

T.C
YYÜ. TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

ATOPIK DERMATİTLİ HASTALARA PROBİYOTİK İLAVESİNİN KLİNİK
VE ANTIİNFLAMATUAR ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. YAVUZ YEŞİLOVA
UZMANLIK TEZİ

Tez Yöneticisi
DOÇ. DR. ÖMER ÇALKA

VAN 2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca; bilimsel ve disiplinli çalışma ortamı sağlamanın yanı sıra, değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, asistanlık eğitimim süresince destek ve yardımlarını her an yanımda hissettiğim, aynı zamanda tez danışmanım Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Ömer ÇALKA'ya,

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak dermatoloji eğitimime yol gösteren, her zaman destek ve yardımlarını gördüğüm Doç. Dr. Necmettin AKDENİZ'e,

Eğitimimde büyük katkısı olan Prof. Dr. Ahmet METİN'e,

Tez çalışmalarım sırasında katkılarından dolayı Mikrobiyoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Mustafa BERKTAŞ ve Yrd. Doç. Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU'na, Biyokimya Anabilim Dalından Prof. Dr. Ramazan ŞEKEROĞLU ve Doç. Dr. Haluk DÜLGER ile Biyoistatistik Anabilim Dalından Yrd. Doç. Dr. Abdullah YEŞİLOVA'ya

Tez çalışmasında katkıları olan Dr. Sıraç AKTAR, Dr. İlhan ÇEÇEN ve servis sorumlu hemşiresi Eylem YÜZKAT'a

Laboratuvar çalışmalarım sırasında yardımlarını hiçbir zaman eksiltmeyen İlker TOPTAMIŞ ve Metin YÜCE'ye

Asistanlığım süresince beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım, hemşire ve personeline,

Eğitim hayatımda maddi ve manevi desteğini hiç eksiltmeyen sevgili anne ve babama,

Ve her konuda destekcim olan sevgili eşim Handan YEŞİLOVA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	II
İçindekiler	III
Simgeler ve Kısaltmalar	V
Şekiller ve Resimler.....	VII
Tablo ve Grafikler.....	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2. 1. Atopik dermatit	2
2. 1. 1. Tanım	2
2. 1. 2. Epidemiyoloji	2
2. 1. 3. Patogenez	3
I. Genetik.....	4
II. Cildin bariyer fonksiyonu	5
III. İmmünolojik değişiklikler	6
A. IgE Yüksekliği	6
B. Sensitizasyonun başlaması.....	7
C. Dendritik hücreler.....	7
D. Atopik Dermatitte İmmünopatogenez.....	8
IV. Stafilokokus aures.....	12
V. Kaşıntının mekanizması.....	14
VI. Atopik dermatitte otoimmünite.....	15
VII. Birleştirici hipotez (Unifying Hypothesis).....	15
2. 1. 4. Klinik.....	16
I. İnfantil Atopik Dermatiti.....	16
II. Çocukluk Dönemi Atopik Dermatiti	16
III. Adolosan ve Yetişkin Atopik Dermatiti.....	17
2. 1. 5. Histopatoloji.....	17
2. 1. 6. Tanı.....	18
2.1.7. Ayırıcı tanı.....	19
2.1.8. Tedavi	20
I. Topikal tedaviler	20
II. Sistemik tedaviler	21

İÇİNDEKİLER (Devamı)

III. Fototerapi.....	23
IV. İmmünoterapi.....	23
V. Alternatif tedaviler.....	24
2. 2. Probiyotikler.....	25
2. 2. 1. Tanım	25
2. 2. 2. Probiyotiklerin etki mekanizmaları.....	26
2. 2. 3. Probiyotiklerin klinik etkileri.....	29
2.3. Sitokinler	33
2.3.1. Tümör nekrozis faktör.....	34
I. Tümör nekrozis faktör-alfa.....	34
2.3.2. İnterferonlar	35
I. İnterferon- gama.....	35
2.3.3. İnterlökinler	35
I. İnterlökinler-2	36
II. İnterlökinler-4	36
III. İnterlökinler-5.....	36
IV. İnterlökinler-6.....	37
V. İnterlökinler-10.....	37
2.3.4. İmmünoglobülin E.....	37
2. 3.5. Spesifik immünoglobülin E.....	38
2.3.6. Eozinfiller ve eozinofilik katyonik protein.....	39
2.4. SCORAD indeksi.....	39
2.5. Deri prick testi.....	40
3. MATERYAL VE METOD.....	43
3. 1. İstatistiksel Analiz	52
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	72
ÖZET.....	84
SUMMARY	87
KAYNAKLAR.....	89
ÖZGEÇMİŞ.....	107

SİMGELER VE KISALTMALAR

AD	Atopik Dermatit
B	Bifidobacterium
CLA	Kutanöz lenfosit ilişkili antijenin
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormon
EASI	Eczema Area and Severity Index
ECP	Eozinofili Katyonik Protein
ELİSA	Enzyme linked immunosorband assay
FAST	Floresans allergosorben test
FLG	Flaggrin Geni
G-CSF	Granulosit koloni stimulan faktör
GM-CSF	Granulosit-makrofaj koloni stimulan faktör
IDEC	İnflamatuvar dendritik epidermal hücreler
IFN-gama	İnterferon-gama
IgE	İmmunglobülin E
IgG	İmmunglobülin G
IgG4	İmmunglobülin G 4
IVIG	İntravenöz İmmünglobulin
IL 1	İnterlökin 1
IL 2	İnterlökin 2
IL 4	İnterlökin 4
IL 5	İnterlökin 5
IL 6	İnterlökin 6
IL 7	İnterlökin 7
IL 8	İnterlökin 8
IL 10	İnterlökin 10
IL 12	İnterlökin 12
IL 13	İnterlökin 13
IL 14	İnterlökin 14
IL 15	İnterlökin 15
IL 16	İnterlökin 16
IL 18	İnterlökin 18
IL 31	İnterlökin 31
L	Langerhans Hücreleri
MAST	Multiple allergosorbent assay
MCP 1	Monosit kemotaktik protein 1
MIP 1	Makrofaj enflamatuvar proteinler

SİMGELER VE KISALTMALAR (devamı)

NFkB	Nükleer faktör kapa-B
NK	Naturel Killer
Pg/ml	Pikogram/mililitre
PUVA	Psoralen + Ultraviole A
PMNL	Polimorf nüveli lökosit
RANTES	Regulated on activation normally T-cell express and secreted
RAST	Radioallergosorbent assay
SCORAD	Scoring Atopic Dermatit
SIgE	Spesifik IgE
S.aures	Stafilokokus aures
TGF-beta	Transforming G faktör
Th0	T hepler 0
Th1	T hepler 1
Th2	T hepler 2
TNF-alfa	Tümör Nekrozis Faktör
TSLP	Timik stromal lenfopretin
TP 1	Timositumulin
TP 5	Timopoietin
UVB	Ultraviole B

ŞEKİLLER VE RESİMLER

Şekil-1	AD ‘in doğal sürecinde Gen-Gen ve Gen-Çevre Etkileşimleri.....	4
Şekil-2	AD’in mekanizması.....	10
Şekil-3	Th-Th2 paradigması ve alerjideki rolü ile sensitizasyonu.....	11
Şekil-4	T hücre aracılığı AD ve IgE’nin akut ve kronik fazları.....	12
Şekil-5	S.aures yol açtığı duyarlanma ve enflamasyonu.....	13
Resim-1	Triturus (grifals) makinesi.....	44
Resim-2	Immulite 2000 makinesi.....	44
Resim-3	Total IgE kitleri.....	45
Resim-4	Spesifik IgE kitleri.....	45
Resim-5	ECP kitleri.....	46
Resim-6	IFN-gama kitleri.....	46
Resim-7	IL-2 kitleri.....	47
Resim-8	IL-4 kitleri.....	47
Resim-9	IL-5 kitleri.....	48
Resim-10	IL-6 kitleri.....	48
Resim-11	IL-10 kitleri.....	49
Resim-12	TNF-alfa kitleri	49
Resim-13	Kaymağı alınmış süt tozu ve dekstroz.....	50
Resim-14	Probiyotik içeren toz.....	50
Resim-15	Deri prick testi materyalleri.....	52

TABLO VE GRAFİKLER(devamı)

Tablo 1-A	Hanifin ve Rajka'nın majör tanı kriterleri.....	18
Tablo 1-B	Hanifin ve Rajka'nın minör tanı kriterleri.....	19
Tablo 2	Williams ve arkadaşlarının tanı kriterleri.....	19
Tablo 3	Olgular bakımından cinsiyet oranlarının karşılaştırılması.....	54
Tablo 4	Cinsiyetlerin yaşlarına ait tanıtıcı istatistikler.....	54
Tablo 5	Olguların şikayetlerinin başlama yaşlarının oranlarının karşılaştırılması.....	55
Tablo 6	Pozitif ve negatif atopi oranlarının karşılaştırılması.....	55
Tablo 7	Pozitif ve negatif akrabalık oranlarının karşılaştırılması.....	55
Tablo 8	Olguların ortalama ve standart sapma SCORAD indekslerine ait tanıtıcı istatistikler.....	56
Tablo 9-A	Probiyotik grubu olguların tedavi öncesi ve sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indekslerine ait tanıtıcı istatistikler.....	56
Tablo 9-B	Plasebo grubu olguların tedavi öncesi ve sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indekslerine ait tanıtıcı istatistikler.....	57
Tablo 10	Pozitif ve negatif deri prick testi saptanan olguların oranlarının karşılaştırılması.....	57
Tablo 11	Pozitif ve negatif deri prick testi saptanan olguların, tedavi öncesi ve sonrası oranlarının karşılaştırılması.....	58
Tabl 12	Olguların deri prick testine göre alerjenlerin pozitiflik oranları.....	59
Tablo 13	Probiyotik ve plasebo grubu olguların tedavi öncesi ve sonrası göre alerjenlerin pozitiflik oranlarının karşılaştırılması.....	61
Tablo 14-A	Probiyotik grubu olguların tedavi öncesi ve sonrası serum IL-2-4-5-6-10, TNF-alfa, IFN-gama ve ECP düzeylerine ait tanıtıcı istatistikler.....	64
Tablo 14-B	Plasebo grubu olguların tedavi öncesi ve sonrası serum IL-2-4-5-6-10, TNF-alfa, IFN-gama ve ECP düzeylerine ait tanıtıcı istatistikler.....	65
Tablo 15	Olguların serum IgE oranlarının karşılaştırılması.....	66
Tablo 16	Probiyotik ve plasebo grubu olgularının tedavi öncesi ve sonrası total IgE oranlarına ait tanıtıcı istatistikler.....	67

TABLO VE GRAFİKLER (devamı)

Tablo17A	Probiyotik grubunda alerjik ve nonalerjik olguların, tedavi öncesi ve sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksine ait tanıttıcı istatistikler.....	68
Tablo 17-B	Plsaebo grubunda alerjik ve nonalerjik olguların tedavi öncesi ve sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksine ait tanıttıcı istatistikler.....	69
Tablo 18	Olguların pozitif spesifik IgE oranları.....	69
Tablo 19	Probiyotik ve plasebo olgularının tedavi öncesi ve sonrası serum spesifik IgE oranlarının karşılaştırılması.....	71

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atopik dermatit (AD), çoğunlukla infant ve erken çocukluk döneminde başlayan, genetik faktörlerin eşlik ettiği, çeşitli alerjenlerle tetiklenebilen, kronik, tekrarlayıcı inflamatuvar bir cilt hastalığıdır (Kristal ve ark., 2000). AD özellikle endüstriyelleşmiş ülkelerin sorunudur (William ve ark., 2006). Ancak son yıllarda ülkemizde de AD sıklığı artmaktadır. Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber genetik olarak eğilimli kişilerde bir grup tetikleyici faktörlerin etkisiyle T hücre fonksiyonlarındaki immünolojik sapma sonucu oluşmaktadır (Harmaneri ve ark., 2004).

Canlı mikroorganizmalar olan probiyotikler tıpta çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmakta olup dermatoloji alanında alerjik rahatsızlıklarda (ürtiker, atopik dermatit vs) kullanılmaktadır. Probiyotiklerin atopik hastalıklara neden olan potansiyel alerjen yapılarını modifiye ettikleri ve immünojenitelerini düşürdükleri gösterilmiştir. Bundan dolayı probiyotiklerin AD'in aktif tedavisi ve profilaksisinde faydalı olduğu düşünülmektedir (Kalliomaak ve ark., 2001).

Dermatoloji polikliniğimize başvuran orta ve şiddetli derecedeki AD hastalarında yaptığımız çift kör plasebo kontrollü çalışmada, probiyotik verilen grup ile plasebo grubu arasındaki klinik ve antiinflamatuvar etkinliğin karşılaştırılmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATOPIK DERMATİT

2.1.1. Tanım

Atopik dermatit (AD), çoğunlukla infant ve erken çocukluk döneminde başlayan, genetik faktörlerin eşlik ettiği, çeşitli alerjenlerle tetiklenebilen, kronik, takrarlayıcı inflamatuvar bir cilt hastalığıdır (Kristal ve ark., 2000). İlk defa 1892 yılında Besnier tarafından deri döküntüsü, astım veya saman nezlesi ve gastrointestinal bozukluklarla kendini gösteren kalıtsal bir hastalık olarak tanımlanmış ve “prurigo diathesique” adı verilmiştir. Daha sonra Coca (1925) ve Sulzberger (1933) tarafından familyal alerji olarak tarif edilmiştir (Champion ve ark., 1986). Atopi, hipersensitivite ile ilgili olabilecek rahatsızlıklara kalıtsal geçişli bir eğilimi olan bireyleri tanımlamak amacıyla kullanılmaktadır. Atopik bireyde astım, saman nezlesi, AD ve serum IgE yüksekliği (%75-80) vardır (Tüzün ve ark., 2003). Klinik özellikler AD’i destekliyor, fakat serum IgE antikorları yüksek değilse ‘‘ atopiform dematit’’ olarak tanımlanır (Bost ve ark., 2002).

2.1.2. Epidemiyoloji

AD prevalansı son 30 yıl içerisinde endüstriyelleşmenin artması ile iki-üç kat artmıştır. Gelişmiş ülkelerde AD prevalansı çocuklarda %15-30, erişkinlerde ise %2-10 oranında tespit edilmiştir (Williams ve ark., 2006). Benzer şekilde astım ve alerjik rinit insidansında artma olmaktadır (Schultz-Larsen ve ark., 1993). Gelişmemiş ülkelere gelişmiş ülkelere göç eden insanlarda AD prevalansı artmaktadır (Bernice R Krafchik, 2006). Türkiyede AD, astım ve alerjik rinit gibi hastalıkların sıklığı giderek artmaktadır. Toplumumuzda görülme sıklığı %0.5 ile %1 olup, çocuklarda prevalansı %5 ile %10 arasında değişmektedir (Arıkan ve ark., 2001). AD sıklıkla infantil dönemde başlar (erken başlangıçlı AD). Tüm AD’li hastaların %45’inde yaşamın ilk 6 ayında başlarken, %60’ında

1 yaşına ve %85'inde 5 yaşına kadar hastalık meydana gelir ve erkeklerde kızlara göre iki kat daha fazla görülmektedir. Yaşamın ilk iki yılında etkilenen çocukların %50'sinden fazlasında IgE sensitisasyon bulgusu yoktur ancak AD hastalığının seyri boyunca sensitisasyon oluşabilmektedir (Illi ve ark., 2004).

AD tüm ırklarda görülmekle birlikte Asya ırklarında prevalansı diğer ırklara göre daha yüksektir ve sıklığı 7/1000 – 24/1000 arasında değişmektedir (Dotterud ve ark., 1995). Olguların yaklaşık %22'si hafif, %44'ü orta ve %33'ü ise ağır şekilde hastalığı geçirmektedirler. AD, hafif olguların sıklıkla gözden kaçması nedeniyle sıklığını tam olarak tahmin etmenin güç olduğu bir hastalıktır. Ancak yaşla birlikte AD prevalansında azalma olmaktadır (Çokuğraş ve ark., 2007). AD, çocukların %70'i adolesan döneme girmeden spontan olarak gerilemektedir. Hastalık yetişkin dönemde de başlayabilir (geç başlangıçlı AD), bu dönemde görülen formu AD'in büyük kısmını oluşturuyor ve bunlarda IgE sensitisasyonu yoktur (Novak ve ark., 2003). Kırsal alanlarda kentsel bölgelere göre AD prevalansı düşüktür. Kentsel bölgelerde AD prevalansının yüksek olması, bu bölgelerde yaşayan çocuklarda, çocukluk döneminde enfeksiyöz ajanlara maruziyetin azalması veya yokluğu (hijyen hipotezi) ile ilişkilendirilebilir (Zutavern ve ark., 2005).

