı başlatılmış, daha sonra postnatal altıncı aya kadar bu desteğe devam edilmiştir. Çalışmanın primer amacı; AD'ın ikinci yaşta görülme sıklığını tespit etmek olarak belirlendi. Sekonder amaç ise ikinci yaşta AD'ın şiddetini, hışıltılı bronşitin nüks ataklarının olup olmadığını ve allerjik duyarlanmanın oranını belirlemek olarak belirlendi. Çalışma sonuçlarına göre, rekürren bronşit atağı ≥ 5 /yıl olan çocukların oranı LGG grubunda %26, plasebo grubunda ise %9 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak, hamilelik ve erken bebeklik döneminde LGG verilmesi AD'ın görülme insidansını değiştirmediği gibi, etkilenen çocuklarda AD'ın şiddetini de azaltmamaktadır. Fakat probiyotik olarak LGG verilmesi, hışıltılı bronşitin nüks sıklığının artışı ile ilişkili bulunmuştur. Total IgE düzeyi ya da inhalan allerjenlere karşı spesifik duyarlanma sayısı açısından plasebo grubu ile probiyotik grubu arasında fark saptanmamıştır.⁸⁸ Ayrıca hamilelikte, prenatal dönemde probiyotik olarak LGG verilmesi, ekzema ya da IgE-ilişkili ekzema riskini azaltmamaktadır.⁵¹ Yakın zamanda yapılan bir çalışmada allerjik hastalık açısından yüksek risk altında olan 250 hamile kadına, gebeliğin 36. haftasından doğuma kadar olan süre için probiyotik desteği olarak LGG verilmiş ve analiz yapılmıştır. Gruber ve ark., bu çalışmalarında, bebeklerde IgE durumundan bağımsız olarak AD üzerine LGG'nin herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir.⁸⁹

Ayrıca, bunlara ek olarak Hollanda'da Brouwer ve ark. yapmış olduğu çalışmalarında, ve Almanya'da Folster-Holst ve ark., çalışmalarında bebeklerde IgE-duyarlaşmasından bağımsız olarak AD üzerine LGG'nin herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Brouwer ve ark. çalışmasında, çift-kör, plasebo-kontrollü olarak yapılmış bir çalışmada, AD'lı olan beş aylıktan küçük bebeklere, plasebo olarak hidrolize whey-bazlı formula (n:17) ya da *Lctbs rhamnosus* (n:17) ya da LGG (n:16), 3 ay süreyle verilmiştir. Daha sonra yapılan değerlendirmede; üç grup arasında SCORAD skoru, duyarlaşma, inflamatuvar parametreler ya da sitokin üretimi açısından gruplar arası farklılık olmadığı bildirilmiştir. Yine AD'lı bebeklerde probi-

yotik bakteri kullanımının klinik ya da immünolojik parametreler üzerine herhangi bir etkisi saptanmamıştır.⁴⁷ Benzer bir prospektif çalışmada Fölster-Holst ve ark., AD'lı bebeklerde oral olarak verilen LGG'nin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada, yaşları 1-55 ay arasında değişen 54 orta-ağır AD hastası; iki gruba ayrılarak gruplardan birine LGG, diğerine ise plasebo sekiz hafta süreyle verilmiştir. Tedavinin bitiminde gruplar arasında klinik semptomlar (SCORAD, kaşıntı ve uyku kaybı), immünolojik parametreler ya da ebeveynlerin sağlıkla-ilişkili hayat kalitesi parametrelerinde herhangi bir farklılık tespit edilememiştir.⁹⁰ Ek olarak; Soh ve ark., ailesinde allerjik hastalık öyküsü olan 253 bebek üzerinde yaptıkları klinik çalışmada, risk altında olan Asyalı bebeklere hayatlarının ilk altı ayında probiyotik desteği (Bfdbm longum+Lctbs rhamnosus) vererek, bir yaşında bu probiyotiklerin ekzema ve atopik duyarlaşma üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. Yaşamın erken döneminde verilen formüla probiyotiklerle beraber verildiğinde; allerjik hastalık açısından risk altında olan Asyalı bebeklerde, yaşamın ilk yılında ekzema ya da allerjen hastalıklardan korunma üzerinde herhangi bir olumlu etki göstermemiştir.⁹¹

Sonuç olarak; tüm bu çalışmalarda en sık kullanılan probiyotik türü, LGG'dir. İlk olarak Kalliomaki ve ark. başarılı bir şekilde kullanmış ve AD'da faydalı olduğunu bildirmişlerdir.¹⁶ Fakat daha sonra Brouwer, Boyle, Kopp, Gruber ve Flöster-Holst gibi araştırmacılar, yaptıkları çalışmalarda LGG'nin AD'da kullanımının faydalı olduğuna dair herhangi bir veri elde edemediklerini bildirmişlerdir.^{47,51,87,88,90} Örneğin, Kopp ve ark., AD açısından yüksek risk altında olan iki yaşındaki Alman çocuklarını incelemişler ve probiyotik olarak kullandıkları LGG'nin, AD'ın gelişimini önlemediğini ve hastalığın şiddetinin azalmasına herhangi bir katkı sağlamadığını bildirmişlerdir. Aslında LGG grubunda, plasebo grubuna oranla yaşamın ilk iki yılında wheezing/bronşit atak sayısının ≥ 5 olma riski, anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Fakat çalışmalar arasında birkaç yöntemsel farklılık mevcuttur: Kopp ve ark., Kalliomaki ve ark.'nın uyguladığı protokolünü uyarlamış ve doğumdan sonra üç aya kadar, çocuğunu

emziren annelere de LGG vermişlerdir. Takip eden üç ayda ise sadece bebeğe LGG vermişlerdir. Bu uyarlama, daha güvenilir probiyotik uygulaması amacıyla yapılmıştır. İkinci olarak Finli annelere, hamileliğin son dört haftası boyunca probiyotik desteği verilirken, bu toplumdaki hamile kadınlara dört-altı hafta süreyle LGG ya da plasebo verildi. Yani son örnekte, perinatal dönemde verilen desteğin süresi postnatal dört-altı haftaya kadar uzatılmıştır, çünkü dört haftalık periyodun, in utero dönemde LGG desteğinin görülmesi açısından kısa bir süre olabileceği düşünülmüştür. Aynı zamanda Kopp ve ark.'nın çalışmasındaki populasyon, Fin populasyonuna oranla daha yüksek riske sahiptir ve bu durum da farklı sonuçlar elde edilmesine yol açmış olabilir. Ayrıca Fin çalışmasında daha fazla bebeğin çalışmaya alınması da bu farklılıklara katkı sağlamış olabilir. Son olarak Fin ve Alman toplumlarının genetik özellikleri de farklılık gösterebilir, bu durum da farklı sonuçlar elde edilmesinde bir etken olabilir.