2.1.3. Patogenez

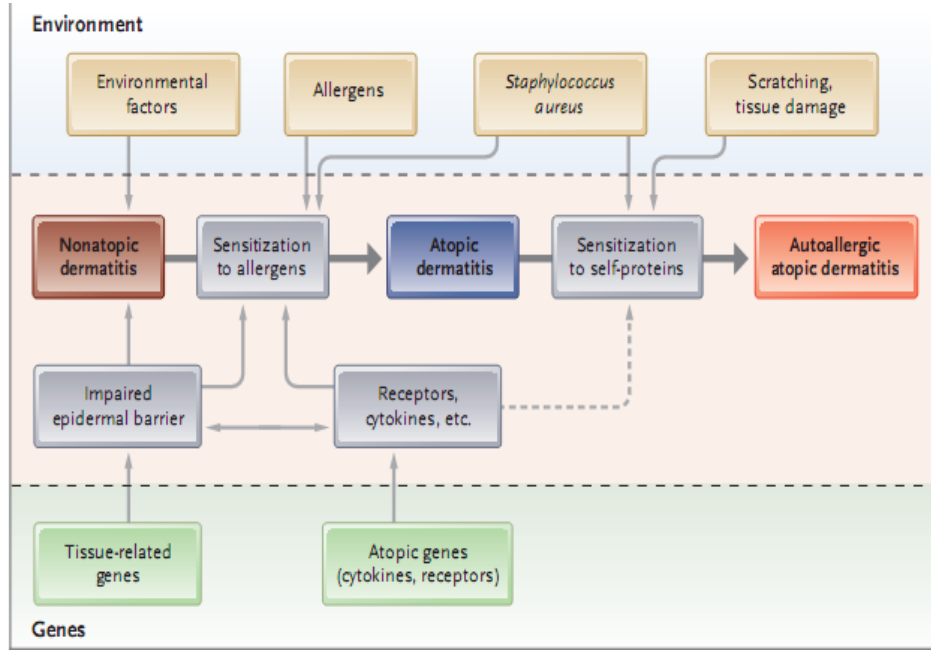
Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber genetik olarak eğilimli kişilerde bir grup tetikleyici faktörün etkisiyle T hücre fonksiyonlarındaki immünolojik sapma sonucu oluşan ‘‘ kaşıntı- kaşıma döngüsü’’ aracılığı ile AD'in belirtileri oluşturmaktadır (Yavuz ve ark., 2004). AD patogenezinde IgE ile oluşan tip I reaksiyonların ve T hücreleri ile oluşan tip IV reaksiyonların patogenetik rol oynadığı ileri sürülmektedir (Leung ve ark., 1999).

I. Genetik

AD gen-gen ve gen-çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu oluşan kompleks genetik bir hastalıktır (Bieber ve ark., 2008). AD’de genetik faktörlerin rolü önemlidir ve yirmiden fazla genin sorumlu olduğu düşünülmektedir (Forrest ve ark., 1999). 3q21, 1q21, 16q, 17q25, 20p, ve 3p26 kromozom lokusları AD ile birlikteliği gösterilmiş kromozomlardır (Haagerup ve ark., 2004). Genetik olarak belirlenmiş epidermal fonksiyon bozukluğu ve çevresel faktörlerin etkilerinin bir sonucu olarak oluşan nonatopik dermatit hastalığının ilk belirtisidir. Daha sonra IgE aracılı duyarlanmaya eğilimlerinden dolayı hastalar duyarlı hale gelir. Bu fenomen *Stafilococcus aureus* enterotoksinleriyle desteklenir. Sonunda kaşıma doku hasarına ve yapısal proteinlerin salınımına neden olur ve bu da AD hastalarında IgE aracılı bir yanıtı tetikler. Vücudun kendi proteinlerine karşı oluşan sensitizasyon moleküler benzerlik üzerinden alerjiye sebep olan epitop ile insan proteinlerinin homolojisine bağlı olabilir (Şekil-1) (Bieber ve ark., 2008).

Özellikle kromozom 5q31-33 olmak üzere birkaç aday gen mutasyonu AD’de tespit edilmiştir. Bunların tümü IgE senteziyle ilgili IL-4-5-12-13 ve GM-CSF gibi sitokinleri kodlarlar. Bu ve diğer sitokinler T lenfositlerin 2 ana tipi tarafından üretilirler. T helper 2 hücreleri IL-4-5 ve IL-13 üretir ve bunlardan ilk ikisi IgE üretimini stimüle ederler. T helper 1’de ise başlıca IL-12 ve IFN- γ sentez edilir. Bunlar IgE sentezini baskırlar ve IgG sentezini stimüle ederler. 3q21 kromozomu T hücresi aktivasyonu ile ilişkilidir (Palmer ve ark., 2005). Genlerdeki polimorfizmler Th1-Th2 dengesinin Th1’e kaymasına neden olan IL-18’i veya doğuştan immün sistem reseptörlerini kodlarlar. AD’li bir kişide baskın Th2 sitokinler B lenfositlerini etkileyerek IgE sentezini uyarmaktadır (Lange ve ark., 2005).

Şekil-1. AD ‘nin doğal sürecinde Gen-Gen ve Gen-Çevre Etkileşimleri (Bieber T. The new england journal of medicine)



Ebeveynlerin birinde AD varsa, çocuklarında AD prevalansı %56 oranında gözlenirken, ebeveynlerin ikisinde AD varsa prevalansı %81 oranında olur (Van Leent ve ark., 2003). AD’li ikizlerde yapılan son çalışmalar; monozigot ikizlerde %75, dizigot ikizlerde %20 konkordans oranı olduğunu göstermektedir (Larsen ve ark., 2000).

II. Cildin bariyer fonksiyonu

Sağlam epidermal yapı fiziksel ve kimyasal maddelere karşı korumada ön şarttır (Proksch ve ark., 2003). Bariyerdeki bozulma sonucu transepidermal su kaybının artışı AD oluşumunu kolaylaştırır. Üst keratinositler tarafından üretilen epidermal boynuzsu tabakadaki interselüler lipidler lameller cisimcikleri oluştururlar. Korneal tabakadaki pH değişikliklerine bağlı olarak gelişen ciltteki seramid değişikliği bu lameller cisimcikleri bozar ve bariyeri etkiler (Schmid-Wendtner ve ark., 2006). Epidermal adhezyonda rol alan

enzimlerin ekspresyonundaki değişiklikler AD’li hastalarda bariyerin kırılmasına katkıda bulunur (Hansson ve ark., 2002). Epidermal değişiklikler ister primer isterse inflamasyona bağlı olarak gelişen sekonder olsun önceleri nedeni açık değildi. Ancak immunohistokimyasal ve genetik çalışmalar sonucunda 1q21.3 kromozomunda kodlanan flaggrin gen (FLG) mutasyonunun AD hastalarında önemli bir rolü olduğu saptanmıştır (Seguchi ve ark., 1996). FLG, epidermal differansasyon için anahtar bir proteindir. Epidermal iskeletin oluşumuna ve korneumun su tutma kapasitesine katkıda bulunur (Scott ve ark., 1986). Ancak epidermiste belirlenen diğer genetik (Örnek involukrin ve lorikrin gibi kornifiye zar proteinleri) ve lipid kompozisyonundaki değişiklikler bariyer disfonksiyonuna katkıda bulunurlar (Cookson ve ark., 2004). Altta yatan inflamasyon epidermal barrier fonksiyonunda rol alan FLG ekspresyonunu değiştirebilir ve çevresel alerjenlerin transepidermal penetrasyonunun artmasına izin verir, bunun sonucunda kaşıntı, inflamasyon ve duyarlanma oluşur (Braff ve ark., 2006).

III. İmmünolojik değişiklikler

AD’li hastalarda cilt inflamasyonunun mekanizmasının başlangıçta nasıl oluştuğu tam olarak bilinmemektedir. Nöropeptidler, irritasyon veya kaşıma sonucu keratinositlerden salınan proinflamatuvar sitokinler bu inflamasyona yol açabilir veya T hücrelerine bağımlı olarak oluşabilir (Kerschenlohr ve ark., 2004).

A. IgE yüksekliği:

AD’li hastaların %75-80’inde IgE seviyeleri yüksek seyretmektedir (Leung ve ark., 1995). Son yapılan çalışmalarda erken başlangıçlı AD’nin genellikle saptanabilir bir IgE sensitizasyon yokluğuyla oluştuğu (Illi ve ark., 2004) ve bazı çocuklarda özellikle kızların çoğunda hiç bir zaman sensitizasyonun oluşmadığı gösterilmiştir (Novak ve ark., 2003). Erken başlangıçlı AD’li hastalarda lezyonlar gözlemlendikten sonraki birkaç hafta-ay içersinde sıklıkla IgE sensitizasyonu oluşur (Illi ve ark., 2004).

B. Sensitizasyonun başlaması

Büyük molekül ağırlıklı polenler, ev tozu akarları, mikroplar ve gıdaların penetrasyonu için epidermal bariyer disfonksiyonu olması gerekir. Polen molekülleri ve bazı gıda alerjenleri dendritik hücreler yolu ile Th2 aktivitesini artırır (Shreffler ve ark., 2006). Ciltteki T hücresi sayısı neredeyse dolaşımda bulunanlardan 2 kat daha fazladır (Kupper ve ark., 2004). Atopik ciltteki keratinositlerde yüksek düzeyde stromal-timik lenfoproteine benzeyen IL-7 üretimi olur, bu da dendritik hücreler yolu ile Th2 polarizasyonunu sağlar (Soumelis ve ark., 2002). Büyük miktarlarda GM-CSF veya kemokin gibi sitokinlerin üretimi oluşur, yaygın cilt inflamasyonu immüniteyi etkileyebilir, sirkülasyondaki monosit fenotipi değişir ve AD'de prostoglandin E üretimi artar (Denburg ve ark., 2006). Bu faktörlerin tümü güçlü bir Th2 aktivitesi için gereklidir ve bunun sonucunda atopik sensitizasyonu için bir ortam oluşur. Atopik bir donörden alınan hematopoetik stem hücre aşılama sonrasında alıcıda AD ve sensitizasyon meydana gelebilir (Hallstrand ve ark., 2004).

C. Dendritik hücreler

AD'de dendritik hücreler IgE taşıyıcı ve yüksek afiniteli reseptörleri (FcεRI) ekspres ederler (Novak ve ark., 2005). Cilt lezyonlarında potent antiviral aktiviteye sahip interferon-γ sentezi yapan plazmasitoid dendritik hücreler her zaman mevcut değildir (Wollenberg ve ark., 2002). Aksine myeloid dendritik hücrelerin iki popülasyonu olan LH ve inflamatuvar dendritik epidermal hücreleri vardır (Wollenberg ve ark., 1996). AD'de her iki hücre tipi tarafından IgE (FcεRI) için yüksek aktivite reseptörü ekspres ederler. LH hücreleri normal ciltte vardır ancak inflamatuvar dendritik epidermal hücreler sadece inflamasyonun olduğu ciltte görülür. Bu hücreler alerjenleri alıp Th1 ve Th2 hücrelerine ve olasılıkla da regülatör T hücrelerine sunar (Bieber ve ark., 2007). IgE LH hücrelerine bağlandıktan sonra IL-16 üretimi olur ve bu da ciltteki CD4+ T hücrelerini aktive eder. LH, IL-16 dışında sadece sınırlı miktarda kemokinleri salgılar (Novak ve ark., 2004).

Alerjenler LH tarafından tutulduğunda bilinmeyen bir mekanizma ile Th2 polarisasyonuna katkıda bulunur ve inflamatuvar dendritik epidermal hücreler Th1'in IL-12 ve IL-18 sentezine neden olur ve proinflamatuvar sitokinler salınır. Atopi yama testinde alerjene maruzluktan sonraki 72 saatte çok sayıda inflamatuvar dendritik epidermal hücrenin epidermisi invaze ettiği görülmüştür (Kerschenlohr ve ark., 2003).

D. Atopik Dermatitte İmmünopatogenez

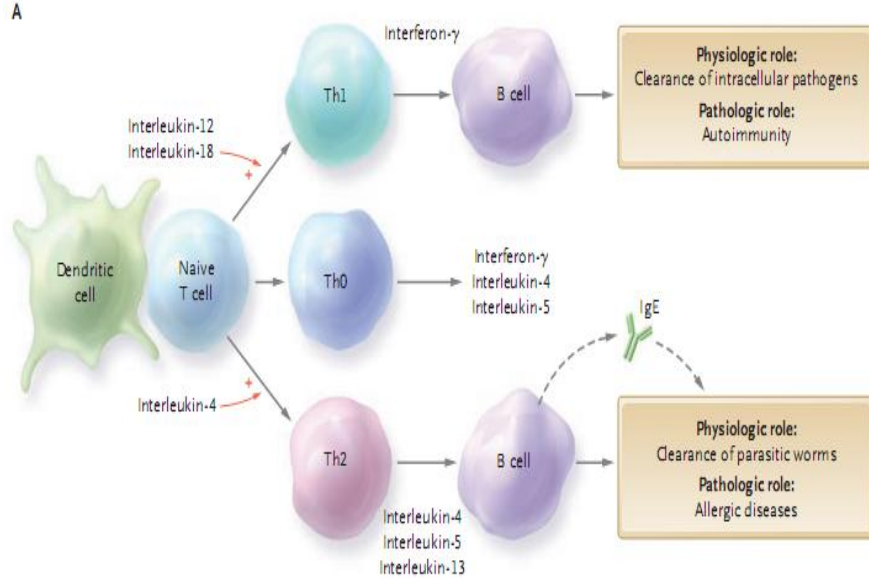
Alerjene spesifik CD4+ ve CD8+ lenfositler AD'li hastaların cilt lezyonlarında izole edilebilir. AD'de inflamasyon bifaziktir, yani başlangıçta Th2 fazı mevcudiyeti varken, kronik fazda Th0 ve Th1 dominansı olur (Grewe ve ark., 1995). Lezyonların akut fazında Th2 sitokinleri olan IL-4-5 ve IL-13 baskınlığı varken, kronik lezyonlarda IL-5, IL-12, IFN- γ ve GM-CSF'de bir artış olur. Bu değişiklikler Th1 ve Th0 predominansının karakteristiğidir. Th0 predominant sitokine bağlı olarak ya Th1 ya da Th2 yönünde diferansiye olur. Th1 hücrelerinde IFN- γ ekspresyonundaki artışı takiben IL-12 sentezinde bir pik oluşur ve bu olaylar deride inflamatuvar dendritik epidermal hücrelerin bulunmasına denk gelir (Mihm ve ark., 1976). Derideki T hücrelerin artışı kompleks bir mediatör ağı tarafından yönetilir ki bu da kronik inflamasyona katkıda bulunur. Deride üretilen hemostatik ve inflamatuvar sitokinler bu prosesle ilişkilidir (Homey ve ark., 2006). Deri lezyonlarında bulunan inflamatuvar hücreler ve keratinositler yüksek miktarda kemoatraktanları üretir. Keratinosit kaynaklı kimlik stromal lenfoprotein dendritik hücreleri, Th2 hücrelerini inflamasyon bölgesine çeken timus ve aktivasyon regülasyon kemokinini (TARC/CCL17) üretmesi için uyarır (Gombert ve ark., 2005). Bu yolla alerjik cevap başlar ve artar, invitro çalışmalarda desteklendiği gibi sitotoksik T hücreler tarafından IFN- γ üretimi meydana gelir (Gilliet ve ark., 2003). Th1 tarafından üretilen IFN- γ Fas reseptör yoluyla keratinosit apoptozuna eden olur (Trautmann ve ark., 2000). AD'de regülatur T hücrelerin rolü hala incelenmektedir. Bu hücrelerde IL-2 reseptörü (CD25) alfa zinciri ve transkripsiyon faktör FOXP3'ün yüksek düzeyde ekspresyonu karakteristiktir. AD'de sirkülasyonundaki regülatur T hücrelerin havuzunda bir artış vardır (Ou LS ve ark., 2004).

Fakat cilt lezyonları fonksiyonel regülatör T hücrelerinden yoksundur. Regulator T hücre kompartmanındaki karışıklıklar tam olarak anlaşılmamıştır ve kronik inflamatuvar cilt hastalıklarının regülasyonunda regülatör T hücrelerin rolü anlaşılması zor bir konudur (Verhagen ve ark., 2006).

Fetal yaşamda Th2 hücre hakimiyeti vardır. Doğumdan hemen sonra atopik olmayan infantlarda mikrobiyal stimulus ve inhalan alerjenlerle temas sonucu Th1 hakimiyeti oluşur. Buna “immün sapma” denir. Atopik kişilerde ise bu sapma gerçekleşmemekte, Th2 hakimiyeti doğum sonrasında artan bir şekilde devam etmektedir. İstisnai olarak bazı atopik kişilerde hem Th1 hem de Th2 sitokinlerini üreten Th0 hücrelerinin mevcudiyeti bilinmektedir (Till ve ark., 1997).