SON ZAMANLARDA YAPILAN META-ANALİZLERE BAKIŞ

Betsi ve ark.'nın yapmış olduğu, AD'ın tedavi ve önlenmesinde probiyotiklerin rolünün araştırıldığı RKÇ'lerin meta-analizinden elde edilen sonuçlar şu şekildedir: toplam 13 randomize, kontrollü çalışma incelenmiştir. Bunlardan 10'unda probiyotikler tedavi amaçlı incelenmiş, üçünde ise AD'ı önleyici rolleri üzerinde durulmuştur. Bu çalışmalardan dördünde; AD'lı bebeklerden probiyotik verilenlerde, plasebo verilenlere kıyasla bir-iki ay içerisinde SCORAD değerlendirmesinde anlamlı düşüşler olduğu bildirilmiştir. İki çalışmada, sadece IgE-ilişkili AD'ı olan çocuklarda Lctbs ile tedavi verildiğinde SCORAD anlamlı şekilde azalmıştır. Üç çalışmada; plasebo ve probiyotik verilen çocukların SCORAD değişimleri benzer bulunmuştur. Sonuç olarak: probiyotikler, özellikle de Lctbs rhamnosus GG, AD'yi önlemede etkili gibi görünmekte ve aynı zamanda incelenen çalışmaların yaklaşık yarısında bu probiyotik suşu verildiğinde; AD'ın şiddetinin azaldığı tespit edilmiştir.⁵³

Benzer şekilde Zhu ve ark., süt çocuğu ekzemasının önlenmesinde primer koruma için probiyotik madde olarak LAB verilen çalışmaları inceleyen bir meta-analiz gerçekleştirmişlerdir. Zhu ve ark.nın meta-analiz çalışmasında; LAB türü probiyotik diğer probiyotik suşlarıyla kombine edildiğinde, infantil ekzemanın önlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Aksine diğer bazı meta-analiz çalışmalarında ise probiyotik verilen çocuklar arasında terapötik açıdan farklılık gözlenmemiştir. Bu analizlerde, yayımlanmış altı çalışma analiz dışı bırakılmıştır, bu nedenle sonuçların güvenilirliği tartışmalı hâle gelmiştir.⁹²

Bir derlemede; Osborn ve ark., toplam 2080 bebek üzerinde yapılan altı çalışmayı incelemiştir. Söz konusu çalışmalarda atopik hastalık ve/veya besin hipersensitivite sonuçları değerlendirilmiş, fakat 2080 bebekten sadece 1549'unun sonuçları raporlanmıştır. Toplam 1477 bebeğin incelendiği beş çalışmanın meta-analizinde ise, infantil ekzema anlamlı düşüş olduğu bildirilmiştir. Analiz, sadece atopik ekzema (deri prik test ya da spesifik IgE ile doğrulanmış) ile sınırlandırıldığında ise, bu düşüşün istatistiksel anlamlı olmaktan çıktığı görülmüştür. Bütün çalışmalarda Lctbs rhamnosus içeren probiyotik desteklerinin faydalı olduğu gösterilmiştir, allerji açısından yüksek risk altındaki bebeklerde de bu fayda gösterilmiştir.⁹³ Yakın zamanda yapılan bir diğer meta-analizde ise; probiyotiklerin hastalığı olan çocuk ve bebeklerde faydalı olabileceği gösterilmiştir. Meta-analiz çalışmasına 10 ayrı RKÇ alınmıştır. Probiyotik kullanımından sonra yapılan incelemelerde anlamlı fayda gösterilirken; plaseboya kıyasla probiyotik kullanan hastalarda SCORAD skorlarının anlamlı şekilde düştüğü kaydedilmiştir. LGG; diğer probiyotik ajanlardan çok daha etkili gibi görünmektedir ve daha ağır hastalığı olan bebeklerin de LGG kullanımından fayda görecekları düşünülmektedir.⁹⁴ Bu önemli meta-analiz çalışması; AD'ın tedavisinde probiyotiklerin etkili olup olmadığının belirlenmesi ve eğer etkili ise hangi tip probiyotiğin, ne kadar sürede, hangi yaşta çocuklara, hangi tip hastalığı olanlara verilmesi gerektiği gibi faktörlerin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır. Probiyotik uygulamasının süresi, hangi yaşta hastalara verileceği ve kullanılacak probi-

yotiğin tipi, sonuçları etkilememektedir. Bu meta-analizden elde edilen sonuçlar, pediatrik AD'da probiyotiklerin orta derecede bir role sahip olabilecekleri söylemekte ve bu etkinin, hafif hastalıktan daha çok orta şiddette hastalığı olan çocuklarda faydalı olacağını göstermektedir.⁹⁴ Lee ve ark., 10 çift-kör RKÇ'yi meta-analizle değerlendirmişlerdir. Ve bu analiz sonucunda, probiyotiklerin AD tedavisinden ziyade önlenmesinde daha başarılı olduğuna dair kanıtlar elde ettiklerini bildirmişlerdir.⁹⁵

Fakat Boyle ve ark., yaptıkları Cochrane veri tabanı derlemesinde; probiyotiklerin ekzema tedavisinde etkili bir ajan olmadıkları ve probiyotik tedavisinin az da olsa yan etki riski taşıdığı bildirilmiştir.⁹⁶ Williams ve ark.nın bildirmiş olduğu bir diğer 13 çalışmalık derlemede de; probiyotiklerin klinik olarak faydalı olduklarına dair kanıt elde edilemediği söylenmiştir.⁹⁷

Tüm bu verileri beraber değerlendirdiğimizde; bu meta-analitik çalışmaların çoğunda AD'ın tedavi ve önlenmesinde probiyotiklerin, plaseboya karşın hafif-orta derecede faydalı olduğu gösterilmiştir. Fakat hâlen bazı çalışmalarda bu faydanın söz konusu olmadığı da söylenmektedir. Bazı probiyotikler, diğer probiyotiklerden daha etkiliymiş gibi görünmekle beraber, bu durum ağır hastalığı olan çocuklarda daha belirgindir. Genellikle probiyotik uygulamasının süresi, çocuğun yaşı ve verilen probiyotik tipi; sonuçları etkilemiyor gibi görünmektedir. Bebeklerde klinik ekzema skorlarında bir azalma olsa da; bu etki çalışmadan çalışmaya geçmekte ve bu nedenle çalışmaların güvenilirliği ile ilgili kuşkulara yol açmaktadır.

DEĞİŞİK ÇALIŞMALARDA GÖRÜLEN VE SONUÇLARI ETKİLEYEN FAKTÖRLER NELERDİR? BAZI ÇALIŞMALARDA NEDEN ÇELİŞKİLİ SONUÇLAR ELDE EDİLMEKTEDİR?