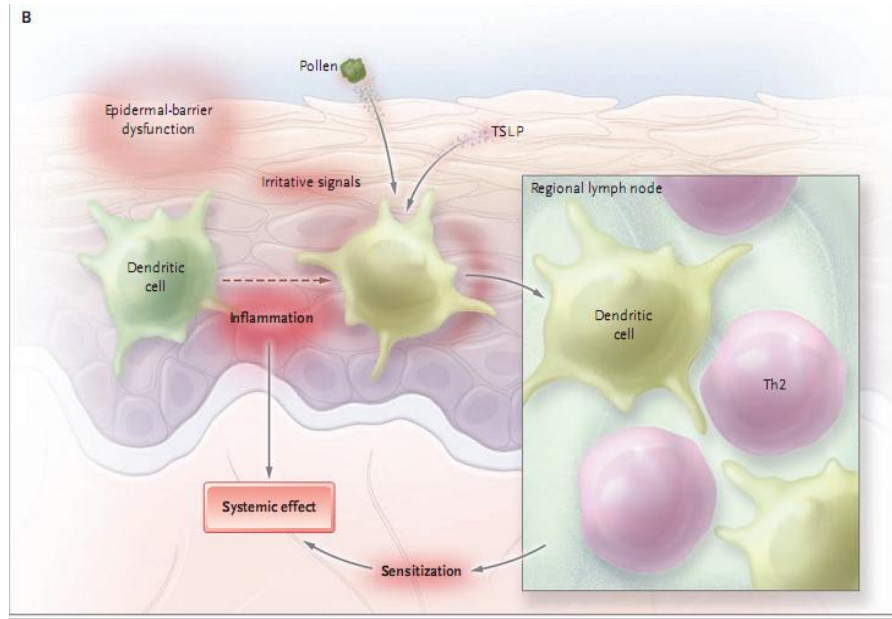
Antijen dendritik hücreler tarafından işlendikten sonra naiv T hücrelerine sunulur. Naive T hücreleri ya IL-12 ve IL-18 ya da IL-4 etkisi altında Th1 ve Th2’ye veya Th0’a dönüşür. Th2 hücrelerinden IL-4-5 ve IL-13 salgılamak Th1 hücrelerinden IFN- γ salgılanır. Th0 hem Th1 hemde Th2 sitokinlerini yapar. Her iki Th tipinin fizyolojik rolleri farklıdır. Normal şartlar altında Th1 ile Th2 arasında bir denge vardır. Alerjik hastalıklarda ve IgE sentezinin arttığı durumlarda belirgin bir Th2 dominansı olur (Şekil-2) (Bieber ve ark., 2008).

Şekil-2 :AD'nin Mekanizması (Bieber T. The new england journal of medicine)



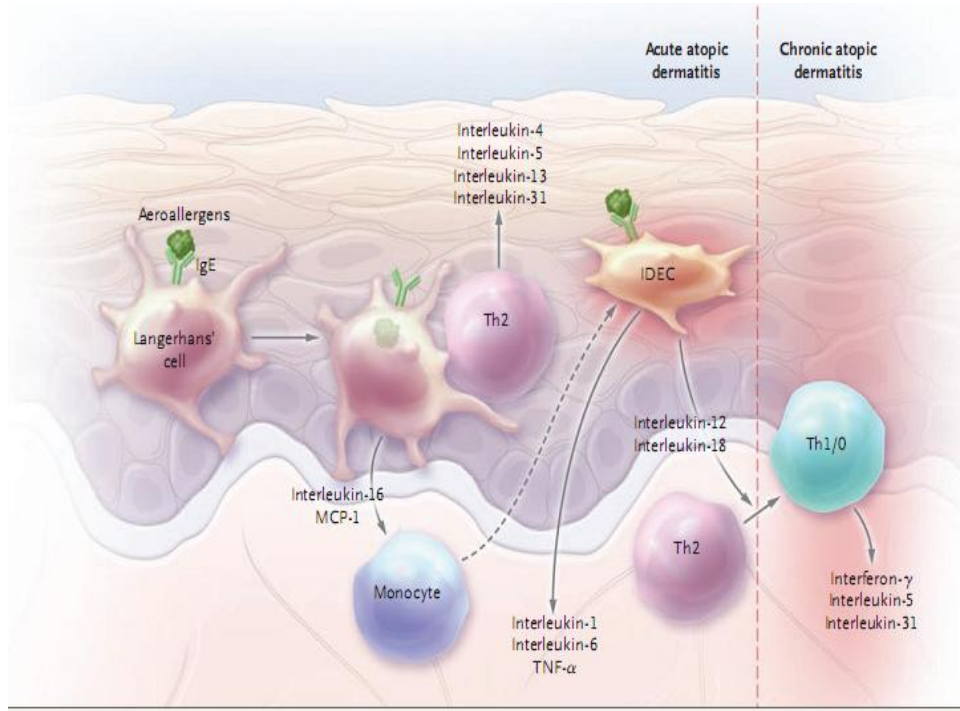
Epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu, mekanik irritatif sinyaller ya da IgE nin karışmadığı T hücre aracılı olaylar o bölgede bulunan dentritik hücrelerde fonksiyon değişiminin eşlik ettiği inflamatuvar bir reaksiyonu başlatır. Bu hücreler ayrıca lokal üretilen timik stromal lenfopretin (TSLP) sitokinine ve polen kaynaklı mediatörlere maruz kalırlar. Bunun bir sonucu olarak dentritik hücreler bölgesel lenf nodlarına göç eder ve alerjen spesifik Th2 polarizasyonunu indükler. İnflamatuvar reaksiyon ayrıca IgE aracılı duyarlanmanın gelişimini kolaylaştırarak adaptif immün sistem üzerinde önemli sistemik bir etki gösterebilir (Şekil-3) (Bieber ve ark., 2008).

Şekil-3: Th1-Th2 paradigması ve alerjideki rolü ile sensitizasyonu (Bieber T. The new england journal of medicine)



AD'in akut fazında alerjenlerin spesifik IgE ve FcεRI'ye bağlanmasıyla LH aktive olur. LH monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1) ve IL-16'yı üretir. Alerjenlerden elde edilen peptitler LH tarafından T hücrelerine sunulur ve Th2 hücre profilini indükler. Deriye göçten sonra toplanmış monositler inflammatuar dentritik epidermal hücrelere (IDEC) dönüşür ve proinflammatuar IL-1-6 sitokinlerini ve TNF-α'yı üretir. Bu hücrelerin IL-12 ve IL-18 üretmeleri Th2'den Th1/0 hücre dominansı oluşumuna katkıda bulunur ve böylece hastalığın kronik faza ilerlemesine yol açar (Şekil-4) (Bieber ve ark., 2008).

Şekil-4: T hücre aracılı AD ve IgE'nin akut ve kronik fazları(Bieber T. The new england journal of medicine)



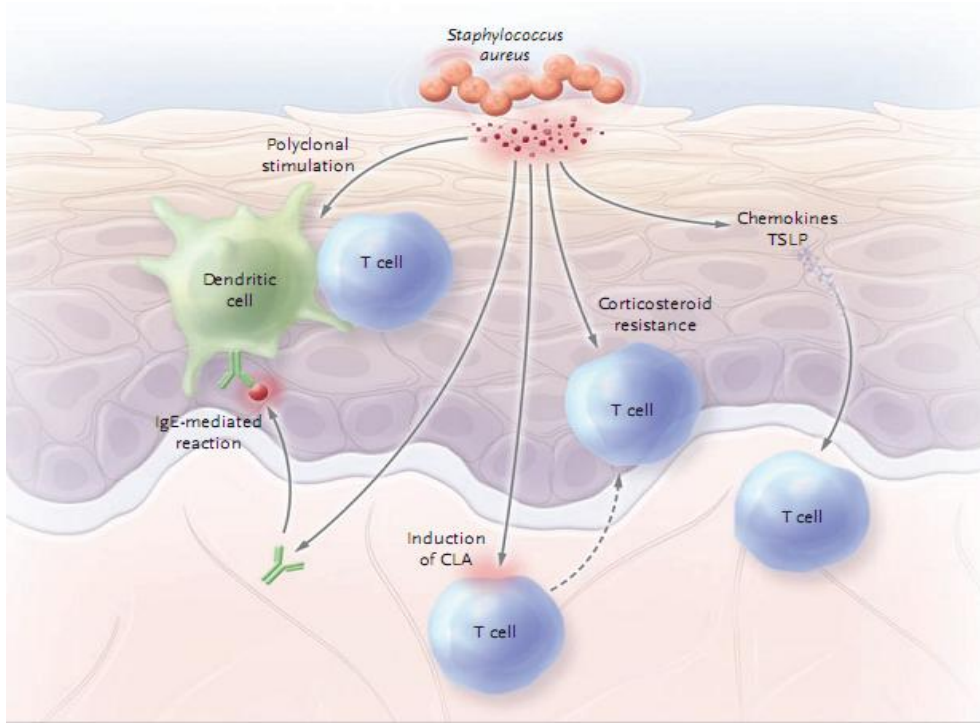
IV. *Staphylococcus aureus*

Derinin doğal immün sisteminin AD'nin inflamatuvar mikroçevresi tarafından süpresyonu AD'li hastaların %90'dan fazlasında derinin *S. aureus* ile kolonize olmasını açıklar (Verhagen ve ark., 2006). Bu görünüm alerjik sensitizasyon ve inflamasyona katkıda bulunur. Kaşıntının artması ciltteki *S. aureus*'e bağlı olabilir ve *S. aureus* kaynaklı seramidin miktarının artması cilt bariyeri defektini arttırabilir (Cardona ve ark., 2006). *S. aureus* enterotoksini AD'de inflamasyonu artırır ve enterotoksin spesifik IgE meydana gelmesini provoke edebilir, bu da inflamasyonun şiddetini artırır (Bunikowski ve ark., 1999). Bu enterotoksin T hücrelerinde antijenden bağımsız proliferasyonu indüklemek için T hücre reseptörünün beta zinciri ve klass II MHC kompleksi ile direk etkileşime girer.

Bunlar aynı zamanda T hücrelerinin üzerinde bulunan ve deriye yönelen reseptör olan kutanöz lenfosit ilişkili antijen ve T hücrelerinin toplanmasını sağlayan keratinosit kaynaklı kemokinlerin üretimini artırır. Enterotoksinler, mononükleer hücrelerde glukokortikoid reseptörünün kompetisyon gösteren β izoformunu uyararak lokal kortikosteroid tedavisine direncin ortaya çıkmasına katkıda bulunur. Ayrıca *S. aureus* enterotoksinleri, antijen sunucu hücreler üzerinde bulunan TNF reseptörü ile ilişkili glukokortikoidlerle indüklenen protein ligandın üretimini indükler ve bunun sonucunda regülatör hücrelerin süpresif aktivitelerinin inhibisyonu oluşmaktadır (Cardona ve ark., 2006).

S. aureus ve ürünleri birkaç mekanizmayla duyarlaşmaya ve inflamasyona yol açarlar. *S. aureus* kaynaklı seramidaz, stratum korneum geçirgenliğini artırır ve *S. aureus* enterotoksinlerinin süperantijenik kapasitesi T hücrelerini alerjiden bağımsız bir şekilde aktive eder. *S. aureus* T hücreleri üzerindeki deriye yönelen reseptör olan kutanöz lenfosit ilişkili antijenin (CLA) ekspresyonunu uyarır. *S. aureus* enterotoksinleri, keratinosit kaynaklı kemokinleri, timik stromal lenfoproteinini (TSLP) ve IL-31 sekresyonunu artırır. Enterotoksinler ayrıca T hücrelerinde kortikosteroid direncine katkıda bulunur ve regülatör T hücrelerinin aktivitesini değiştirirler. İmmün sistem tarafından üretilen *S. aureus* spesifik IgE dentritik hücrelerin üzerindeki Fc ϵ RI- α reseptörlerine bağlanıp bu mikroorganizmaya karşı IgE aracılı bir reaksiyonu başlatabilir (Bieber ve ark., 2008).

Şekil 5. *S. aureus*'in yol açtığı duyarlanma ve enflamasyon fazları(Bieber T. The new england journal of medicine)



V. Kaşıntının mekanizması

AD'de en önemli semptom hastanın yaşam kalitesini azaltan dirençli kaşıntıdır. Antihistaminiklerin etkinliklerinin azlığı veya yokluğu AD ile ilişkili kaşıntılarda histaminin bir rolünün varlığına itiraz ortaya çıkartabilir (Diepgen ve ark., 2002). Nöropeptidler, sitokinler, proteazlar ve kininler kaşıntıyı tetikleyebilir. IL-13, T hücreleri tarafından üretilen bir sitokindir, hematopoetik hücrelerin ömrünü uzatır ve epitelyal hücreler tarafından inflamatuvar sitokinlerin sentezini uyarır. Güçlü pruritojenik olup lezyonal ciltte hem IL-31 hem de reseptörünün aşırı sentezlenmesini sağlar (Sonkoly ve ark., 2006). Bununla birlikte IL-31 invitro olarak *S. aureus* ekzotoksini tarafında up regüle

edilir. Bu bulgular AD’de kaşıntının oluşumunda IL-31’in majör bir rol oynadığını desteklemektedir (Neis ve ark., 2006).

VI. Atopik dermatitte otoimmünite

Aeroalerjen ve gıdalara karşı oluşan IgE tipi antikorlar şiddetli AD’li hastaların serum örneklerinde manganez superoksid dismutaz ve kalsiyum bağlayan protein gibi keratinosit ve endotelyal hücre proteinlerine karşı gösterilmiştir (Aichberger ve ark., 2005). Bu IgE antikorlarının serum düzeyleri ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişki koreledir. Kaşıntı muhtemelen keratinositlerden salınan intraselüler proteinlere bağlıdır. Bu proteinler mikrobiyal yapılardaki moleküllere benzeyebilir (Schmid-Grendelmeier ve ark., 2005). Yetişkin AD’li hastaların %25’inde kendi proteinlerine karşı IgE antikorları mevcuttur. Erken başlangıçlı AD’li hastalarda yaygın kaşıntı, tedaviye dirençli bakteriyel enfeksiyonlar ve yüksek serum IgE düzeyleri hastalığın özelliğidir. Dahası kendi proteinlerine karşı oluşan IgE antikorları AD’li hastalarda yaşamın ilk yılında taranabilir (Mothes ve ark., 2005). Ciltteki bazı otoanjijenlere karşı güçlü bir Th1 cevabı oluşur. AD’de oluşan IgE antikorları çevresel alerjenler tarafından uyarılabilir, fakat ciltte bulunan otoantijenlere karşı oluşan IgE alerjik inflamasyonun devamına katkıda bulunur. Bu yüzden AD alerji ve otoimmünite arasındaki sınırdır duruyor gibi görünmektedir (Aichberger ve ark., 2005).

VII. Birleştirici hipotez (Unifying Hypothesis)

AD, IgE ile ilişkili AD (gerçek AD, ekstrinsik AD) ve IgE ile ilişkisiz AD (nonatopik dermatit, intrinsik AD) şeklinde sınıflandırılabilir (Johansson ve ark., 2003). AD ve nonatopik dermatit ifadesi iki farklı hastalıktır. Bununla birlikte cilt kuruluğu her iki hastalık için önemli bir durumdur, IgE sensitizasyonu sadece geçici bir faktör olabilir, bu farklı hipotezin ortak bir noktada buluşmaya ihtiyacı vardır. Son zamanlardaki bilgilere göre AD doğal hikayesinin üç fazı vardır. Başlangıç fazı erken infantil dönemdeki

dermatitin nonatopik formudur, sensitizasyon henüz oluşmamıştır. İkinci faz gerçek AD geçiş fazıdır. Hastaların %60-80'inde genetik faktörlerin zemininde gıdalara veya çevresel alerjenlere karşı IgE sensitizasyonu oluşur. Üçüncü fazda ise cilt hücreleri kaşımakla hasarlandığında AD'li hastaların büyük oranında IgE otoantikorlarının oluşumuna yol açan alerjenler salınır (Bieber ve ark, 2008).

2.1.4. Klinik

AD her yaşta görülebilir, ancak genellikle 2-6 ay arasında görülmektedir. AD'in klinik belirti ve bulguları hastaların yaşlarına göre değişmektedir. Bu özellikten dolayı AD infantil, çocukluk ve adolesan-erişkin olmak üzere üç dönemde incelenir. Kaşıntı, tüm dönemlerde AD için karakteristiktir (Williams ve ark., 2006).

I. Infantil Atopik Dermatiti

İnfantil AD 2 ay – 2 yaş arasında görülmektedir ve en sık tutulan bölge yüzdür (Williams ve ark., 2006). Genellikle yanaklarda ve çenede, burun ile ağız çevresinin korunduğu, eritem ve skuam şeklinde başlar. Zamanla kaşıntı ve enfeksiyona bağlı olarak eksudatif bir görünüm alabilir ve infiltrate alanlar oluşabilir. İnfiltrate plaklar zaman içinde karakteristik likenifiye görünüm kazanırlar. Yanaklar dışında saçlı deri ve boyunda, emeklemeye başladıktan sonra ekstremitelerin ekstensör yüzleri ve gövdede de lezyonlar oluşabilir (Savaşkan H ve ark, 1994). AD'li infantlarda deri belirtileri yaklaşık olarak hastaların yarısında iki yaşına kadar gerilerken diğer kalanlarda ise çocukluk dönemi AD'e geçiş olabilmektedir Williams ve ark., 2006).

II. Çocukluk Dönemi Atopik Dermatiti

Çocukluk dönemi AD'i 2-10 yaş arasında görülür. Bu dönem infantil dönemin devam etmesiyle veya subakut lezyonlarla karakterizedir (Reitamo 2001). Lezyonlarda

eksudasyon daha azdır ve genellikle papüller ve infiltrate likenifiye plaklar dikkat çekmektedir. Antekubital ve popliteal fossa, bilekler ve boyun gibi fleksural bölge tutulumu tipiktir (Savaşkan ve ark., 1994). Kaşıntı, özellikle geceleri ya da egzersiz sonrası artmaktadır ve hastayı uykusundan uyandıracak kadar şiddetli olabilmektedir (Williams ve ark., 2006). Bu dönemde görülen AD adolosan döneme kadar iyileşebileceği gibi devam ederek yetişkin döneme kadar devam edebilir (Habit, 1996).

III. Adolosan ve Yetişkin Atopik Dermatiti

Çocukluk dönemi AD'si, remisyon ve şiddetlenmelerle erişkin döneme kadar sürebilmektedir (Williams ve ark., 2006). Ancak bu dönemde görülen AD'nin büyük çoğunluğunu yeni başlangıçlı grup oluşturmaktadır (Novak ve ark., 2003). Erişkinlerde döküntü sıklıkla klasik olarak antekubital ve popliteal fossalar, boyunun ön ve yanları, alın ve ağız etrafındaki bölgeleri tutar (Kristal ve ark., 2000). Zamanla fleksural bölge lezyonları azalırken el ve üst göz kapağı lezyonları ön plana çıkmaktadır. Kaşıntılı likenifiye papül ve plaklar dikkat çekmektedir. El ve ayaklarda, palmoplantar, dorsal bölgenin yanı sıra el bilekleri tutulumu sıktır. Erişkin AD'si olan hastalarda bile zaman içinde düzelme görülür ve orta yaştan sonra nadiren görülür (Williams ve ark., 2006).

2.1.5. Histopatoloji

Akut dönemde karakteristik epidermal intraselüler ve interselüler ödem bulunmaktır. Bu dönemde seyrek epidermal lenfosit infiltrasyonu görülebilmekle birlikte, dermiste perivasküler belirgin lenfosit ve monosit infiltrasyonu, nadiren dermal eozinofil, bazofil ve nötrofil infiltrasyonu izlenmektedir. Mast hücreleri normal sayıda olup hepsinin farklı degranülasyon safhalarında olduğu dikkat çekmektedir. Kronik dönemde ise hiperkeratozun yanı sıra Langerhans hücrelerinin sayısında artış ve monosit ya da makrofajdan zengin dermal infiltrat gözlenmektedir. Mast hücre sayısı genellikle artmıştır, ancak degranülasyon izlenmemektedir (Lugovic ve ark., 2001).

2.1.6. Tanı

AD tanısında kullanılan spesifik ve rutin bir laboratuvar yönteminin olmaması nedeniyle tanı, öykü ve klinik özelliklere dayanarak konulmaktadır (Leung ve ark., 1999). Bütün dünyada yaygın olarak kullanılan, ilk olarak 1980 yılında Hanifin ve Rajka tarafından belirlenen tanı kriterleri kullanılmaktadır. Tablo 1-A ve 1-B’de Hanifin ve Rajka’nın majör ve minör tanı kriterleri verilmiştir. AD tanısı için kaşıntıya ek olarak en az üç major kriter olmalıdır. Başka bir görüşe göre ise üç veya daha fazla sayıda minör kriter varlığı, bir major kriter yerine geçebilmektedir (Thestrup-Pedersen, 2000).

Williams ve arkadaşları daha basit kriterler önermişlerdir (Tablo-2). Bu kriterler Hanifin ve Rajka’nın kriterleri kadar spesifik değildir ve küçük çocuklara ve bebeklere uygulanamayabilir (Williams ve ark., 1994). Son bir yıl içinde kaşıntılı cilt döküntüsü hikayesine ek olarak aşağıdakilerden en az üç kriterin bulunması AD tanısını koymak için yeterlidir.

Tablo 1-A: Hanifin ve Rajka tarafından belirlenen majör tanı kriterleri

Pruritus	Kişisel ve ailesel atopi anamnezi
Tipik morfoloji ve dağılımı	Kronik ve tekrarlayan dermatit

Tablo 1-B: Hanifin ve Rajka tarafından belirlenen minör tanı kriterleri

Kserosiz	Cilt enfeksiyonlarına eğilim
İktiyoz	Nonspesifik el-ayak dermatiti
Keratosiz pilaris	Serum IgE seviyelerinde yükselme
Palmar hiperlinearite	Meme başı ekzeması
Pitriyasiz alba	Erken başlangıç yaşı
Keilitis	Deri testlerine erken pozitif tip alerji yanıtı
Keratokonus	İnfraorbital Dennie Morgan çizgileri ve periorbital koyulaşma
Tekrarlayan konjunktivit	Anterior subkapşüler katarakt
Perifoliküler tutulum	Fasiyal eritem ve solgunluk
Besin hipersensitivitesi	Lipit çözücü ve yün intoleransı
Beyaz dermografizm	Çevresel veya emosyonel faktörlerin hastalığın gidişini etkilemesi

Tablo 2: Williams ve arkadaşlarının tanı kriterleri

Fleksural tutulum hikayesi
Astım ve/veya saman nezlesi öyküsü
Yaygın cilt kuruluğu öyküsü
Döküntünün 2 yaşından önce başlaması (hasta 4 yaşından küçükse geçerli değildir)
Görülebilir fleksural tutulum

2.1.7. Ayırıcı tanı

Birçok hastalık AD deri lezyonlarını taklit edebilmektedir. Bunlar; Netherton sendromu, famiyal keratozis pilaris, seboreik dermatit, kontakt dermatitler (alerjik ya da irritan), numuler ekzema, liken simpleks kronikus, skabiyes, HIV'e eşlik eden dermatozlar, kutanöz T hücreli lenfoma, Letterer Siwe hastalığı, Wiskott-Aldrich sendromu, kombine

immün yetmezlik, hiper IgE sendromu, çinko, piridoksin (vitamin B6) ve niasin eksikliği, dermatitis herpetiformis, pemfigus foliaceus, dermatomiyozit gibi hastalıklardan oluşur (Yıldırım, 2004).

2.1.8. Tedavi

AD tedavisinde ilk adım, geniş bir sorguya dayanmaktadır; başlangıç yaşı, aile öyküsü, tetikleyen faktörler, enfeksiyonlar, banyo ve nemlendirme hataları, iritasyonlara maruz kalma, ateş, terleme, emosyonel, stres, alerjiler, geçmişte kullanılan tedaviler dikkatle incelenmelidir. AD'de kullanılan spesifik tedavi yaklaşımları dört grupta sınıflandırılmaktadır. Topikal ve sistemik tedaviler, fototerapi ve immünoterapi olarak incelenir (Tunal ve ark., 2004).

I. Topikal Tedaviler

a. Nemlendirici, Lubrikan ve Su Tutucu Preparatlar: Nemlendiriciler, stratum korneum bariyerinin korunması ve tamirine yardımcı olmaktadır (Tunal ve ark., 2004).

b. Topikal Kortikosteroid Tedavisi: AD tedavisinde kullanılan en önemli ilaçtır. Topikal kortikosteroid kullanırken, kullanıcak kortikosteroidin potensine, tedavi edilecek vucut alanlarına ve hastanın yaşına dikkat etmek gerekmektedir (Tüzün ve ark., 2003).

c. Topikal Katran Bileşikleri: Ciltde antiinflamatuvar ve antipruritik etkisi ile AD tedavisinde kullanılmaktadır (Hanifin ve ark., 1999).

d. Topikal Kromolin Sodyum: AD'de kaşıntıyı azaltan bir ajan olan kromolin sodyumun, plasebodan üstün olduğu, hastalarda kaşıntı ve uyku bozukluğu yakınmalarını bir hafta içinde azalttığı belirtilmektedir (Hanifin ve ark., 1999).

e. Topikal Doksepin: Doksepin hidroklorid hem trisiklik antidepresan hem de H1 ve H2 reseptör blokörüdür. Topikal %0,5'lik doksepin kullanımı ile AD'de kaşıntının azaldığı bildirilmektedir (Correale ve ark, 1999).

f. Topikal FK506 (Takrolimus): İmmünsüpresif bir makrolid olup T hücreler üzerinde etkili olarak sitokin transkripsiyonunu baskılamaktadır. Takrolimus orta potent steroid kadar etkili olup AD tedavisinde erişkin ve 2 yaşından büyük çocuklarda kullanılabilir (Paller ve ark., 2001).

g. Topikal Pimekrolimus: İmmünsüpresif bir makrolid olan askomisin derivesidir. 2 yaş ve üstündeki AD'li hastalarda, klasik tedavilere yanıt vermeyen hafif-orta şiddetli durumlarda kullanılabilir. AD tedavisinde %1'lik krem şeklinde günde iki kez uygulanır (Luger ve ark., 2001).

h. Topikal Spesifik Fosfodiesteraz-4 (PDE-4) inhibitörleri CP80,633: Spesifik olarak PDE inhibisyonu yapan yüksek potentli PDE inhibitörlerinin topikal uygulanmasının, AD'de faydalı olduğu saptanmış ve plaseboya oranla belirgin antinflamatuar etki gösterdiği belirlenmiştir (Yıldırım ve ark., 2004).

II. Sistemik Tedaviler

a. Sistemik Kortikosteroidler: Şiddetli AD'de oldukça etkili bir ilaçtır ancak uzun süre kullanımında yan etkiler sık görülmektedir (Tüzün ve ark., 2003).

b. Sistemik Antihistaminikler: Klasik antihistaminikler sedatif etkileriyle AD'li hastada kaşıntı döngüsünü kırabilmektedir (Williams ve ark., 2006). Nonsedatif yeni kuşak antihistaminiklerin özellikle setrizinin, geç faz alerjik reaksiyonlarda eozinofil migrasyonunu inhibe ederek antiinflamatuar etki oluşturduğu belirtilmektedir (Tunalı, 2004).

c. Antibakteriyal ve Antifungal Ajanlar: Deri kültürlerinde stafilokok üretilen orta ve ciddi AD'li hastalarda sefalosporin kullanımının etkili olduğu görülmektedir (Tunalı, 2004). Pityrosporum ovaleye karşı verilen antifungal tedavinin AD'i iyileştireceği belirtilmektedir (Leung ve ark., 2003).

d. Ketotifen: Mast hücrelerini stabilize ederek, atak sıklığı ve sayısını azalttığı tespit edilmektedir (Hanifin ve ark., 1999).

e. Kromolin Sodyum: Besinle alevlenen ve çeşitli besinlere karşı RAST pozitifliği saptanan AD'nin çocukluk çağı formunda iyi sonuçlar verdiği belirlenmiştir (Yıldırım ve ark., 2004).

f. Siklosporin A: Şiddetli ve uzun süreli oral steroid tedavisi gerektiren AD'li hastalarda, siklosporin tedavisi etkili ve güvenli bulunmuştur (Hanifin ve ark., 1999).

g. İnterferon- γ : AD hastalarda Th2 hücre proliferasyonunu azaltıp, eozinofil sayısını ve IgE cevabını süprese eder. AD tedavisinden tedaviye dirençli ya da diğer sistemik tedavileri tolere edemeyen hastalarda kullanılabilir (Sidbury ve ark., 2000).

h. Sitotoksik Ajanlar:

1. Methotreksat: Orta ve ciddi şiddetteki AD tedavisinde kullanılabilir (Sidbury ve ark., 2000).

2. Azatiopürin: Şiddetli ve tedaviye dirençli AD olgularında, siklosporine alternatif olarak tercih edilebilecek sistemik bir ilaçtır (Buckley ve ark., 1998).

3. Mikofenolat mofetil: Orta şiddette ve ciddi AD'li hastalarda etkili ve güvenli bir ilaçtır (Grundmann-Kollmann ve ark., 2001)

ı. Timik Hormon Ekstratları: Timositumulin (TP-1) ve timopoietin (TP-5), timusun ürettiği peptid hormonlardır ve AD'li olguların %20-25'inde etkili olduğu bildirilmiştir (İçke ve ark., 2002).

j. Lökotrien İnhibitörleri: Zafirlukast, montelukast ve zileutonun, AD'li hastalarda etkili olduğu bildirilmiştir. Zafirlukastın, oniki yaş altındaki çocuklara uygulanması önerilmemektedir (Yanase ve ark., 2001).

k. Esansiyel Yağ Asitleri: Epogamin AD tedavisinde kullanılabilir ancak yapılan klinik deneylerin sonuçları çelişkili olup rutin tedavide kullanımı halen tartışmalı bir konudur (İçke ve ark., 2002).

l. İntravenöz İmmünglobulin (IVIG) Tedavisi: Tedaviye dirençli AD'li hastalarda IVIG tedavisi alternatif olarak düşünülebilir (Sidbury ve ark., 2000).

m. IL-2:AD tedavisi amacıyla IL-4'ü baskılayarak IgE ve IgG4'in sekresyonunu azaltma özelliğinden yararlanılmaktadır. Önerilen doz 9-10 gün süre ile 1-2 U/kg/gün 3 kez şeklindedir (Tunalı ve ark., 2004)

III. Fototerapi

PUVA, ciddi, yoğun, kortikosteroidlere yanıtız ya da diğet tedavileri tolere edemeyen AD'li hastalarda önerilmektedir. Dar bant UVB kronik ve tedaviye dirençli AD hastalarında etkili bir tedavidir (Williams ve ark., 2006).

IV. İmmünoterapi:

Atopik bireylerde çevresel allerjenler anormal IgE cevabına yol açar, bu regülatuar mekanizmalardan bir veya bir kaçında bozukluk vardır. İmmünoterapide IgE sentezinin

regölasyonu ve blokan antikor oluşumu söz konusudur. IgE regölasyonu diğler immun cevaplarda olduğu gibi IgE üretimi, antijen sunan hücreler, T helper ve T sitotoksik arasındaki kompleks ilişki ile düzenlenir. İmmunoterapi sırasında yıllar içinde spesifik ve total IgE düzeyinde azalma görülür (Yıldırım ve ark., 2004).

Alternatif Tedaviler:

Çin herbal tedavisi AD'de antiinflamatuvar, antibakteryal, antifungal, antipruritik, immünsüpresif, steroid benzeri etkileri sebebiyle kullanılabilir (Arıcan ve ark., 2005). AD tedavisinde çuha çiçeğı yağı ve balık yağı gibi esansiyel yağ asitleri kullanılabilir. Ancak yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar görülmemiştir (Artık ve ark., 2003). Probiyotikler, pridoksin, vitamin E, multivitamin ve çinko replasman tedavileri, AD tedavisinde kullanılabilir. Ayrıca akupunktur, hipnoz-biofeedback tedavileri, biorezonans, masaj tedavileri ve balneoterapi gibi yöntemler de alternatif tıpta yer yer denenebilir (Arıcan ve ark., 2005).

2.2. PROBİYOTİKLER

2.2.1. Tanım

Probiyotik kelimesi yunanca bir kelime olup "yaşam için" anlamına gelir. İlk olarak 1965 yılında Lilly ve Stillwell tarafından "bir mikroorganizma tarafından salgılanarak diğer bir mikroorganizmanın çoğalmasını uyaran maddeler" anlamında ve "antibiyotik" teriminin karşısı olarak kullanılmıştır (Kaur ve ark., 2002). Parker tarafından 1974 yılındaintestinal mikroflora üzerinde yararlı etkileri olan ilave tamamlayıcı yiyecekler olarak tanımlanmıştır. Fuller 1989'da probiyotikleri "konak hayvanın yararına olacak şekilde bağırsak mikrobiyal dengesini iyileştiren canlı mikrobiyal besin katkısı" olarak ifade etmiştir. İzleyen yıllarda probiyotiklerin özellikleri daha iyi anlaşıldıkça bu tanım genişletilerek "içerdiği yeterli sayıda canlı, tanımlanmış mikroorganizma ile konağın mikroflorasını değiştirerek o konağın yararına sağlık etkileri oluşturan besin" olarak tanımlanmıştır (Sullivan ve ark., 2002).

Fagosit teorisi ile 1903 yılında nobel ödülü alan Rus biyolog Elie Metchnikoff, yaşlanmanın barsaklardaki bakterilerin neden olduğu kronik-pütreaktif aktif bir zehirlenme olduğunu ileri sürmüştür. Metchnikoff, günlük diyetlerinin düzenli bir parçası olarak laktobasil içeren yoğurt yiyen Bulgar köylülerin fark edilir derecede uzun ömürlü olduklarını gözlemlemiş, bununla ilgili laktik asit bakterilerinin ömrü uzattıkları teorisini ileri sürmüştür (Ross ve ark., 2002).

Probiyotiklerle ilişkili iki terim daha vardır. Bunlardan birincisi **prebiyotik** barsaktaki bazı mikroorganizmaların çoğalmasını artıran, insan ya da hayvan sağlığını olumlu yönde etkileyen, sindirilmeyen karbonhidratlardır. Laktosukroz, frukto ve galakto oligosakkaritler, inülin bunlara örnektir. Probiyotik ve prebiyotikler birlikte alındığında, **simbiyotik** olarak adlandırılırlar (Bruzzese ve ark., 2006) .