Bu konuda yapılan çalışmaların çok büyük bölümü; az sayıda hasta üzerinde yapılan ve aynı probiyotik suşu üzerinde çalışılsa da sonuçları oldukça değişiklik gösteren çalışmalardır. Finlandiya'dan Kalliomaki çalışmasının temel taşları ile karşılaştırıldığında; çalışmalar arasında klinik bulguların tutarsızlığına katkı sağlayabilecek birçok

önemli farklılıktan bahsedilebilir:

İlk olarak (probiyotik suşlarının biyolojik farklılığı): Değişik çalışmalarda farklı probiyotik türleri kullanılmaktadır. En çok çalışılan suş ise *Lctbs rhamnosus GG*'dir. Yine çalışmalar arasında probiyotik dozları da oldukça farklılık arz etmektedir. Suşlar arasında biyolojik farklılıklar olduğu kaydedilmesine rağmen; hem in vivo hem in vitro ortamda çeşitli suşların farklı immünolojik etkilere sahip oldukları bilinmektedir.³⁵ Yani, etkiler farklı olduğu için, çalışmaların sonuçları da farklı olmaktadır: eklenen suş miktarında sürekli değişikliklerin varlığı, sürekli immünolojik uyarana neden olur ve böylece daha güçlü etkiler ortaya çıkar. Sonuç olarak; bu çalışmalara bakıldığında; kronik düşük-derece inflamasyon olarak gösterilen immünolojik etkinin; tek başına LGG'de çok daha yüksek olduğu söylenebilir. LGG'nin etkisi, farklı çalışmalarda incelenen dört ayrı probiyotik karışımından daha fazladır.⁵⁷ Farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlar aynı zamanda; bir probiyotik bakteriden elde edilen verilerin diğer probiyotik bakterilere uyarlanamayacağı şeklinde de yorumlanabilir.²⁰

İkinci olarak (probiyotiklerin prenatal/intrauterin ya da postnatal dönemde kullanımı): Finlandiyalı anneler, hamilelik döneminde destekleyici olarak probiyotikleri kullanırken, bazı araştırmalarda bu probiyotikler, bebeğe hayatının ilk günlerinde verilmeye başlanmaktadır. Probiyotiklerin prenatal/intrauterin dönemde kullanılmaları; in utero olarak direkt bir immün etki göstereceğinden dolayı bu etkinin daha güçlü olacağını söylemek mümkündür. Fakat antenatal dönemde sadece birkaç haftalığına verilen tedavilerin bu denli değişikliklere yol açmayacağı düşünülse de, bu olasılığın da mümkün olduğu kaydedilmiştir.

Üçüncü olarak (probiyotiğin verilme şekli): Birçok çalışmada bebeklere direkt olarak probiyotik içeren destekleyici besinler verilmiştir ve bebeğin beslenme yöntemine bakılmaksızın bu uygulanmıştır. Fakat Finlandiya'dan olan ve diğer bazı çalışmalarda anneler, sadece bebekler anne-sütü alıyorsa bu destekleyici maddeleri kullanmışlardır. Bu nedenle, Fin probiyotik çalışma grupları ve diğer anne-sütü yoluyla probiyotikleri alan, yani probiyotiklerin direkt olarak kullanılmadığı bebeklerde

görülen etkilerin farklı olması sürpriz değildir.

Dördüncü olarak (postnatal değerlendirme zamanı): Bazı araştırmacılar, klinik sonuçları 12.ayda değerlendirirken; Finlandiya'dan ve diğer bazı çalışmalarda ise probiyotiklerin AD üzerindeki etkileri ikinci, dördüncü ve yedinci yaşlarda ölçülmüştür. AD tipik olarak hayatın ilk yılında başlayan bir hastalıktır ve bebeklerin çok büyük bölümünün, hayatının ikinci yılına kadar AD'yi geliştirmesi olasıdır. Küçük bebeklerde immün sistem ise hâlen gelişmeye devam etmekte olduğundan tolerans olasılığı hâlen mevcuttur. Diğer bazı çocuklarda ise allerjik fenotip olduğu ortaya konmuştur ve burada probiyotiklerin verilmesi, semptomların rahatlamasına yol açabilecektir.

Beşinci olarak (hedeflenen grupta atopi riski ve konak faktörleri): Bazı çalışmalar yüksek riskli gruplarda yapılmaktadır. Yüksek riskli grup ile kastedilen, annelerindeki allerjik hastalık deri prik testi ile doğrulanmış olan hastalardır. Diğer yandan Fin ve diğer toplumlarda yapılan çalışmalarda maternal, paternal ya da kardeşlerinde allerjik bozuklukları olanlar da değerlendirmeye katılmıştır. Bu durum bazı toplumların çocuklarının, aynı yaşta olan diğerlerine göre daha yüksek riskliymiş gibi görünmesine neden olabilmektedir. Yine farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlar çıkmasının diğer olası nedenleri; genetik yatkınlık gibi bahsedilen konak faktörleri, coğrafik bölge ve diyet gibi çevresel faktörler olarak açıklanmaktadır.⁹⁸ Çalışmaya alınan hastaların genotiplerinin belirlenmesi; allerjik hastalıklara yatkınlık yaratan genlerin bilinmesi ve böylece probiyotikten fayda görebilecek hastaların tespit edilmesinde önem taşımaktadır. Örneğin, çocukluk çağı ekzeması için güçlü bir predispozan faktör olması olası olan epidermal protein filaggrin'i kodlayan genlerde iki ayrı mutasyon tespit edilmiştir.⁹⁹ Bu mutasyonlar, yakın zamanda sadece ekzema-ilişkili astıma yatkınlıkla değil, aynı zamanda ekzema durumundan bağımsız olarak astım şiddeti ile de ilişkili bulunmuştur. Daha genel anlamda söylemek gerekirse, belirli alt grupların belirlenmesi (örn. besin allerjisi olan hastaların ayrı bir grup olarak tespit edilmesi) de, atopik hastalıklara karşı yapılacak probiyotik tedavisinin etkinliğini arttırabilecektir.

Altıncı olarak (diğer yöntemsel uygulamalardaki farklılıklar): Çalışmaların klinik ve yöntemsel farklılıkları da, farklı sonuçlar elde edilmesine neden olabilmektedir. Örneğin; topikal tedavi, hidrolize mama ile beslenme ve daha önemlisi farklı probiyotik maddeleri, formülasyonları ya da kombinasyonları verilen bebeklerle yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilebilmektedir. Diğer farklılıklar ise, çalışılan çocukların yaşı (6-18 ay) ve müdahale periyodu (16 haftalık) gibi parametrelerde gözlenen değişikliklerdir.

Yedinci olarak (hastalığın bilimsel adlandırılması): Bugüne kadar, allerjik hastalıklarda probiyotik maddelerin kullanımı ile ilgili yapılan RKÇ'nin çok büyük bölümü; ekzema ve atopik ekzeması olan çocuklar üzerine odaklanmıştır. Hastalığın tanımlanması ve şiddetinin derecelendirilmesi, uluslararası bir uzman grubu tarafından yapılmıştır.¹⁷⁻¹⁹ Bu bilimsel adlandırmadaki revizyondan önce yapılan çalışmaların birçoğunda farklı tanımlamalar kullanılmış ve böylece farklı çalışmalar arasında karşılaştırma yapmak zor hâle gelmiştir. AD'ın müdahalenin başındaki şiddeti, sizin de anlayabileceğiniz üzere sonucu etkileyebilmektedir.