Probiyotik mikroorganizmalarının sahip olması gereken özellikler; patojen ve toksijenik olmaması, gastrointestinal sistem boyunca canlılıklarını sağlayan düşük pH, safra tuzları ve pankreatik enzimlere dirençli olmalarıdır. Mukoza yüzeyindeki reseptörlere bağlanabilme, immün modülasyonun sağlanması, patojenlerin reseptörlere tutunmasına engel olmak, hasar görmüş mukozanın iyileştirilmesi ve kısa süreli kolonizasyonun uzatılması için önemlidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı probiyotik mikroorganizmaların (*L.rhamnosus*, *L.paracasei* gibi) potansiyel patojeniteleri tespit edilmiş ve ürün hazırlanmasında kullanılacak probiyotik mikroorganizmaların bu açıdan dikkatle değerlendirilmesi gerekliliğine dikkat çekilmiştir (Famularo ve ark., 1997).

Klinikte kullanılan probiyotikler şunlardır; Laktobasilluslar (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. lactis*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus* ve *L. Salivarius*), Bifidobacterium (*B. bifidum*, *B. breve*, *B. lactis* ve *B. Longum*), Streptococcus (*S. Thermophilus*) ve Mayalar (*Saccharomyces boulardii*)

2.2.2. Probiyotiklerin etki mekanizmaları

Konak canlıyı patojenlere karşı koruyarak ve immün sistemini güçlendirerek etki gösterirler. Gastrointestinal sistem doğumda sterildir. Gastrointestinal sistem kolonizasyonu doğumdan hemen sonra maternal, vajinal ve intestinal flora ile başlar. Diğer kaynaklar diyet ve çevredir (Morita ve ark., 2002). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde doğan çocukların barsak florası değişiktir. Anne sütüyle beslenen bebeklerde bifidobakteriumlar hakim olurken, mama ile beslenenlerde enterobakterisea, bakterioides, klostridiumlar, laktobasillus, bifidobacterium ve streptokokları içeren kompleks bakteriyel flora hakimdir. Bu bakteriler epiteliyal hücre gen ekspresyonunu yönetirler. Uygun flora oluşturarak daha sonra gelecek patojen bakterilerin üremesine engel olurlar (Salminen ve ark., 2006).

I. Antibakteriyal mekanizma: Probiyotik suşlar hidrojen peroksit, organik asit, bakteriosin gibi etken maddeler salgılayarak, patojen mikroorganizmaların çoğalmasını inhibe ederek antibakteriyal özellik gösterirler. Bu hidrolitik enzimler sonucu serbest yağ asiti, kısa zincirli yağ asidi, laktik asit, propionik asit ve bütirik asit üretimi artar ve bunlar da barsak lümeninde uygun pH'ın oluşmasını sağlar (Servin ve ark., 2003). İn vitro çalışmalarda antibakteriyal etkinliğin laktobasillusların bir çoğu tarafından üretilen asetik asit ve laktik asit gibi metabolitlerin pH'ı düşürmeleri sonucunda patojen bakterilerin çoğalmasını engellediği gözlemlenmiştir (Ouwehand ve ark., 1999).

II. Adezyon Mekanizması: Probiyotiklerin patojen mikroorganizmalara karşı intestinal sistemde bir bariyer oluşturarak, epitel hücrelerinin bu mikroorganizmalarla bağlanma derecesini azalttığı düşünülür. Laktik asit bakterilerinin intestinal epitelyal hücrelerle adezyonunu sağlayan çeşitli yüzey determinantları vardır. Laktik asit bakterilerinin mikrobiyal adezyonu, pasif kuvvetler, elektrostatik ilişkiler, hidrofobik ve sterik kuvvetlerle, lipoteikoik asit ve lektinlerle kaplı özgün yapılarla ilişkilidir (Servin ve ark., 2003). Birçok laktobasil suşu intestinal MUC3 ve MUC2 ekspresyonunun artışına neden olur. Böylece mukus tabakasını arttırarak bariyer fonksiyonunu geliştirir. *Laktobasillus GG* intestinal epitel hücrelerinin apoptozisine engel olarak bariyer fonksiyonunu arttırır (Yan ve ark., 2002). Bazı probiyotik ajanlar, TLR-spesifik (Toll-like reseptörler) immün stimülatör etkiye sahiptir. Böylece intestinal epitelyal bariyeri düzeltirler ve konağı korurlar. Probiyotiklerin epitelyal bariyer fonksiyonunu TLR-2 ilişkisiyle modüle ettiği düşünülür. TLR-2 bakteriyal lipoproteinleri, lipoteikoik asiti tanır (Ewaschuk ve ark., 2006).

III. Probiyotiklerin intestinal flora üzerindeki etkisi: Probiyotikler mukus katmanı ve epitelyal hücrelerdeki sınırlı sayıdaki yerler için patojen bakterilerle yarışır. Aynı zamanda patojenlerin üremek için gereksinim duydukları besin maddelerini tüketerek, patojenlerin üremesini inhibe ederler ve hidrojen peroksit, organik asit ve bakteriyosin gibi antimikrobiyal maddeler üretirler. Kolonda yağ asidi profilini değiştirerek intestinal

mikroflorayı değiştirebilirler. Probiyotik suşlarının linoleik asiti antiinflamatuvar ve antikarsinojenik özelliği olan konjuge linoleik asite çevirdiği tespit edilmiştir (Morita ve ark., 2002).

IV. Probiyotiklerin immün sistem üzerinde etkileri: Probiyotiklerin bulunması, mukozal immün sistemde birçok değişikliklere neden olur. Bunlar antikor üretimini arttırmak, fagosit ve NK hücrelerinin aktivitesini arttırmak, nükleer faktör kappa-B (NFkB) yolağını modüle etmek ve T hücre apoptozisini indüklemektir. Probiyotikler genellikle IL-10 ve TGF-beta gibi intesitinal antiinflamatuvar sitokin üretimini arttırırken, TNF- α , IFN- γ , IL-8 gibi proinflamatuvar sitokin üretimini düşürürler (Maassen ve ark., 2000). İleoanal anastomozu olan hastalara probiyotik tedavisi verildiğinde, IFN- α , IL-1b, IL-8 mRNA seviyelerinde düşme ve PMNL sayısında azalma görülmüştür (Lammers ve ark., 2005). Probiyotik tedavisinin aynı zamanda proinfilamasyonu olan hastalarda IFN- γ ve IL-1a üretiminde düşüşe, indüklenabilir nitrik oksit sentezinde ve jelatinaz aktivitesinde azalmaya neden olmuştur (Menard ve ark., 2004). Probiyotikler epitel hücreleri ile ilişki içine girerler ve sitokin üretimini değiştirirler. Epitelyal hücreler bakteri ve bakteri komponentlerine karşı IL-8 gibi proinflamatuvar sitokin salgılamalarına rağmen probiyotiklere karşı herhangi bir cevap göstermezler. Bazı probiyotikler antiinflamatuvar cevap gösterirler ve nükleer faktör kappa-B (NFkB) yolunu inhibe ederler. Bazı probiyotikler de, kolon hücrelerinde sitokinin indüklediği apoptozise engel olur. Probiyotik bakteriler patojenik bakteri DNA'sına karşı sistemik inflamatuvar bakteri cevabını baskılayabilirler. İntestinal epitelyal hücreler, birçok antijen sunan molekülü ve kostimülator molekülleri üretir ve CD4-CD8 regülatör T hücre aktivasyonunda rol alır. Probiyotikler epitelyal bariyer fonksiyonunu TLR-2 ilişkisiyle düzenler. TLR-2 bakteriyel lipoproteinleri, lipoteikoik asiti ve zimojeni tanır (Madsen, 2006).

V. Probiyotiklerin dendritik hücreler üzerindeki etkisi: Dendritik hücreler barsak boyunca bulunan, antijen sunan hücrelerdir. Enterik antijenleri naiv T hücrelerine sunar. Böylece T hücre aktivasyonu ve değişimine neden olurlar. Dendritik hücreler değişik

mikrobiyal suşlar arasında ayırım yapabilirler. Mikroorganizmalar dendritik hücreleri stimüle ederler. Bunun sonucunda Th1, Th2, Treg hücre cevabı oluşur. Bazı probiyotik bakteriler, az miktarda TNF α ve IL-12 salınımı ve artmış IL-10 seviyesi ile karakterize, dendritik hücre maturasyon paternini indükler. Bifidobakteriumlar özellikle dendritik hücreler tarafından IL-10 üretimini indükler CD-40 ve CD-80 moleküllerinin ekspresyonunu azaltır. IL-10 üretimindeki artış ile direkt anti-inflamatuar etki oluşabilir ve Treg hücrelerinin jenerasyonunu zenginleştirir. Bifidobakteriumların tersine bazı laktobasil suşları CD-40 ve CD-80 ekspresyonunu arttırıp proinflamatuar sitokin üretimini azaltır. Probiyotik bakteriler ile dendritik hücreler arasındaki ilişki immün regülasyona neden olur (Madsen, 2006).

Probiyotiklerin oral alınmasının kadın genital sistemi, solunum yolu, cilt ve nazal mukozada immüniteyi değiştirdiği gösterilmiştir. Bifidobakterium ve Laktobasillus suşlarının çocuklarda atopik dermatiti tedavi ettiği gösterilmiştir. İlginç olarak probiyotik alınması kolondaki bakteri sayısını değiştirmez. Bu sonuçlar, probiyotiklerin kolondaki kolonizasyonu değiştirmekten çok immün sistem üzerine etki ettiğini desteklemektedir (Morita ve ark., 2002).

2.2.3. Probiyotiklerin klinik etkileri

Diyare (rotavirüs) süresini azaltır ve önler,
AD'yi azaltır,
İnflamatuar barsak hastalığının remisyonunu hızlandırır,
İrritabl kolon semptomlarını azaltır,
Diyabet başlama yaşını artırırlar,
Kolon kanseri oranını azaltır,
Helikobakter pylori enfeksiyonunu önler veya azaltır,
Sepsise bağlı pankreatitin şiddetini ve insidansını azaltır,

Majör cerrahi sonrası oluşan sepsisin şiddeti ve insidansını azaltır (Bengmark ve ark., 2001).

I. Diyare

Ülkemizde enfeksiyonlar, ishale yol açan nedenlerin başında gelmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde 0-2 yaş arası çocuklarda akut ishallerin yaklaşık %50'sini *rotavirüs*, %25'ini *Escherichia coli*, %10'unu *Salmonella* ve *Shigella* enfeksiyonları oluşturmaktadır (Alam ve ark., 2003). Genel olarak probiyotiklerin diyarenin önlenmesi ve tedavisindeki rolleri ile ilgili potansiyel mekanizmalar; immün sistemin uyarılması (barsakta IgA sekresyonu ve lokal IF salınımını artırır), intestinal epitelyal hücrelerdeki reseptörlere bağlanma ve besin öğeleri için patojenlerle yarışma, niasin gibi bakteriosinlerin etkisi (elaboration), luminal pH'daki düşme ve mukus üretiminin desteklenmesi olarak sıralanabilmektedir (Isolauri 2003).

II. Kolon Kanseri

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar fermente sütler ve peynir gibi süt ürünlerinin kansere karşı koruyucu bir etkisinin olduğunu göstermektedir. Süt ürünlerindeki başlıca koruyucu maddelerin, kalsiyum, süt proteinleri, konjuge linoleik asit (CLA), bütirik asit, izopalmitik asit ve sfingomiyelin gibi süt yağ bileşenleriyle, ürünlerde bulunan laktik asit bakterileri ve onların metabolitleri olduğu göz önünde bulundurulmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan bazı çalışmaların ve in vitro araştırmaların bulguları probiyotik bakterilerin muhtemelen mutajenik ve genotoksik etkileri önlemeleri nedeniyle kanser riskini azalttığını göstermiştir (Koop-Hoolihan 2001). Bununla beraber probiyotik laktik asit bakterilerinin sağlığa yararlı birçok etkisi konusunda genel bir kanı oluşmasına rağmen probiyotiklerin tartışmaya açık en önemli etkileri antikanserojenik etkileridir. Laktik asit bakterilerinin kolorektal kanserler, göğüs kanseri ve mesane kanserleri üzerine etkileri

alışılmakla beraber üzerinde en çok çalışılan kanser türü kolorektal kanserlerdir (Rafter 2002).

III. Atopik dermatit

Probiyotiklerin AD'ye neden olan potansiyel allerjen yapılarını modifiye ettikleri ve immünojenitelerini düşürdükleri gösterilmiştir. 5-28 gün süre ile LGG alımının IL-10 düzeyini yükselterek, alerjik bulguları azalttığı vurgulanmıştır. Plasebo kontrollü bir çalışmada birinci derece yakınlarında AD bulunan, doğum sonrası 6. aya kadar LGG verilen gebelerin ocuklarında AD'nin erken önlenmesi ya da sıklığının azaltılmasının mümkün olabildiği saptanmıştır (Kalliimak ve ark, 2001).

IV. Helicobacter pylori üzerine etkisi

H. pylori enfeksiyonlarında probiyotiğin tedavide adjuvan olarak kullanılabileceği, 8 hafta boyunca LGG kullanımı sonucu gastrik mukoza enflamasyonunun azaldığı, antibakteryal tedavinin probiyotiklerle kombine kullanımı ile etkisinin arttığı gösterilmiştir (Cremonini ve ark., 2001).

V. İnflamatuvar barsak hastalıkları üzerine olan etkisi

Probiyotiğin infalamatuvar barsak hastalıklarının hem adjuvan hemde idame tedavisinde etkili olduğu gözlemlenmiştir (Madsen, 2001).

VI. İrritabl barsak hastalığı üzerindeki etkisi

Kontrollü bazı çalışmaların sonuçları irritabl kalın barsak sendromunda, inflamatuvar barsak hastalıklarında probiyotiklerin kullanılabileceği görüşünü desteklemektedir (Saggioro, 2004).

VII. Probiyotiklerin kolesterol üzerindeki etkisi

Bazı laktik asit bakterilerinin kandaki kolesterol miktarını hidroksi metil glutaril coA redüktaz üretimi ile azalttığı saptanmıştır. Pro ve prebiyotik içeren fermente süt ürününün 3 haftalık kullanımı sonrası kontrol grubuna göre total kolesterol düzeyinde %4.4 ve düşük dansiteli lipoprotein düzeyinde %5.3'lük azalma olduğu saptanmıştır (Agerholm-Larsen ve ark., 2000). Çocukluk çağında başlanan pre-probiyotiklerden zengin beslenmenin kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir (Agerholm-Larsen ve ark., 2000).

2.3. SİTOKİNLER

Sitokinler; lenfositler, monositler, iltihabi hücreler ve endotelial hücreler gibi immün sistem hücreleri arasındaki etkileşimleri düzenleyerek aktivitelerini yönlendiren polipeptid yapısında moleküllerdir. Yapılan çalışmalar çok sayıda hastalığın patogenezi veya tedavisinde sitokinlerin rolü bulunduğunu ortaya koymaktadır (Lewis 1998). Yaşam için vazgeçilmez olan ve organizmanın immün sistemini düzenleyen sitokinlerin vücuttaki düzeyleri, yaşlanmaya bağlı olarak azalmakta ve neticede basit bir enfeksiyondan kansere kadar geniş bir yelpazede birçok hastalığa duyarlı hale gelmektedir. Sağlandıkları zaman organizmada sistemik (endokrin), hücre çevresindeki hücelere (parakrin) veya doğrudan salgılandıkları hücreler üzerine (otokrin) etkili olurlar (Lewinson ve ark., 1998).

Lenfositler tarafından salgılandıkları zaman lenfokinler, monosit ve makrofajlar tarafından salgılandığında ise monokinler, lökositler tarafından salgılandıkları zaman ise interlökin olarak adlandırılmaktadır. Kemokin makrofaj ve monositleri enfeksiyon noktasına çekebilen bir grup sitokindir. Sitokinlerin molekül ağırlıkları 6.000 ile 60.000 kDa arasında değişmekte olup polipeptid yapıdadırlar (Abbas ve ark., 2003). Fonksiyonlarına göre 5 grupta incelenir (Gillis ve ark., 1998).

1. Lenfoid hücrelerinin aktivasyon, çoğalması ve farklılaşmasını düzenleyen sitokinler: IL-2L-4-5-12-13-14-15-16

2. İmmün cevabı artırmak ya da baskılamak sureti ile regüle eden sitokinler: IL-10 (sitokin sentez inhibitör faktör), TGF- β

3. İnflamasyona katılan hücreleri aktive etmek ve kemotaksisini sağlayan sitokinler: İnterlökinler (IL-1-5-6-8), interferonlar (IFN- α ve IFN- γ) ve tümör nekrozis faktör (TNF) gibi proinflamatuvar sitokinler ile RANTES (regulated on activation normally T-cell express and secreted; eosinofil ve monosit kemotaksisi), monosit kemoatraktan protein (MCP) 1, 2, 3 (monosit kemotaksisi), eotaksin (eosinofil kemotaksisi), makrofaj

enflamatuar proteinler (MIP-1 α , MIP-1 β)(T, B ile NK hücrelerinin kemotaksisi) gibi kemokinler.

4.Kemik iliği yoluyla hematopoietik regülasyonu etkilemek: Granülosit (G-CSF) ve granülosit-makrofaj (GM-CSF) koloni stimülan faktör.

5.Bazı hipofiz hormonlarının ve diğer biyolojik maddelerin sentez ve salınmalarına neden olmak.

2.3.1. TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR (TNF)

Tümör nekrozu faktörü (TNF) birçok hücre tipinde salgılanan 185 aminoasit dizisinden oluşan bir glikoproteindir. TNF geninin, 6. kromozom üzerinde MHC III'de yer aldığı gösterilmiştir. Benzer biyolojik özelliklerde iki formu saptanmıştır. Bu iki form TNF- α (kaşeksin) ve TNF- β (lenfotoksin)'dir (Carroll ve ark., 1987).

TNF- α (kaşektin/kaşeksin): Makrofaj ve diğer bazı hücreler tarafından salgılanır.

TNF- β (lenfotoksin): T lenfositleri tarafından salgılanır.

I. TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR- α

Nötrofiller, aktive lenfositler, NK hücreleri, endotel hücreler ve mast hücreleri tarafından salgılanan proinflamatuvar sitokindir (Borish ve ark., 2003). TNF- α 'nın birçok fonksiyonu vardır. IL-1 ile idantiktir. IL-1 ile birlikte ya da ayrı ayrı sistemik inflamasyonun tetiklemesine ve ateş gibi belirtilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Nötrofil ve monositler için kemotaktiktir. TNF- α polimorf nüveli lökosit (PMNL) adheransını artıran bir sitokindir ve endotel hücrelerinden interselüler adezyon molekülü (ICAM-1) sentez ve ekspresyonunu arttırmaktadır (Dustin ve ark., 1989). TNF- α , fagositozu arttırarak ve süperoksitlerin salınımına yol açarak massif respiratuvar bozulmayı indükler. Lökositleri uyararak mikroorganizmalara ve tümör hücrelerine karşı etkinin ortaya çıkmasına neden olur (Samlaska ve ark., 1994). Hipotalamusta; ateşe neden olur,

iştahı baskılar ve kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımını uyararak, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksını uyarır. Karaciğerde; akut faz yanıtını uyarır ve kanda C-reaktif proteinin artmasına neden olur. Yine insülin direncini artırır (Williams ve ark., 1994)

2.3.2. İNTERFERONLAR

Virüslere karşı antiviral etkili 21-24 kDa ağırlığında glikoproteinlerdir. İki tip interferon vardır. Birincisi tip-1 IFN olarak da bilinen IFN- α ve β , diğer ise tip-2 IFN yani IFN- γ 'dır. Her iki interferonun birbirinden farklı, tipe özgül reseptörleri bulunur. IFN- α esas olarak miyeloid hücrelerinden, IFN- β stromal hücrelerden köken alır (Özbal ve ark., 2000).

I. İNTERFERON- γ

IFN- γ immün IFN olarak bilinir ve aktive Th1 lenfositlerde, hemen tüm CD8+ T lenfositleri ve NK hücrelerinde yapılır (Daniel ve ark., 1997). IFN- γ mononükleer fagositlerin güçlü aktivatörüdür. Enzim sentezini direkt olarak uyararak, fagosit edilmiş mikroorganizmaların öldürülmesine neden olur. Tümör hücrelerinin makrofajlar tarafından yok edilmesinde TNF kadar etkilidir (Abbas ve ark., 1994). T ve B lenfositleri etkileyerek farklılaşmalarını sağlar. Solunum patlamasını düzenleyerek nötrofilleri aktive eder. IFN- γ , T hücrelerine antijen sunulmasında da önemli rol almaktadır (Özdemir ve ark., 2007).

2.3.3. İNTERLÖKİNLER

İnterlökinlerin vucudumuzdaki görevleri ve sayıları tam olarak bilinmemektedir. Her gün bir yenisi eklenerek sayıları artmaktadır. Vucudumuzun immun sistemini düzenleyen sitokinlerin düzeyleri yaşlanmayla azalmakta ve basit bir iltihabi olaydan otoimmun hastalıklara ve kanser gibi bir çok hastalığa daha duyarlı hale gelebilmektedir (Turgay 2003).

I. İNTERLÖKİN-2

Aktive CD4+ T lenfositlerinde, daha az olarak da CD8+ T hücrelerinde yapılmaktadır. 4.üncü kromozom üzerinde tek gende şifre edilmiş olan 14-17 kDa (15.5) ağırlığındaki glikoproteindir. T lenfositleri için otokrin etkili büyüme faktörüdür. T hücrelerindeki IL-2 reseptör proteinlerine bağlanarak IFN- γ ve lenfotoksin sentezini uyarır. IL-2 NK hücrelerinin büyümesini stimüle eder ve bu hücrelerin sitolitik fonksiyonlarını artırır. B lenfositlerin çoğalmasını ve antikör yapımını artırır. Etkili bir immün sistem için gerekli olduğu bilinmektedir (Daniel ve ark., 1997). Antijenden bağımsız tümör hücrelerinin öldürülmesini indükler. Antijen stimülasyonundan sonra lenfositler hızlı bir şekilde IL-2 reseptörü eksprese ederler (Özdemir ve ark., 2007).

II. İNTERLÖKİN-4

Aktive T helper-2 hücrelerinde, eozinofillerde, bazofillerde ve mast hücrelerinde sentezlenir. Molekül ağırlığı 20 kDa'dır. Başlangıçta B lenfositlerin proliferasyonunda yardımcı bir faktör olarak tanımlanmıştır. T lenfositler, mast hücreleri ve eozinofillerin aktivitesini ve proliferasyonunu kontrol eder (Daniel ve ark., 1997). Parazitlere direncin yanı sıra allerjik olaylarda da önemli fonksiyonları vardır. Ayrıca mononükleer fagositer sistem hücrelerinin birçok fonksiyonunda ters etkide bulunabilir. IL-1 ve TNF üretimi olumsuz etkilenirken, IL-1 reseptör antagonistinin sentezini artırır (Özdemir ve ark., 2007).

III. İNTERLÖKİN-5

18 kDa ağırlığında olan IL-5 aktive T helper-2 hücreleri, naive T hücreleri ve eozinofiller tarafından salgılanır (Daniel ve ark., 1997). En önemli görevi kemik iliğinde eozinofillerin büyüme ve maturasyonunu stimüle etmek ve kemotaksisine yardımcı olmaktır. Helmint enfestasyonları ve allerjik hastalıklar süresince eozinofilleri regüle eder.

(Özdemir ve ark., 2007). B lenfositlerin aktivitesini stimüle eder. Bazofillerden çeşitli mediatörlerin (histamin, lökotrien vs) salınmasını arttırır (Daniel ve ark., 1997).

IV. İNTERLÖKİN-6

Lenfositler, mononükleer fagositer hücreler, nötrofil, fibroblast, keratinositler ve endotel hücrelerinden salgılanır. 7. kromozomda lokalizedir. 22-30 kDa ağırlığındadır (Daniel ve ark., 1997). İmmünglobulin ve IL-12 sentezi, timosit proliferasyonu ve özellikle trombopoez olmak üzere hematopoezi ile akut faz protein sentezini indükler (Özdemir ve ark., 2007). B lenfositlerin replikasyonunu, differansiyasyonunu ve immünlobülin sentezini arttırır. Hipotalamusta ateşi ve karaciğerde akut faz proteinlerinin sentezini uyarır. Doku kültürlerinde myeloma hücreleri ve hepatositlerin büyümelerini regüle eder (Daniel ve ark., 1997).

V. İNTERLÖKİN-10

Aktive Th2 ve B lenfositleri, monosit, keratinositler, mast hücreleri ve *Epstein-Barr virüsü* ile enfekte hücreler tarafından üretilir. Sitokin sentez inhibitör faktör olarak bilinir (Daniel ve ark., 1997). Th1 hücrelerince sitokin yapımını (IL-2 ve IFN- γ), Th2 hücrelerinde IL4 ve IL-5, fagositlerden IL-1beta, IL-6-8-12 ve TNF- α ve NK hücrelerinde IFN- γ ile TNF- α 'nın sentezini inhibe eder (Borish ve ark., 2003.). IL-10 eozinofillerin yaşam süresini kısaltır ve IgE sentezini azaltır (Özdemir ve ark., 2007).

2.3.4. İMMÜNGLOBULİN E

IgE B lenfositler tarafından üretilir ve IL-4'ün kontrolü altındadır. Molekül ağırlığı 190.00 kDa olan monomer yapıda bir immünoglobulindir. Normalde serumda çok az bulunur ve total Ig'lerin %0.004'ünü oluşturmaktadır. Serum konsantrasyonu ortalama 0.3 mcg/ml'dir (0.1-0.4 mcg/ml) (Abbas ve ark., 1994). IgE, parazitlere karşı aktif bağışıklıkla,

astım, saman nezlesi, ürtiker ve ekzema gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarında önemlidir (Bilgehan, 1993). Hücrelere bağlı haldeki IgE'nin ömrü (yaklaşık 12 hafta), serbest IgE'ye göre (yaklaşık 2-5 gün) daha uzundur ve proteolitik enzimlere de daha dayanıklıdır. IgE komplemanı aktive etme özelliğine sahiptir ve diğer Ig'lere göre ısıya daha duyarlıdır (Gülmezoğlu ve ark., 1994). Lokal olarak meydana gelen IgE ilk olarak o bölgedeki mast hücrelerini duyarlandırır. Fazla miktarlarda oluşursa dolaşıma geçer ve bazofilleri etkiler. IgE bu iki hücre yüzeyinde bulunan yüksek affiniteli Fc kısmına bağlanır. Bağlı haldeki IgE'ler özgül antijenleri ile kar ıla ıp onlarla birle ecek olursa bu hücreler uyarılır ve sitoplazmalarındaki granülleri (histamin, lökotrien C4, D4, E4, prostoglandin D2 ve trombosit aktive edici faktör gibi) bo altırlar. (Bilgehan 1993). Açığa çıkan bu maddeler astım, ateş, ürtiker, anafilaksi, AD gibi alerjik durumlara sebep olur (Akkaya ve ark., 1998).

AD'de hastaların %75-80'inde IgE düzeyleri artmıştır. IgE, B hücreleri tarafından üretilir ve IL-4' n kontrolü altında olduğu düşünülmektedir. IgE'ye bağlı gelişen hipersensitivite reaksiyonları, erken ve geç tip olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Mast hücreleri ve bazofiller erken tip hipersensitivite reaksiyonlarından, eozinofiller ise geç dönem reaksiyonlardan sorumlu hücreler olarak tanımlanmaktadır (Meagher ve ark., 2002).

2.3.5. SPES FİK İMMÜNGLOBULİN E

Atopik bireylerde deri ve mukozaların ekzojen ve endojen alerjenlerle tekrarlayan kar ıla maları sonucu alerjen spesifik IgE oluşmaktadır (Meagher ve ark., 2002). Spesifik IgE düzeylerini belirlemek için FAST (Floresans allergosorben test), MAST (Multiple allergosorbent assay), RAST (Radioallergosorbent assay) ve ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay) gibi değişik yöntemler kullanılmaktadır. En duyarlı test olarak kabul edilen RAST yöntemidir. Ancak ELISA güvenilir bir metod olup, kullanılan

ilaçlardan etkilenmemesi, kolay uygulanabilir ve ekonomik olması nedeniyle tercih edilmektedir (Altınöz ve ark., 1998)

2.3.6. EOZİNOFİLLER VE EOZİNOFİLİK KATYONİK PROTEİN

AD'li hastaların kan ve cildinde eozinofillerin oranı artmıştır. C-C kemokinler, eotaksin ve monosit kemotaktik faktör 4 eozinofillerin cilde kemotaksisini sağlarlar. Granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF), IL-5 ve eotaksin eozinofillerin aktivasyonunu indüklerler (Meagher ve ark., 2002). Eozinofiller diğer inflamatuvar hücreler gibi kemik iliğinde yapılırlar. Alerjik ve inflamatuvar olaylarda eozinofilik granüler proteinler ve inflamatuvar mediatörlerin sentez ve salınımında rol oynarlar. Bu proteinler; majör temel protein (MBP), eozinofilik katyonik protein (ECP), eozinofil derivesi nöroprotein (EDN) ve eozinofilik peroksidaz (EPO)'den oluşur. Ayrıca lökotrien C4 ve platelet aktive edici faktör gibi lipid mediatörler de salgılarlar (Bruijnzeel ve ark., 1992). ECP eozinofillerinde mevcut olan yüksek oranda bazik ve tek zincirli çinko içeren potent sitotoksik bir proteindir. Serum, tükürük ve bronkoalveolar lavajda bakılabilir (Nishimoto ve ark., 1998). AD'de hastalık aktivitesinde rol oynar. Bunun dışında psoriasis, ürtiker, ilaç reaksiyonlarında ve prurigo nodularis gibi cilt hastalıklarında serum düzeyleri yüksek seyreder (Kim ve ark., 1997). Sitotoksik etkisi olan bu proteinin helmintlere, protozoonlara, bakterilere ve bazı memeli hücrelerine karşı majör etkisi vardır. Diğer eozinofilik proteinlerden farklı olarak nörotoksik etkisi vardır (Kırtak ve ark., 2003).

2.4. SCORAD İNDEKSİ

SCORAD indeksi, AD belirti ve bulgularının standardize edilmeye çalışılması amacıyla 1993 yılında Avrupa AD Çalışma Grubu (European Task Force on Atopic Dermatitis) tarafından kullanılmıştır. Şiddeti 0-3 arasında derecelendirilmektedir (0= yok, 1= hafif, 2= orta, ve 3= şiddetli). Eritem, ödem/papülasyon, sızıntı/kurutlanma, ekskoriasyon, likenifikasyon ve kuruluğa göre derecelendirilir. Bunlara göre SCORAD

indeks şiddeti 0-80 arası değişmektedir. 0-15 arası hafif AD, 15-40 arası orta AD ve 40-80 arası şiddetli AD olarak değerlendirilir. Belirti ve bulguları SCORAD ve EASI(Eczema Area and Severity Index) denilen bazı indekslerle standardize edilmeye çalışılsa da bu indeksler rutin pratik uygulamalarda değil araştırmalarda kullanılır (Williams ve ark., 1996).

2.5. DERİ PRİCK TESTİ

Prick testi ilk olarak 1926 yılında Lewis ve Grant tarafından tanımlanmıştır (Boyd 2003). Prick test güvenli bir yöntemdir, sistemik reaksiyon rastlanmış olmasına karşın ölüm bildirilmemiştir (Mungan 2004). Test yeri olarak ön kol volar yüz veya sırt olarak seçilir. Deri alkollü pamuk ile temizlenir. Alergen içeren solusyonların damlatılacağı yerler 2-5 cm arasında aralık bırakarak işaretlenir. İşaretli yerlere alerjen solusyonları damlatılır. Prick işlemi iğne veya lanset ile yapılır. Dikey veya dar açı ile uygulanır. Dünyada en yaygın olarak kullanılan prick test metodu, *Pepysin*'nin tarif ettiği modifiye prik testi metodudur. Özellikle dermografizm olan hastalarda bu metod uygun bir seçimdir. Modifiye yönteme göre ön kolun volar yüzüne veya sırtta alerjen ekstreleri damlatılır, bir lanset ile bu damlanın içinden yüzeyle dar açı yapılacak şekilde epidermise ulaşılır, lansetin ucu epidermisin bir kısmını kaldıracak şekilde yukarı doğru kanatmadan hafifçe çekilir (Dolen, 2001). Her bir alerjen için ayrı iğne kullanmak uygundur. Deri testi yapılacak yer olarak ön kolun sırtta göre daha çok tercih edilmesinin sebebi, olası bir sistemik reaksiyonda test yapılan bölgenin üzerine turnikenin daha kolay bağlanabilmesidir. Turnikenin bağlanmasıyla alerjenin sistemik kan dolaşımına geçişi yavaşlar (Carr, 2005)

Test yapılırken negatif kontrol için fosfat ile tamponlanmış serum fizyolojik, pozitif kontrol için histamin kullanılır. Deri testi sonuçları testlerin ardından 15-20 dakika sonra değerlendirilir. Ödemin ortalama çapları ve eritem çapları okunup not edilmelidir (Newhall ve ark., 2004). Sonuçların değerlendirilmesi için çeşitli derecelendirme sistemleri vardır.

Patterson skalasında derecelendirme 0-4 arası yapılır. 0 ile kastedilen negatif kontrolden farklı olmayan negatif reaksiyon, 1+ ise 21 mm'den büyük olmayan, ancak negatif kontrolden büyük olan eritem, 2+ ise 21 mm'den ve negatif kontrolden büyük eritem, 3+ ise eritem ve psödopodsuz endürasyon, 4+ ise eritemle birlikte psödopodlu endürasyon için kullanılır. Avrupa sisteminde ise negatif reaksiyon 3 mm'den küçük endürasyon, pozitif reaksiyon ise 3 mm'den büyük endürasyondur. 0 derecede 3 mm'den küçük endürasyon ve 15 mm'den küçük eritem; 2+ derecede 15 mm'den küçük eritem ve 6 mm'den küçük endürasyon vardır. 3+ derecede ise endürasyon 7-9 mm arasında eritem de 16-30 mm arasındadır. 4+ derecede ise 9 mm'den büyük endürasyon ve 30 mm'den büyük eritemin olduğu anlaşılır. Pratik bir yöntem olarak prik testi için ödem çapı negatif kontroldekinden 3 mm veya daha fazla ise pozitif kabul edilip değerlendirme yapılabilir (Demirel, 2004). Deri prick testi yapılırken şunlara dikkat edilmelidir (Carr, 2005) ;

- 1-) Yaş: Özellikle 6 aydan küçük hastalarda sistemik reaksiyon riski daha fazladır.
- 2-) Testin yapıldığı bölge,
- 3-) İmmünoterapinin yapılıp yapılmadığı,
- 4-) İlaçlar: Test yapılmadan 3-10 gün önce antihistaminiklerin ve 1 hafta önce de özellikle topikal steroidler kullanılmamalıdır. Yine bunların dışında, trisiklik antidepresan, bazı trankilizan ve antiemetikler, dopamin ve klonidin gibi ilaçlar deri testi yanıtını azaltabilir .
- 5-) Her deri testinde anafilaksi için gereken tedbirler alınmalı ve hasta deri testinden sonra en az 20 dakika gözlenmelidir.
- 6-) Hekimin olmadığı yerde deri testi yapılmamalıdır.