PROBİYOTİKLERİN GÜVENİLİRLİĞİ

Probiyotikler, gıda işleme sektöründe -yıllardır kullanılmakta olan mikroorganizmaları içeren diyet desteği ve besin yardımcıları olarak kullanılabilir. Probiyotiklerin güvenilirlikle ilgili uzun süreli öyküleri mevcut olup, metabolizma üzerine herhangi bir yan etkileri görülmemiştir. Fakat probiyotiklerin güvenilirlikleri genel anlamda düşünüldüğünde, sistemik enfeksiyonlar, değişen metabolizma ve gen transferi ile ilgili potansiyel yan etkileri olabileceği tartışılmaktadır.¹⁰⁰ Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, kısa barsak sendromu olan iki çocukta bakteriyel büyümeyi kontrol altına almak için LGG verildiği ve sonrasında Lctbs septisemisi saptandığı ve bildirilmiştir.¹⁰¹ Land ve ark., immünyetmezliği olan bebek ve çocuklarda probiyotik LGG suşuna bağlı sepsisin görülebildiğini ifade etmişlerdir.¹⁰² Ortalama yenidoğan bir bebek özellikle altı haftaya kadar, LGG suşları ile sepsise girme riskine sahiptir. Neonatal sepsis ve menenjitin, probiyotik desteği ile ilişkili

göründüğü yine bildirilen sonuçlar arasındadır.^{103,104} Anormal immün fonksiyona sahip, prematüre veya kateter takılı bebeklerde; laktobasil, streptokok ve enterokok türlerinin fırsatçı patojen olma özelliklerinden dolayı bunların kullanımına dikkat edilmelidir. İmmünomodülasyonun teorik riskine ek olarak, özellikle immünyetmezlikli konakta ya da otoimmün hastalığı olan bireylerde; probiyotiklerle ilişkili olabilecek hastalıkların gözlenebildiğine dair sonuçlar da bildirilmektedir.¹⁰⁵

Bifidobakteriler, 15 yıldan uzun bir süredir bütün dünyada bebeklerin mamalarında kullanılan ve herhangi bir patolojik durumla ya da yan etkiyle ilişkili olmayan mikroorganizmalardır. Özellikle Bfdbm laktis'in doğumdan itibaren bebeklerde güvenilir olduğu ortaya konulmuştur. Yine Bfdbm laktis; preterm bebekler, beslenme yetersizliği olan bebekler ve annesi HIV'li olan bebeklerde de güvenilir bulunmuştur. Güvenilirlik noktasından baktığında, güncel verilere göre bifidobakteriler, özellikle de Bfdbm laktis güçlü güvenilirlik profiline sahiptir. Bu nedenle yenidoğanlar ve küçük çocuklar için iyi bir probiyotik aday olarak ön plana çıkmaktadır.¹⁰⁶ Laktobasiller, özellikle de Lctbs rhamnosus (LGG) yine güvenilirliği yüksek olan ve daha büyük bebekler ile çocuklar için iyi bir probiyotik aday olarak ön plana çıkan bir suştur.¹⁰⁷ Her spesifik probiyotik bakteri için yeterli bilgi elde edilene kadar; immünyetmezliği olan hastalarda probiyotiklerin kullanımı genel anlamda önerilmemelidir. Fakat bazı spesifik bakteriler için güvenilirlik profili ortaya konmuşsa; belli gruplarda (örneğin: prematür bebeklerde) bu probiyotik önerilebilir, zira söz konusu hasta grubunun bu probiyotik kullanımından fayda göreceği düşünülebilir.

Bir diğer durum ise; bebeklerde en sık görülen besin allerjisinin, inek sütü allerjisi olduğunun bilinmesidir. Birkaç probiyotik ürünü içerisinde de inek sütü proteini bulunabilir. Pediatrik hastaların, inek sütü proteini içeren probiyotikler tükettiğinde ciddi yan etki meydana geldiğini gösteren birkaç çalışma mevcuttur. Bu nedenle ciddi reaksiyonlardan kaçınmak adına duyarlı çocuklarda bu tip probiyotik ürünler hastaya verilirken oldukça dikkatli davranılmalıdır. Taylor ve ark., allerjisi olan bir anneden doğan yenidoğan bebeğe, hayatın ilk altı

ayı içerisinde günlük olarak *Lactobacillus acidophilus* vermişler ve çalışmanın sonucunda; yaşamın ilk altı ayı içerisinde vücutta *Lactobacillus acidophilus* bulunmasının, hayatın ileri dönemlerinde ortaya çıkabilecek inek sütü alerjisi riskini arttırdığı bildirilmiştir.⁸⁷ Diğer çalışmalarda probiyotik tüketiminin, belli allerjenlere karşı duyarlılaşma üzerindeki etkileri incelenmiş ve bu incelemede gösterge olarak spesifik IgE üretimi ile deri prik testi kullanılmıştır. Söz konusu belli allerjenler ise yer fıstığı, tavuk yumurtası, soya, buğday, süt, kedi, köpek gibi allerjenlerdir. Bu çalışmalarda yazarlar; probiyotik ile tedavi öncesinde ve sonrasında, allerjenlere duyarlılaşma açısından anlamlı farklılık bildirmemişlerdir. Bir diğer ilginç çalışma, Kopp ve ark.nın çalışmasıdır. Söz konusu çalışmada hamilelik ve erken bebeklik döneminde LGG desteği verilmesinin; wheezing (hışıltılı) bronşit'in rekürren atak sıklığını arttırabileceği iddia edilmiştir.⁸⁸ Fakat yakın zamanda Kukkonen ve ark., 1018 hasta üzerinde ve beş yılda tamamladıkları çalışmalarında, probiyotik verilen çocuklarda hava yolu inflamasyonunu değerlendirmişlerdir. Probiyotik ve prebiyotiklerle erken müdahale, çocukluğun ileri döneminde havayolu inflamasyonu gelişimini etkilememektedir.¹⁰⁸ Ayrıca, bazı probiyotik türlerinin Th1 immünesini uyardıkları bilinmektedir, bu mekanizma da, söz konusu probiyotiklerin Th2-ilişkili allerjik hastalıkları baskılamasını kısmen de olsa açıklayabilmektedir. Fakat bu immünstimülasyon aşırı hâle gelirse, Th1-ilişkili immün yanıtları aşırı uyarabilir ve böylece tip 1 diyabet, multipl skleroz gibi hastalıklara yol açabilir, bu nedenle güvenilirlikle ilgili konular yeniden gündeme gelebilir.¹⁰⁵ İmmün fonksiyon bozukluğu olan konaklarda probiyotik kullanımı ile immün sistemin aşırı aktive olmasının sonucu olarak, genetik açıdan otoimmüniteye yatkın bireylerde bu aşırı aktivasyon bazı endişeleri de beraberinde getirmektedir. Bakteriyel antijenler ve otoimmün yanıtlar arasında belirli bir ilişki olmakla beraber, deneysel modellerde LAB'ın otoimmünite patogenezinde rol oynayabileceği belirlenmiş ve bu deneysel hayvan modellerinde gözlenen patogenezin insanlarda da geçerli olabileceği söylenmiştir.¹⁰⁹ Yani, güvenilirlik söz konusu olduğunda, probiyotik bakterilerin potansiyeli (özellikle de immün sistemi uyaran suşların potansiyeli), yıkıcı

inflamasyonu uyarma ya da otoimmünite gelişimine katkı sağlama açısından incelenmelidir. Örneğin, deneysel olarak *Lactobacillus casei* hücre duvar komponentlerinin, intra-peritoneal olarak verildiklerinde, farelerde otoimmünite-ilişkili bir kalp hastalığı olan kardiy-anjitisi indükleyebildikleri bildirilmiştir.¹¹⁰