Testlerde yalancı pozitif veya yalancı negatif deri test sonuçları görülebilir. Yanlış negatif veya yanlış pozitif reaksiyon derinin yetersiz veya fazla penetrasyonuna bağlı gelişebilir. Dermatografizmi hastalarda test yanlış pozitif olabilir. Dermatografizme bağlı yalancı pozitif reaksiyon IgE'ye sekonder gelişen gerçek pozitif reaksiyonlardan daha hızlı kaybolmasından ötürü ayırt edilebilir. Yeterince iyi hazırlanmamış veya tarihi geçmiş ekstreler nonspesifik irritanlar içerebilir veya pH veya osmolariteleri uygun olmayabilir ve

bu sebeple yalancı pozitif sonuçlara yol açabilir. Fazla hacimde yapılan alerjen enjeksiyonlar ise deride mekanik irritasyona yol açıp yine yalancı pozitif reaksiyonların alınmasına neden olabilir (Newhall ve ark., 2004).

Yalancı pozitif sonuçlar dışlandıktan sonra her pozitif sonucun olgunun alerjik sorunu ile ilişkisi olması gerekmez. Anamnez ile uyum yoksa pozitif sonuç birkaç şekilde açıklanabilir. Bunlar; alerjen solusyonunda saflığı bozan maddelerin varlığı (örneğin başka alergenler ve mast hücresi liberatörleri), olgunun kan transfüzyonu ile IgE tipi antikor almış olması (pasif transfer) ve olguda daha sonra klinik alerji gelişmesi (Newhall ve ark., 2004).

En sık uygulanan alergen grupları: Çimen ve ağaç polenleri, hayvan tüyleri, küfler, ev tozu ve gıdalardır. Prick test sonuçları, solunum yolu alerjilerinde deri alerjilerine göre daha anlamlıdır. İnhalan alergenler, gıda alerjenlerine göre daha güvenli sonuç verir. Bu durum gıda alerjilerinde sindirim kanalından geçerek değişikliğe uğramış sekonder alerjenlerin rol oynaması ile açıklanabilir (Mungan, 2004).

AD'li olgularda prick testi %90 pozitifdir. Kronik ürtikerde öncelikle öykü, fizik muayene ve rutin laboratuvar testlerinden sonra prick testi yapılmalıdır (Ersoy ve ark., 2000). Kontakt ürtiker tanısında özellikle lateks alerjisinde ve yiyecek ile uğraşanlarda görülen kontakt ürtikerde uygun bir tanı yöntemi olabilir (Boyvat ve ark., 2004).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma B.30.2.YYÜ.FI.00.00/768 sayılı Yüzüncü Yıl Üniversitesi İlaç Araştırmaları Etik Kurulu kararı ve 2007-TF-U122 numaralı ve ‘‘atopik dermatitli hastalara probiyotik ilavesinin klinik ve antiinflamatuvar etkinliğinin değerlendirilmesi’’ isimli Bilimsel Araştırma Projesi desteğinde YYÜ Dermatoloji AD’da Ekim 2007 tarihinde başladı ve Nisan 2008 tarihinde sona erdi. Çalışmadaki olgular SCORAD indeksi değerlerine göre orta-şiddetli derecede, yaşları 1-12 arasında değişen 40 AD hastasından oluşmaktadır. Hastalardan bir tanesi çalışmayı tamamlayamadı. Araştırmaya alınan hastalarda şu özellikler arandı:

- 1-) SCORAD indeksine göre orta-şiddetli AD hastaları
- 2-) yaş aralığı 1-13 olan çocuk hastalar
- 3-) Hastaların mevcut hastalığı dışında ek bir hastalığının bulunmaması
- 4-) Araştırmadan 14 gün öncesine kadar herhangi bir ilacın kullanılmaması
- 5-) Araştırmaya alınacak hastaların malabsorbsiyon gibi gastrointestinal rahatsızlıklarının olmaması

Çalışmadaki olgular iki gruba ayrıldı. 20 olgudan oluşan birinci gruba probiyotik, 19 olgudan oluşan ikinci gruba ise plasebo verildi. Tedavi öncesi olguların SCORAD indeksleri çıkarıldı. Deri prick testi yapıldı. Her olgudan 8 cc (ml) kan alındı. Örnekler 3000 devirde 5 dakika süreyle santrifüj edildi. Ayrıştırılan serumlar, sitokin analizleri yapılana kadar -80°C ısıda derin dondurucuda bekletildi. Total ve spesifik IgE düzeyleri Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında; Chemiluminescent immunoassay sistem yöntemiyle immulite 2000 (Resim 2) cihazı ile bakıldı. ECP, IL-2-4-5-6-10, IFN- γ ve TNF- α düzeyleri ise Mikrobiyoloji Laboratuvarında ELİSA yöntemiyle Triturus cihazı (grifals) (Resim-1) ile bakıldı. Tedavi öncesi olgulara yapılan bütün işlemler 10 hafta sonra tekrarlandı.



Resim 1: Triturus (grifals) makinesi



Resim 2: Immulite 2000 makinesi

IgE: Serum IgE seviyesi (Resim 3) Immulite 2000 cihazı ile immunokemiluminesan yöntemi ile çalışıldı. Referans aralığı 0-87 IU/ml.



Resim 3: Total IgE kitleri

Spesifik IgE: Serum IgE seviyesi (Resim 4) Immulite 2000 cihazı ile immunokemiluminesan yöntemi ile çalışıldı. Referans aralığı: Klas I ve üstü pozitif kabul edildi.

Klas 0 : <0.35 kU/L

Klas I : 0.35-0.69 kU/L

Klas II : 0.70-3.49 kU/L

Klas III: 3.50-17.4 kU/L

Klas IV: 17.5-52.4 kU/L



Resim 4: Spesifik IgE kitleri

ECP: Serum ECP düzeyleri (Resim 5) Triturus-Grifols marka cihaz ile ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Referans aralığı 0.5-41 ng/ml.



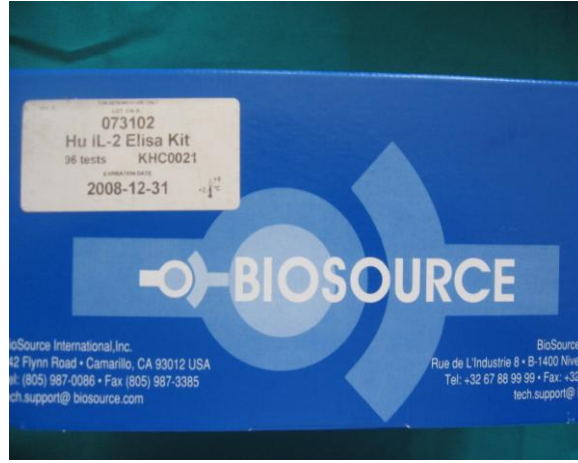
Resim 5: ECP kitleri

IFN- γ : Serum IFN- γ düzeyleri KHC4021 Human IFN- γ kiti (Resim 6) kullanılarak Triturus-Grifols marka cihazda ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Sensitivitesi <4 pg/ml düzeyindeydi.



Resim 6: IFN-gama kitleri

IL-2: Serum IL-2 düzeyleri KHC0021 Human IL-2 kiti (Resim 7) kullanılarak Triturus-Grifols marka cihazda ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Sensitivitesi <5.1 pg/ml düzeyindeydi.



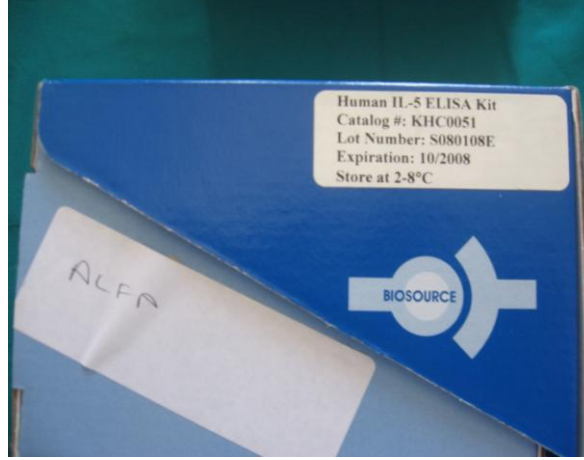
Resim 7: IL-2 kitleri

IL-4: Serum IL-4 düzeyleri KHC0041 Human IL-4 kiti (Resim 8) kullanılarak Triturus-Grifols marka cihazda ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Sensitivitesi <2 pg/ml düzeyindeydi.



Resim 8: IL-4 kitleri

IL-5: Serum IL-5 düzeyleri KHC0051 Human IL-5 kiti (Resim 9) kullanılarak Triturus-Grifols marka cihazda ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Sensitivitesi <4 pg/ml düzeyindeydi.



Resim 9: IL-5 kitleri

IL-6: Serum IL-6 düzeyleri KHC0061 Human IL-6 kiti (Resim 10) kullanılarak Triturus-Grifols marka cihazda ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Sensitivitesi <2 pg/ml düzeyindeydi.



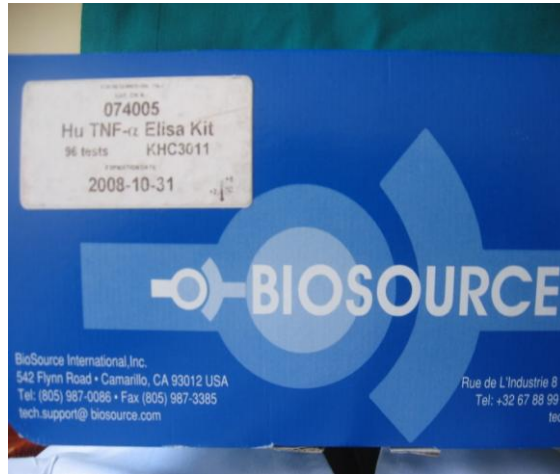
Resim 10: IL-6 kitleri

IL-10: Serum IL-10 düzeyleri KHC0101 Human IL-10 kiti (Resim 11) kullanılarak Triturus-Grifols marka cihazda ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Sensitivitesi <1 pg/ml düzeyindeydi.



Resim 11: IL-10 kitleri

TNF- α : Serum TNF- α düzeyleri KHC3011 Human TNF- α kiti (Resim 12) kullanılarak Triturus-Grifols marka cihazda ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Sensitivitesi <1.7 pg/ml düzeyindeydi.



Resim 12: TNF- α kitleri

Probiyotik grubu olgulara klasik tedavi (antihistaminikler, topikal kortikosteroidler ve nemlendiriciler) ile birlikte 8 hafta boyunca günlük 2 poşet (2 milyar bakteri) probiyotik bakterisi (*Bifidobacterium bifidum*, *L acidophilus*, *L casei* ve *L salivarius*) verildi (Resim 13). Plasebo grubu olgularına ise klasik tedavi ile birlikte kaymağı alınmış süt tozu ve dekstroz verildi (Resim 14).



Resim 13: Probiyotik içeren toz



Resim 14: Kaymağı alınmış süt tozu ve dekstroz

SCORAD indeksine göre AD hastaları hafif (0-15), orta (15-40) ve şiddetli (40-80) olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır.

Deri prick testi tedavi öncesi ve sonrası yapıldı. Pozitif ve negatif kontrollerle birlikte 20 alergen ön kol volar yüze 2 cm aralıklarla deriye damlatıldıktan sonra bu damlaların bulunduğu yerlerde modifiye prick testi yöntemiyle stallerpoint prick test lansetleri dar açılı ile yüzeysel olarak batırıldı. Sonra deri hafifçe kaldırılarak bir miktar solüsyonun deri içine sızması sağlandı. Her bir alergen için ayrı bir iğne kullanıldı. Pozitif kontrol olarak histamin hidroklorit solüsyonu ve negatif kontrol olarak serum fizyolojik

veya solüsyonların çözücüsü kullanıldı. 20 dakika sonra oluşan yanıt patterson skalasına göre derecelendirildi. Buna göre; negatif kontrolden farklı olmayan negatif reaksiyon 0; 21 mm'den büyük olmayan ancak negatif kontrolden büyük olan eritem 1+; 21 mm'den ve negatif kontrolden büyük eritem 2+; eritem ve psödopodsuz endürasyon 3+; eritemle birlikte psödopodlu endürasyon 4+ şeklinde değerlendirildi. 1 ve 2 pozitif sonuçlar değerlendirmeye alınmazken, 3 ve 4 pozitif sonuçlar değerlendirildi.

Deri prik testinde uyguladığımız alerjenler şunlardır (Resim 15);

Pozitif kontrol olarak histamin

Negatif kontrol olarak salin solüsyonu

Feathers mix: Tavuk, ördek tüyü

Chicken: Tavuk eti

Olea europe: Zeytin ağacı

Populus nigra: Kavak

Quercus robur: Kızıl meşe

Peach: Şeftali

Dermatophagoides mix: Akarlar

Artemisia vulgaris: Pelin

Alternaria alternata:

Secale cereale: Çavdar

Parietaria judaica: Yapışkan çam otu

Canis: Köpek

Egg white: Yumurta beyazı

Egg yolk: Yumurta sarısı

Cow milk: İnek sütü

Cacao: Kakao

Polen III: Yulaf, arpa, buğday, çavdar

Polen V: Pelin, yapışkan otu, dar yapraklı sinirli ot, kazayağı otu



Resim 15: Deri prick test solüsyonları

İstatistiksel değerlendirme

İlk olarak, cinsiyetlere, olguların SCORAD indekslerine, probiyotik grubu olgularının tedavi öncesi ve sonrası SCORAD indekslerine, plasebo grubu olguların tedavi öncesi ve sonrası SCORAD indekslerine, probiyotik ve plasebo grubu olgularının tedavi öncesi ve sonrası total IgE indekslerine, probiyotik grubunda alerjik ve nonalerjik olguların tedavi öncesi ve sonrası SCORAD indekslerine, plasebo grubunda alerjik ve nonalerjik olguların tedavi öncesi ve sonrası SCORAD indekslerine, probiyotik grubu olguların tedavi öncesi ve sonrası serum IL-2-4-5-6-10, TNF- α , IFN- γ ve ECP düzeylerine, plasebo grubu olguların tedavi öncesi ve sonrası serum IL-2-4-5-6-10, TNF- α , IFN- γ ve ECP düzeylerine ait tanıtıcı istatistikler hesaplandı. Ayrıca oran şeklinde elde edilen değerlere ilişkin veriler hesaplanmıştır.

İkinci olarak, popülasyondan çekilen bir örneklem oranının popülasyona ait olup olmadığının test edilmesinde kullanılan tek- örneklem oran testi (one sample proportion test) kullanılarak hem olguların deri prick testine göre alerjenlerin pozitiflik oranlarının hem de olguların pozitif spesifik IgE oranlarının analizi yapılmıştır.

Son olarak, iki farklı örneklem oranının karşılaştırılmasında kullanılan, iki örneklem oranının karşılaştırılması testi (two-sample propotion test) kullanılarak olgular bakımından cinsiyet oranlarının karşılaştırılması, pozitif ve negatif atopi oranlarının karşılaştırılması, pozitif ve negatif akrabalık oranlarının karşılaştırılması, pozitif ve negatif deri prick testi saptanan olguların oranlarının karşılaştırılması, olguların serum IgE oranlarının karşılaştırılması, probiyotik ve plasebo olgularının tedavi öncesi ve sonrası serum spesifik IgE oranlarının karşılaştırılması, pozitif ve negatif deri prick testi saptanan olguların tedavi öncesi ve sonrası oranlarının karşılaştırılması, probiyotik ve plasebo grubu olguların tedavi öncesi ve sonrasına göre alerjenlerin pozitiflik oranlarının karşılaştırılması yapılmıştır.