SONUÇ

Yukarıda da bahsedildiği üzere; AD'lı hastalarda probiyotiklerin tedavide kullanımı ya da önleyici etkileri ile ilgili oldukça farklı ve kafa karıştırıcı veri bulmak mümkündür. Meta-analiz çalışmaları ve sistemik derleme çalışmalarından elde edilen sonuçlar; farklı probiyotik tipleri ile yapılan ve farklı hastalıkların incelendiği çalışmaların sonuçlarının beraber değerlendirilmesi halinde, daha doğru sonuçlara ulaşılabileceğini göstermektedir. Böylece farklı probiyotik çalışmaları arasındaki heterojenite de kolaylıkla anlaşılabilir. Daha önce de bahsedildiği üzere, aynı veya benzer şekilde tasarlanmış çalışmaların sayısı oldukça azdır. Farklı doz rejimlerinin kullanıldığı birkaç farklı probiyotik suşları ile çalışmalar yapılmıştır ve probiyotik tedavisi kesildikten hemen sonra, plasebo etkisinin de benzer olduğu ortaya konmuştur. Bazı probiyotik çalışmalarında; SCORAD skorlarında kısa vadede anlamlı gelişmeler olduğu bildirilmekle beraber, probiyotiklerin sürekli kullanılması ile herhangi bir fayda artışı olmadığı söylenmektedir. Bu nedenle bu çalışmaların sonuçlarının anlaşılmasında; altgrup analizleri oldukça kritik hâle gelmektedir. Probiyotik ajan verilen çocukların tamamı fayda görmemektedir, fakat bu hastaların bazıları (bir veya daha fazla alt-grubu) bu uygulamadan fayda görmektedir. Orta şiddette hastalık aktivitesi olanlar ile IgE-ilişkili hastalığı (atopik ekzema gibi) olanlar en fazla faydayı görmektedirler. Özetlemek gerekirse; AD hastalarında primer önleme amaçlı olarak probiyotik kullanımı önerilemez. Özellikle immünyetmezlikli hastalarda probiyotikler kullanılmamalıdır, çünkü bu hastalarda probiyotik kullanımının faydaları bir yana, atopik hastalıklar açısından risk altında oldukları bile söylenebilir. Son olarak; probiyotiklerin AD'ı önleme ve tedavisinde besinlere eklenmesi ile ilgili öneride bulunmak için kanıtlar yeterli olmasa da, eldeki kanıtlar probiyotiklerin önerilmesi için umut vadetmektedir.¹¹¹

BEŞ-YILLIK BAKIŞ VE GELECEKTEN BEKLENTİLER

Kommensal yaşam süren barsak mikroflora bakterileri ve onların komponentleri; multi-faktöriyel hastalıkların etyopatogenezinde önemli rol oynamaktadırlar. Bu hastalıkların içerisinde atopik hastalıklar da yer almaktadır. İntestinal mikroflora içeriğinin düzenlenmesi (örn. probiyotiklerle), mukozal ve sistemik immünitinin gelişimini etkiler ve böylece AD'nin tedavi ve önlenmesinde rol oynayabilir. Gelecekte reseptörlerin belirlenmesi ve yolların tespiti ile hangi barsak mikroplarının immün sistem gelişimini uyardığı tespit edilebilecektir. Bu mekanizmaların öğrenilmesi, şu anda bilimsel açıdan keşfedilmeyi bekleyen çok önemli bir alan olmakla beraber, AD'nin nasıl güvenli bir şekilde önlenebileceği ile ilgili uzun süredir yanıtlanmayı bekleyen sorulara da yanıt sağlayabilecektir.

Farklı probiyotik suşlarının etkilerinin daha iyi anlaşılması ve AD'nin heterojen özelliklerinin altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılması; anti-allerjik potansiyel taşıyan suşların tespiti açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle araştırmacılar günümüzde, immünomodülatör potansiyele sahip olan spesifik probiyotik türlerinin tespit edilmesi üzerine odaklanmışlardır. Yine odaklandıkları bir diğer nokta ise, en etkili probiyotik suşlarının tespit edildikten sonra diyetle nasıl ekleneceğidir. Ayrıca, en faydalı probiyotik suşlarının, dozlarının ve probiyotik desteği verilme zamanının belirlenmesi de kaydedilmesi gereken aşamalardandır. İleride yapılacak çalışmalarda, AD içinde herhangi bir yatkın grup olup olmadığı ve bu grupların, belirli probiyotik suşları ile verilecek destekten nasıl fayda görecekleri ortaya konabilecektir.

AD'nin yönetimi ile ilgili bazı çalışmalarda; terapötik açıdan fayda sağlayabilmesi için probiyotiklerin kombine şekilde kullanılması gerektiği (VSL#3 ya da Lacto-miks ile birlikte) ve kombine preparatların kullanımı ile elde edilen anti-inflamatuar etkilerin, monoterapi uygulamasında elde edilemediği bildirilmiştir.¹¹² Bu sonuç, artan konsantrasyonlarda probiyotik kullanımını da destekler niteliktedir. Probiyotik kullanımının, *Bacteroides fragilis* konsantrasyonunda azalma ile ilişkili ol-

duğu, fakat laktobasiller ya da bifidobakteriler üzerine herhangi bir etkisinin bulunmadığı bilinmektedir. Genetik olarak modifiye edilen probiyotikler, düzenleyici sitokin salarak, deneysel modellerde AD hastalığını zayıflatabilmiştir.¹¹³ Yakın gelecekte araştırmacılar, probiyotik kullanarak veya kullanmaksızın probiyotik türlerinin daha uygun kombinasyonları ile ilgili çalışmalar yapacak ve modifiye probiyotiklerin kullanımları deneysel AD modelleri ve insan üzerinde incelenecektir.

Ek olarak, yan etkiler oldukça az olmakla beraber, farklı hastalığı olan hastalarda gözlenmeyebileceği de gösterilmiştir. Fakat probiyotikler, tamamen zararsız olarak gösterilmemelidir. Özellikle immün yetmezliği olan bireylerde zararları ortaya çıkabilmektedir, bu nedenle güvenilirlik ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Tahmin edilebileceği üzere; probiyotiklerde de, diğer bütün mikroorganizmalarda olduğu gibi beklenmeyen davranışlar gözlenebilmektedir. Bunlara örnek olarak; doğal olmayan konak ortamında beklenmeyen gen ekspresyonları ya da bakteriyel DNA-transfer mekanizmaları ile oluşan ve spontan şekilde meydana gelen edinilmiş mutasyonlar gösterilebilir.¹¹⁴ Yine bazı probiyotiklerin Th1 cevabını uyardıkları bilinmektedir. Bu da, bu probiyotiklerin Th2-ilişkili allerjik hastalıkları baskılama mekanizmalarından biri olarak öne çıkmaktadır.¹¹⁰

TEMEL NOKTALAR

- Probiyotikler üzerinde yapılan tartışmalar, belli tür ve modellerle sınırlı olduğu için; söz konusu tartışma ve sonuçlar genellenmemelidir.^{20,35}

- Probiyotikler, tamamen zararsız olarak görülmemelidir. Özellikle immünyetmezlikli konaklarda zararsız olmayabilir, bu nedenle güvenilirlik ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.^{100-110, 115,116}

- Bütün vaka ve incelemelerde fizyolojik kullanım (normal kullanım yolu, normal doz, normal büyüme fazı, spesifik suş veya türler) üzerinde çalışıldığı için; yüksek doz ya da doğal bağışıklığı zorlayan dozlarda kullanım ile ilgili bilgi yoktur.¹⁰⁰⁻¹¹⁰

■ Probiyotikler gerçekte Th1- ve/veya Th2- ilişkili hastalıkları indükler mi? Daha önce rekürren “wheezing” atakları, artmış atopik hastalık oranları, allerjenlere karşı artmış duyarlanma ve otoimmün hastalıklarda artış olduğu bildirilmiştir. Laktobasiller ve bifidobakteriler; B- ve T-lenfositlerin proliferasyonu üzerine, doz ve süre-bağımlı immünomodülatör etki gösterirler.¹⁰⁸⁻¹¹⁰

■ İnsan ya da deneysel AD modellerinde, araştırmacılar daha uygun ve daha güvenilir probiyotik kombinasyonları (VSL#3 ya da Lakto-miks ile beraber) ya da prebiyotik eklenerek ya da eklenme-

den oluşturulan modifiye probiyotik gibi kombinasyonlar üzerinde çalışmaktadırlar.¹¹²

■ Araştırmacılar; özellikle immünomodülatör potansiyeli olan spesifik probiyotik türlerinin belirlenmesi ve en etkili probiyotik suşlarının diyetle nasıl kullanılabileceğinin belirlenmesi üzerine odaklanmışlardır.

■ İleride yapılacak çalışmalar, immün sistem gelişimini etkileyen barsak mikropları ile ilişkili olan reseptör ve yolakların belirlenmesi ile ilgili konulara yönelmelidir.^{117,118}

KAYNAKLAR

1. Prescott SL, Macaubas C, Holt BJ, Smallacombe TB, Loh R, Sly PD, et al. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile. *J Immunol* 1998;160(10):4730-7.
2. Cabana MD, McKean M, Wong AR, Chao C, Caughey AB. Examining the hygiene hypothesis: the Trial of Infant Probiotic Supplementation. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21(Suppl 3):23-8.
3. Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(4):516-20.
4. Renz-Polster H, David MR, Buist AS, Vollmer WM, O'Connor EA, Frazier EA, et al. Cesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy* 2005;35(11):1466-72.
5. Newburg DS. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(Suppl 2):S8-17.
6. Matsuki T, Watanabe K, Tanaka R, Fukuda M, Oyaizu H. Distribution of bifidobacterial species in human intestinal microflora examined with 16S rRNA-gene-targeted species-specific primers. *Appl Environ Microbiol* 1999;65(10): 4506-12.
7. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijin N, Bindels JG, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(1): 61-7.
8. Yoshioka H, Iseki K, Fujita K. Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breast-fed and bottle-fed infants. *Pediatrics* 1983;72(3):317-21.
9. Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):129-34.
10. Özdemir Ö. [Gut flora development in infancy and its effect on immune system]. *Journal of Pediatric Infection* 2009;3(4):202-3.
11. Metchnikoff E. *The Prolongation of Life: Optimistic Studies*. 1st ed. London: G. P. Putnam&Sons; 1908. p.1-255.
12. Food and Agriculture Organization, World Health Organization. Report of Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. FAO/WHO Report No. 10-1-2001. London: FAO/WHO; 2001. p.1-33.
13. Ozdemir O. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Clin Exp Immunol* 2010;160(3):295-304.
14. Ozdemir O. Any benefits of probiotics in allergic disorders? *Allergy Asthma Proc* 2010;31(2):103-11.
15. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(2):179-85.
16. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(4):1019-21.
17. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taïeb A, Werfel T, Oranje A, et al.; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(3):317-28.
18. Mete E, Özdemir Ö, Aral YZ, Değirmencioğlu H. [Atopic dermatitis and new approaches for treatment: Review]. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2007;16(1):38-49.
19. Uysal P, Uzuner N. [Allergic diseases and probiotics]. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8(3):57-66.
20. Walker WA. Mechanisms of action of probiotics. *Clin Infect Dis* 2008;46(Suppl 2):S87-91; discussion S144-51.
21. Björkstén B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999;29(3):342-6.
22. Watanabe S, Narisawa Y, Arase S, Okamoto H, Ikenaga T, Tajiri Y, et al. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(3):587-91.
23. Kirjavainen PV, Arvola T, Salminen SJ, Isolauri E. Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: a target of bifidobacterial therapy at weaning? *Gut* 2002;51(1):51-5.
24. Sepp E, Julge K, Mikelsaar M, Björkstén B. Intestinal microbiota and immunoglobulin E responses in 5-year-old Estonian children. *Clin Exp Allergy* 2005;35(9):1141-6.
25. Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, Ahmé S, Orfei L, Aberg N, et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(2):343-50.
26. Penders J, Stobberingh EE, Thijs C, Adams H, Vink C, van Ree R, et al. Molecular fingerprinting of the intestinal microbiota of infants in whom atopic eczema was or was not developing. *Clin Exp Allergy* 2006;36(12): 1602-8.

27. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immuno* 1997;159(4): 1739-45.
28. Viljanen M, Kuitunen M, Haahela T, Jun-tunen-Backman K, Korpela R, Savilahti E. Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16(1):65-71.
29. Isolauri E. Studies on Lactobacillus GG in food hypersensitivity disorders. *Nutr Today Suppl* 1996;31(6):285-315.
30. Cebra JJ. Influences of microbiota on intestinal immune system development. *Am J Clin Nutr* 1999;69(5):1046S-1051S.
31. Malin M, Verronen P, Korhonen H, Syväoja EL, Salminen S, Mykkänen H, et al. Dietary therapy with Lactobacillus GG, bovine colostrum or bovine immune colostrum in patients with juvenile chronic arthritis: evaluation of effect on gut defence mechanisms. *Inflammopharmacology* 1997;5(3): 219-36.
32. Pessi T, Isolauri E, Sütas Y, Kankaanranta H, Moilanen E, Hurme M. Suppression of T-cell activation by Lactobacillus rhamnosus GG-degraded bovine casein. *Int Immunopharmacol* 2001;1(2): 211-8.
33. Kaila M, Isolauri E, Soppi E, Virtanen E, Laine S, Arvilommi H. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human Lactobacillus strain. *Pediatr Res* 1992;32(2):141-4.
34. Rummel FM, Bier D, Marteau P, Rechkemper G, Bourdet-Sicard R, Walker WA, et al. Clinical evidence for immunomodulatory effects of probiotic bacteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(2):126-41.
35. Christensen HR, Frøkiær H, Pestka JJ. Lactobacilli differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells. *J Immunol* 2002;168(1): 171-8.
36. Salminen SJ, Gueimonde M, Isolauri E. Salminen SJ, Gueimonde M, Isolauri E. Probiotics that modify disease risk. *J Nutr* 2005;135(5):1294-8.
37. Niers LE, Timmerman HM, Rijkers GT, van Bleek GM, van Uden NO, Knol EF, et al. Identification of strong interleukin-10 inducing lactic acid bacteria which down-regulate T helper type 2 cytokines. *Clin Exp Allergy* 2005;35(11):1481-9.
38. Maassen CB, van Holten-Neelen C, Balk F, den Bak-Glashouwer MJ, Leer RJ, Laman JD, et al. Strain-dependent induction of cytokine profiles in the gut by orally administered Lactobacillus strains. *Vaccine* 2000;18(23):2613-23.
39. Kruisselbrink A, Heijne Den Bak-Glashouwer MJ, Havenith CE, Thole JE, Janssen R. Recombinant Lactobacillus plantarum inhibits house dust mite-specific T-cell responses. *Clin Exp Immunol* 2001;126(1):2-8.
40. West CE, Hammarström ML, Hernell O. Probiotics during weaning reduce the incidence of eczema. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20(5):430-7.
41. Sisteck D, Kelly R, Wickens K, Stanley T, Fitzharris P, Crane J. Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children? *Clin Exp Allergy* 2006;36(5):629-33.
42. Kim JY, Choi YO, Ji GE. Effect of oral probiotics (Bifidobacterium lactis AD011 and Lactobacillus acidophilus AD031) administration on ovalbumin-induced food allergy mouse model. *J Microbiol Biotechnol* 2008;18(8):1393-400.
43. Takahashi N, Kitazawa H, Iwabuchi N, Xiao JZ, Miyaji K, Iwatsuki K, et al. Immunostimulatory oligodeoxynucleotide from Bifidobacterium longum suppresses Th2 immune responses in a murine model. *Clin Exp Immunol* 2006;145(1):130-8.
44. Shida K, Makino K, Morishita A, Takamizawa K, Hachimura S, Ametani A, et al. Lactobacillus casei inhibits antigen-induced IgE secretion through regulation of cytokine production in murine splenocyte cultures. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;115(4): 278-87.
45. Thomas DJ, Husmann RJ, Villamar M, Winship TR, Buck RH, Zuckermann FA. Lactobacillus rhamnosus HN001 attenuates allergy development in a pig model. *PLoS One* 2011;6(2):e16577.
46. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, et al. Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2):389-95.
47. Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, van der Heide S, Jansen DF, Hoijer MA, et al. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2006;36(7):899-906.
48. Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, Kuitunen M, Tiittanen M, Vaarala O, et al. Lactobacillus GG effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(1):131-6.
49. Prescott SL, Dunstan JA, Hale J, Breckler L, Lehmann H, Weston S, et al. Clinical effects of probiotics are associated with increased interferon-gamma responses in very young children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2005;35(12):1557-64.
50. Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000;30(11): 1604-10.
51. Boyle RJ, Ismail IH, Kivivuori S, Licciardi PV, Robins-Browne RM, Mah LJ, et al. Lactobacillus GG treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy* 2011;66(4):509-16.
52. Böttcher MF, Abrahamsson TR, Fredriksson M, Jakobsson T, Björkstén B. Low breast milk TGF-beta2 is induced by Lactobacillus reuteri supplementation and associates with reduced risk of sensitization during infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(6):497-504.
53. Betsi GI, Papadavid E, Falagas ME. Probiotics for the treatment or prevention of atopic dermatitis: a review of the evidence from randomized controlled trials. *Am J Clin Dermatol* 2008;9(2):93-103.
54. Chiba Y, Shida K, Nagata S, Wada M, Bian L, Wang C, et al. Well-controlled proinflammatory cytokine responses of Peyer's patch cells to probiotic Lactobacillus casei. *Immunology* 2010;130(3): 352-62.
55. Lavasani S, Dzhambazov B, Nouri M, Fâk F, Buske S, Molin G, et al. A novel probiotic mixture exerts a therapeutic effect on experimental autoimmune encephalomyelitis mediated by IL-10 producing regulatory T cells. *PLoS One* 2010;5(2): e9009.
56. Woo SI, Kim JY, Lee YJ, Kim NS, Hahn YS. Effect of Lactobacillus sakei supplementation in children with atopic eczema-dermatitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104(4):343-8.
57. Marschan E, Kuitunen M, Kukkonen K, Poussa T, Sarnesto A, Haahela T, et al. Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation. *Clin Exp Allergy* 2008;38(4):611-8.
58. Niers LE, Hoekstra MO, Timmerman HM, van Uden NO, de Graaf PM, Smits HH, et al. Selection of probiotic bacteria for prevention of allergic diseases: immunomodulation of neonatal dendritic cells. *Clin Exp Immunol* 2007;149(2):344-52.
59. Hart AL, Lammers K, Brigidi P, Vitali B, Rizzello F, Gionchetti P, et al. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut* 2004;53(11):1602-9.
60. Braat H, van den Brande J, van Tol E, Hommes D, Peppelenbosch M, van Deventer S. Lactobacillus rhamnosus induces peripheral hyporesponsiveness in stimulated CD4+ T cells via modulation of dendritic cell function. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6): 1618-25.
61. Smits HH, Engering A, van der Kleij D, de Jong EC, Schipper K, van Capel TM, et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1260-7.

62. Kim JY, Choi YO, Ji GE. Effect of oral probiotics (Bifidobacterium lactis ADO11 and Lactobacillus acidophilus AD031) administration on ovalbumin-induced food allergy mouse model. *J Microbiol Biotechnol* 2008;18(8):1393-400.
63. Feleszko W, Jaworska J, Rha RD, Steinhäusen S, Avagyan A, Jaudszus A, et al. Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma. *Clin Exp Allergy* 2007;37(4):498-505.
64. Fujimura T, Okuyama R, Ito Y, Aiba S. Profiles of Foxp3+ regulatory T cells in eczematous dermatitis, psoriasis vulgaris and mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2008;158(6):1256-63.
65. Kwon HK, Lee CG, So JS, Chae CS, Hwang JS, Sahoo A, et al. Generation of regulatory dendritic cells and CD4+Foxp3+ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(5):2159-64.
66. Hacini-Rachinel F, Gheit H, Le Luduec JB, Dif F, Nancey S, Kaiserlian D. Oral probiotic control skin inflammation by acting on both effector and regulatory T cells. *PLoS One* 2009;4(3):e4903.
67. Taylor AL, Hale J, Hales BJ, Dunstan JA, Thomas WR, Prescott SL. FOXP3 mRNA expression at 6 months of age is higher in infants who develop atopic dermatitis, but is not affected by giving probiotics from birth. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18(1):10-9.
68. Gerasimov SV, Vasjuta VV, Myhovich OO, Bondarchuk LI. Probiotic supplement reduces atopic dermatitis in preschool children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Am J Clin Dermatol* 2010;11(5):351-61.
69. Roessler A, Friedrich U, Vogelsang H, Bauer A, Kaatz M, Hipler UC, et al. The immune system in healthy adults and patients with atopic dermatitis seems to be affected differently by a probiotic intervention. *Clin Exp Allergy* 2008;38(1):93-102.
70. Hoarau C, Lagaraine C, Martin L, Velge-Roussel F, Lebranchu Y. Supernatant of Bifidobacterium breve induces dendritic cell maturation, activation, and survival through a Toll-like receptor 2 pathway. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(3):696-702.
71. Forsythe P, Inman MD, Bienenstock J. Oral treatment with live Lactobacillus reuteri inhibits the allergic airway response in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(6):561-9.
72. Viljanen M, Savilahti E, Haahela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 2005;60(4):494-500.
73. Kukkonen K, Savilahti E, Haahela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(1):192-8.
74. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(2):335-41.
75. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Böttcher MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Björkstén B, et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(5):1174-80.
76. Isolauri E, Rautava S, Kalliomäki M, Kirjavainen P, Salminen S. Role of probiotics in food hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2(3):263-71.
77. Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36(2):223-7.
78. Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child* 2005;90(9):892-7.
79. Hoang BX, Shaw G, Pham P, Levine SA. Lactobacillus rhamnosus cell lysate in the management of resistant childhood atopic eczema. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2010;9(3):192-6.
80. Hattori K, Yamamoto A, Sasai M, Taniuchi S, Kojima T, Kobayashi Y, et al. [Effects of administration of bifidobacteria on fecal microflora and clinical symptoms in infants with atopic dermatitis]. *Arerugi* 2003;52(1):20-30.
81. Wickens K, Black PN, Stanley TV, Mitchell E, Fitzharris P, Tannock GW, et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(4):788-94.
82. Niers L, Martín R, Rijkers G, Sengers F, Timmerman H, van Uden N, et al. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study). *Allergy* 2009;64(9):1349-58.
83. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, Lee SI, Han YS, Choi YO, et al. Effect of probiotic mix (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(2 Pt 2):e386-93.
84. Dotterud CK, Storø O, Johnsen R, Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol* 2010;163(3):616-23.
85. Lodinová-Zádníková R, Cukrowska B, Tlaskalova-Hogenova H. Oral administration of probiotic Escherichia coli after birth reduces frequency of allergies and repeated infections later in life (after 10 and 20 years). *Int Arch Allergy Immunol* 2003;131(3):209-11.
86. Huurre A, Laitinen K, Rautava S, Korkeamäki M, Isolauri E. Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2008;38(8):1342-8.
87. Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(1):184-91.
88. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of Lactobacillus GG supplementation. *Pediatrics* 2008;121(4):e850-6.
89. Grüber C, Wendt M, Sulser C, Lau S, Kulig M, Wahn U, et al. Randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus rhamnosus GG as treatment of atopic dermatitis in infancy. *Allergy* 2007;62(11):1270-6.
90. Fölster-Holst R, Müller F, Schnopp N, Abeck D, Kreiselmair I, Lenz T, et al. Prospective, randomized controlled trial on Lactobacillus rhamnosus in infants with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2006;155(6):1256-61.
91. Soh SE, Aw M, Gerez I, Chong YS, Rauff M, Ng YP, et al. Probiotic supplementation in the first 6 months of life in at risk Asian infants--effects on eczema and atopic sensitization at the age of 1 year. *Clin Exp Allergy* 2009;39(4):571-8.
92. Zhu DL, Yang WX, Yang HM. [Meta analysis of lactic acid bacteria as probiotics for the primary prevention of infantile eczema]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2010;12(9):734-9.
93. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD006475.
94. Michail SK, Stolfi A, Johnson T, Onady GM. Efficacy of probiotics in the treatment of pediatric atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101(5):508-16.

95. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(1):116-121.e11.
96. Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Murrell DF, Tang ML. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD006135. doi:10.1002/14651858.
97. 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(3):223-7.
98. Ogden NS, Bielory L. Probiotics: a complementary approach in the treatment and prevention of pediatric atopic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(2):179-84.
99. Batchelor JM, Grindlay DJ, Williams HC. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2008 and 2009. *Clin Exp Dermatol* 2010;35(8):823-7.
100. Ishibashi N, Yamazaki S. Probiotics and safety. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2 Suppl):465S-470S.
101. Kunz AN, Noel JM, Fairchok MP. Two cases of *Lactobacillus* bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38(4):457-8.
102. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005;115 (1):178-81.
103. Thompson C, McCarter YS, Krause PJ, Herson VC. *Lactobacillus acidophilus* sepsis in a neonate. *J Perinatol* 2001;21(4):258-60.
104. Broughton RA, Gruber WC, Haffar AA, Baker CJ. Neonatal meningitis due to *Lactobacillus*. *Pediatr Infect Dis* 1983;2(5):382-4.
105. Maassen CB, Claassen E. Strain-dependent effects of probiotic lactobacilli on EAE autoimmunity. *Vaccine* 2008;26(17):2056-7.
106. Food and Agriculture Organization, World Health Organization. The Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization Joint FAO/WHO Working Group report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. FAO/WHO Report No. 4-30-2002. London: FAO/WHO; 2002. p.1-11.
107. Salminen S, von Wright A, Morelli L, Marteau P, Brassart D, de Vos WM, et al. Demonstration of safety of probiotics -- a review. *Int J Food Microbiol* 1998;44(1-2):93-106.
108. Kukkonen AK, Kuitunen M, Savilahti E, Pelkonen A, Malmberg P, Mäkelä M. Airway inflammation in probiotic-treated children at 5 years. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(2):249-51.
109. Baken KA, Ezendam J, Gremmer ER, de Klerk A, Pennings JL, Matthee B, et al. Evaluation of immunomodulation by *Lactobacillus casei* Shirota: immune function, autoimmunity and gene expression. *Int J Food Microbiol* 2006;112(1):8-18.
110. Okitsu-Negishi S, Nakano I, Suzuki K, Hashira S, Abe T, Yoshino K. The induction of cardioangitis by *Lactobacillus casei* cell wall in mice. I. The cytokine production from murine macrophages by *Lactobacillus casei* cell wall extract. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;78 (1):30-40.
111. Prescott SL, Björkstén B. Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(2):255-62.
112. Chapman CM, Gibson GR, Rowland I. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? *Eur J Nutr* 2011;50(1):1-17.
113. Van Huynegem K, Loos M, Steidler L. Immunomodulation by genetically engineered lactic acid bacteria. *Front Biosci* 2009;14:4825-35.
114. Egerväm M, Roos S, Lindmark H. Identification and characterization of antibiotic resistance genes in *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus plantarum*. *J Appl Microbiol* 2009;107(5):1658-68.
115. Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, Patole SK. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Med* 2011;9:92. doi: 10.1186/1741-7015-9-92.
116. Elias J, Bozzo P, Einarson A. Are probiotics safe for use during pregnancy and lactation? *Can Fam Physician* 2011;57(3):299-301.
117. Kalliomäki M, Antoine JM, Herz U, Rijkers GT, Wells JM, Mercenier A. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of allergic diseases by probiotics. *J Nutr* 2010;140(3):713S-21S.
118. Shida K, Nanno M, Nagata S. Flexible cytokine production by macrophages and T cells in response to probiotic bacteria: a possible mechanism by which probiotics exert multifunctional immune regulatory activities. *Gut Microbes* 2011;2(2):109-14.