4. BULGULAR

Yaşları 1-12 arasında değişen probiyotik çalışma grubu, 15 erkek ve 5 kız olgu olmak üzere toplam 20 olgudan, yaşları 2-13 arasında değişen plasebo çalışma grubu ise 11 kız ve 8 erkek olgu olmak üzere toplam 19 olgudan oluşmaktadır. Bununla birlikte çalışma 23 erkek ve 16 kız olmak üzere toplam 39 olgudan oluşmaktadır. Tablo 3’de verilere göre oran testi (two proportions tests) sonucunda erkek ve kız olguların oranları (yüzde) arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 3: Olgular bakımından cinsiyet oranlarının karşılaştırılması

Olgular	Erkek	Kız	P değeri
Olgular (n=39)	%58.97 (n=23)	%41.03 (n=16)	$P>0.05$

Erkek ve kızların yaşlarına ait tanıtıcı istatistikler Tablo 4’de verilmiştir. Erkek olguların ortalama yaşı 7.57 ± 3.00 , kız olguların ortalama yaşı 9.31 ± 3.16 olarak saptanmıştır. T-testi sonucunda (independent two sample t-test), erkeklerin ortalama yaşı ile kızların ortalama yaşı arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 4: Cinsiyetlerin yaşlarına ait tanıtıcı istatistikler

Cinsiyet	N	Ortalama±Standart sapma	En küçük değer	En büyük değer
Erkek	23	7.57 ± 3.00	1	12
Kız	16	9.31 ± 3.16	1	13

Tablo 5’de verilere göre, olguların %43.58’inde 1 yaşından önce, %71.79’unda 5 yaş ve altında ve %28.21’inde 5 yaş üstünde klinik bulgular meydana gelmiştir.

Tablo 5: Olguların şikayetlerinin başlama yaşlarının oranlarının karşılaştırılması

1 yaş ve altı	5 yaş ve altı	5 yaş üstü
%43.58 (n=17)	%71.79 (n=28)	%28.21 (n=11)

Tablo 6'daki verilerden olguların %84.61'inde pozitif atopi anamnezi, %15.39'unda atopi anamnezi olmadığı saptanmıştır. Oran testine göre, atopi anamnezi olan olguların oranının negatif atopi anamnezi veren olguların oranına göre yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 6: Pozitif ve negatif atopi oranlarının karşılaştırılması

Olgular	Pozitif atopi	Negatif atopi	P değeri
Olgular (n=39)	%84.61 (n=33)	%15.39 (n=6)	$<0,01$

Tablo 7'de verilere göre, %23.07'sinde akrabalık anamnezi olduğu, %76.93'ünde akrabalık anamnezi olmadığı saptanmıştır. Oran testi sonucunda, akrabalık anamnezi olmayan olguların oranı, akrabalık anamnezi olmayan olguların oranına göre yüksek olduğu istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 7: Pozitif ve negatif akrabalık oranlarının karşılaştırılması

Olgular	Pozitif akrabalık	Negatif akrabalık	P değeri
Olgular (n=39)	%23.07 (n=9)	%76.93 (n=30)	$<0,01$

Olguların ortalama ve standart sapma SCORAD indekslerine ait tanıttıcı istatistikler Tablo 8'de verilmiştir. Olgularımızın ortalama ve standart sapma SCORAD indeksi 31.86 ± 10.97 olarak saptanmıştır.

Tablo 8: Olguların ortalama ve standart sapma SCORAD indekslerine ait tanıtıcı istatistikler

Olgular	N	Ortalama±Standart sapma SCORAD indeksi	En küçük değer	En büyük değer
Olgular	39	31.86±10.97	15.40	78.60

Probiyotik grubu olguların, tedavi öncesi ve sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indekslerine ait tanıtıcı istatistikler Tablo 9-A’da verilmiştir. Probiyotik grubu olguların tedavi öncesi SCORAD indeksi 15.4-78.6 arasında değişmekte olup, %70’inde orta, %30’unda şiddetli form olarak saptanmıştır. Tedavi öncesi ortalama ve standart sapma SCORAD indeksi 35.45±13.36, tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksi 12.43±7.23 olarak saptanmıştır. Yapılan eşleştirilmiş t-testi (paired two sample t-tests) sonucunda, tedavi öncesi ortalama ve standart sapma SCORAD indeksinin, tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksine göre yüksek olması istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 9 A: Probiyotik grubu olguların, tedavi öncesi ve sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indekslerine ait tanıtıcı istatistikler

Tedavi	N	Ortalama±Standart sapma SCORAD indeksi	En küçük değer	En büyük değer
Tedavi öncesi	20	35.45±13.36	15.40	78.60
Tedavi sonrası	20	12.43±7.23	4.50	36.60

Plasebo grubu olguların tedavi öncesi ve sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indekslerine ait tanıtıcı istatistikler Tablo 9-B’de verilmiştir. Plasebo grubu olguların tedavi öncesi SCORAD indeksi 19.2-40 arasında değişmekte olup, %94.7’sinde orta, %5.3’ünde şiddetli form olarak saptanmıştır. Tedavi öncesi ortalama ve standart

sapma SCORAD indeksi 28.08 ± 6.01 , tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksi 15.31 ± 5.09 olarak saptanmıştır. Eşleştirilmiş t-testi sonucunda, tedavi öncesi ortalama ve standart sapma SCORAD indeksi, tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksine göre yüksek olması istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p > 0.05$).

Tablo 9 B: Plasebo grubu olguların tedavi öncesi ve sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indekslerine ait tanıtıcı istatistikler

SCORAD indeksi	N	Ortalama $\pm$ Standart sapma	En küçük değer	En büyük değer
Tedavi öncesi	19	28.08 ± 6.01	19.20	40.00
Tedavi sonrası	19	15.31 ± 5.09	5.30	22.20

Tablo 10’da verilere göre, olguların %74.35’inde deri prick testi pozitif, %25.65’inde negatif olarak saptanmıştır. Oran testi sonucunda, pozitif deri prick testi oranının, negatif deri prick testi oranına göre yüksekliği istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 10: Pozitif ve negatif deri prick testi saptanan olguların oranlarının karşılaştırılması

Olgular	Pozitif deri prick testi	Negatif deri prick testi	P değeri
Olgular (n=39)	%74.35(n=29)	%25.65(n=10)	$<0,01$

Tablo 11’de verilere göre, probiyotik grubu olgularının tedavi öncesi %80’inde deri prick testi pozitif, %20’sinde negatif olarak saptanmıştır. Tedavi sonrasında pozitif deri prick testi olan olguların %25’inde negatifleştiği gözlenmiştir. Plasebo grubu olguların

tedavi öncesi %68.42’inde deri prick testi pozitif, %31.58’sinde negatif olarak saptanmıştır. Tedavi sonrasında pozitif deri prick testi olan olguların %7.69’unda negatifleştiği saptanmıştır. Oran testine göre, probiyotik grubun tedavi öncesi ve sonrası pozitif deri prick testi saptanan olgularının oranı, negatif deri prick testi saptanan olguların oranına göre yüksek değeri, yalnızca tedavi öncesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Plasebo grubunun tedavi öncesi ve sonrası pozitif deri prick testi saptanan olguların oranının, negatif deri prick testi saptanan olguların oranından yüksekliği ise istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$). Probiyotik grubunun tedavi öncesi ve sonrası pozitif deri prick testi saptanan olguların oranının, plasebo grubuna göre yüksek olup bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.01$).

Tablo 11: Pozitif ve negatif deri prick testi saptanan olguların, tedavi öncesi ve sonrası oranlarının karşılaştırılması

Gruplar	Pozitif deri prick testi	Negatif deri prick testi	P değeri
Probiyotik grubu (tedavi öncesi) (n=20)	%80(n=16)	%20(n=4)	<0,01
Probiyotik grubu (tedavi sonrası) (n=20)	%60(n=12)	%40(n=8)	>0,05
Plasebo grubu (tedavi öncesi) (n=19)	%68.42(n=13)	%31.58(n=6)	>0,05
Plasebo grubu (tedavi sonrası) (n=19)	%63.15(n=12)	36.85(n=7)	>0,05

Tablo 12’de verilere göre, deri prick testinde pozitif olan alerjenler; cow milk alerjeni %28.20, egg white alerjeni %23.07, polen III ve V alerjeni %17.94, canis ve quercus robur alerjenleri %15.38, dermatophagoides mix, artemisia vulgaris, polen V, populus nigra ve feathers mix alerjenleri %12.82, secale cereale alerjeni %10.25, egg yolk ve chicken alerjenleri %7.69, alternaria alternata, cacao ve peach alerjenleri %5.12,

parietaria judaıca ve olea europea alerjenleri %2.56 oranlarda pozitif olarak saptanmıştır. Oran testine göre, olguların her bir alerjen için yapılan deri prick testi pozitiflik oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 12: Olguların deri prick testine göre alerjenlerin pozitiflik oranları

Alerjenler	Olgular (n=39)	P değeri
Peach	%5.12 (n=2)	<0,01
Parietaria judaıca	%2.56 (n=1)	<0,01
Chicken	%7.69 (n=3)	<0,01
Dermatophagoides mix	%12.82 (n=5)	<0,01
Canis	%15.38 (n=6)	<0,01
Olea europea	%2.56 (n=1)	<0,01
Artemisia vulgaris	%12.82 (n=5)	<0,01
Egg white	%23.07 (n=9)	<0,01
Populus nigra	%12.82 (n=5)	<0,01
Alternaria alternata	%5.12 (n=2)	<0,01
Egg yolk	%7.69 (n=3)	<0,01
Quercus robur	%15.38 (n=6)	<0,01
Secale cereale	%10.25 (n=4)	<0,01
Cow milk	%28.20 (n=11)	<0,01
Polen V	%12.82 (n=5)	<0,01
PolensIII	%17.94 (n=7)	<0,01
Cacao	%5.12 (n=2)	<0,01
Feathers mix	%12.82 (n=5)	<0,01

Tablo 13’de verilere göre, probiyotik grubunda tedavi öncesi peach alerjeni negatif olarak saptanmıştır. Tedavi ncesi pozitif olan chicken, parietaria judaıca ve olea europea alerjenlerinin tedavi sonrası negatif olduğu saptanmıştır. Tedavi ncesi pozitif iken tedavi sonrası canis, artemisia vulgaris, egg yolk, quercus robur, secale cereale, polen III ve polen

V alerjenlerinde %50, egg white ve cow milk alerjenlerinde %42.85 ve dermatophagoides mix ile populus nigra alerjenlerinde %33 oranlarında azalma saptanmıştır. Alternaria alternata, cacao ve feathers mix alerjenlerinde ise tedavi öncesi ve sonrası değişiklik olmamıştır. Oran testine göre, tedavi öncesi deri prick testinde pozitif olan her bir alerjinin pozitiflik oranı ile tedavi sonrası pozitiflik oranı arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 13’de verilere göre, plasebo grubunda tedavi öncesi parietaria judaica ve olea europea alerjenleri negatif olarak saptanmıştır. Tedavi öncesi pozitif olan alerjenlerin hiçbirisinde tedavi sonrasında negatifleşme gözlenmemiştir. Tedavi öncesi pozitif iken tedavi sonrasında egg white alerjeni %50, polen III, polen V ve feathers mix alerjenleri %33.3, quercus robur alerjeni %25 ve cow milk alerjeni %25 oranlarında azalma göstermiştir. Peach, dermatophagoides mix, canis, artemisia vulgaris, populus nigra, egg yolk, secale cereale, parietaria judaica, alternaria alternata ve cacao alerjenlerinde tedavi öncesi ve sonrası değişiklik olmamıştır. Oran testine göre, hem probiyotik hemde plasebo grubunda tedavi öncesi pozitif olan her bir alerjinin pozitiflik oranı ile tedavi sonrası pozitiflik oranları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 13: Probiyotik ve plasebo grubu olguların tedavi öncesi ve sonrasına göre alerjenlerin pozitiflik oranlarının karşılaştırılması

Alerjenler	Probiyotik grubu (n=20)		P değeri	Plasebo grubu (n=19)		P değeri
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Peach	-	-		%10.5 (n=2)	%10.5 (n=2)	>0.05
Parietaria judaica	%5 (n=1)	-	>0.05	-	-	>0.05
Chicken	%5 (n=1)	-	>0.05	%10.5 (n=2)	%10.5 (n=2)	>0.05
Dermatophagoides mix	%15 (n=3)	%10 (n=2)	>0.05	%10.5 (n=2)	%10.5 (n=2)	>0.05
Canis	%20 (n=4)	%10 (n=2)	>0.05	%10.5 (n=2)	%10.5 (n=2)	>0.05
Olea europea	%5 (n=1)	-	>0.05	-	-	>0.05
Artemisia vulgaris	%10 (n=2)	%5 (n=1)	>0.05	%15.7 (n=3)	%15.7 (n=3)	>0.05
Egg white	%35 (n=7)	%20 (n=4)	>0.05	%10.5 (n=2)	%10.5 (n=2)	>0.05
Populus nigra	%15 (n=3)	%10 (n=2)	>0.05	%10.5 (n=2)	%10.5 (n=2)	>0.05
Alternaria alternata	%5 (n=1)	%5 (n=1)	>0.05	%5.26 (n=1)	%5.26 (n=1)	>0.05
Egg yolk	%10 (n=2)	%5 (n=1)	>0.05	%5.26 (n=1)	%5.26 (n=1)	>0.05
Quercus robur	%10 (n=2)	%5 (n=1)	>0.05	%21.05(n=4)	%15.7 (n=3)	>0.05

Tablo 13: Probiyotik ve plasebo grubu olguların tedavi öncesi ve sonrasına göre alerjenlerin pozitiflik oranlarının karşılaştırılması (devamı)

Alerjenler	Probiyotik grubu (n=20)		P değeri	Plasebo grubu (n=19)		P değeri
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Polen V	%10 (n=2)	%5 (n=1)	>0.05	%15.7 (n=3)	%10.5 (n=2)	>0.05
PolensIII	%20 (n=4)	%10 (n=2)	>0.05	%15.7 (n=3)	%10.5 (n=2)	>0.05
Cacao	%5 (n=1)	%5 (n=1)	>0.05	%5.26 (n=1)	%5.26 (n=1)	>0.05
Secale cereale	%10 (n=2)	%5 (n=1)	>0.05	%10.5 (n=3)	%10.5 (n=2)	>0.05
Feathers mix	%10 (n=2)	%10 (n=2)	>0.05	%15.7 (n=3)	%10.5 (n=2)	>0.05
Cow milk	%35 (n=7)	%20 (n=4)	>0.05	%21.05(n=4)	%15.7 (n=3)	>0.05

Probiyotik grubu olgularının tedavi öncesi ve sonrası serum IL-2-4-5-6-10, TNF- α , IFN- γ ve ECP düzeylerine ait tanıtıcı istatistikler tablo 14-A’da verilmiştir. Probiyotik grubu olguların tedavi öncesi serum IL-2 düzeyi 42.21 $\pm$ 20.77 pg/ml, IL-4 düzeyi 31.34 $\pm$ 27.96 pg/ml, IL-5 düzeyi 53.60 $\pm$ 54.90 pg/ml, IL-6 düzeyi 21.40 $\pm$ 64.90 pg/ml, IL-10 düzeyi 18.21 $\pm$ 10.41 pg/ml, TNF- α düzeyi 32.90 $\pm$ 24.06 pg/ml, IFN- γ düzeyi 16.52 $\pm$ 15.37 pg/ml ve ECP düzeyi 20.42 $\pm$ 20.29 ng/dl olarak saptanmıştır. Tedavi sonrası serum IL-2 düzeyi 29.83 $\pm$ 14.05 pg/ml, IL-4 düzeyi 19.51 $\pm$ 17.75 pg/ml, IL-5 düzeyi 28.47 $\pm$ 29.90 pg/ml, IL-6 düzeyi 4.00 $\pm$ 5.18 pg/ml, IL-10 düzeyi 14.30 $\pm$ 9.54 pg/ml, TNF- α düzeyi

22.95±22.58 pg/ml, IFN- γ düzeyi 13.95±9.48 pg/ml ve ECP düzeyi 19.72±21.11 ng/dl olarak saptanmıştır. Eşleştirilmiş t-testi sonucunda, IL-2-4-5-10, TNF- α , IFN- γ ve ECP serum düzeylerinin tedavi öncesi ile tedavi sonrası düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$).

Plasebo grubu olgularının tedavi öncesi ve sonrası serum IL-2-4-5-6-10, TNF- α , IFN- γ ve ECP düzeylerine ait tanıtıcı istatistikler tablo 14-B’de verilmiştir. Plasebo grubu olguların tedavi öncesi serum IL-2 düzeyi 32.251±15.59 pg/ml, IL-4 düzeyi 25.12±15.16 pg/ml, IL-5 düzeyi 35.97±28.57 pg/ml, IL-6 düzeyi 5.26±4.99 pg/ml, IL-10 düzeyi 17.15±8.51 pg/ml, TNF- α düzeyi 29.55±19.06 pg/ml, IFN- γ düzeyi 15.40±16.20 pg/ml ve ECP düzeyi 18.24±20.22 ng/dl olarak saptanmıştır. Tedavi sonrası serum IL-2 düzeyi 28.46±21.36 pg/ml, IL-4 düzeyi 22.18±16.37 pg/ml, IL-5 düzeyi 30.53±27.25 pg/ml, IL-6 düzeyi 6.56±11.61 pg/ml, IL-10 düzeyi 18.02±10.95 pg/ml, TNF- α düzeyi 22.81±22.26 pg/ml, IFN- γ düzeyi 27.45±28.53 pg/ml ve ECP düzeyi 21.87±21.45 ng/dl olarak saptanmıştır. Eşleştirilmiş t-testi sonucunda, tedavi öncesi IL-2-4-5-10, TNF- α , IFN- γ ve ECP serum düzeyleri ile tedavi sonrası düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0.05$).

Tablo 14-A: Probiyotik grubu olgularının tedavi öncesi ve sonrası serum IL-2-4-5-6-10, TNF- α , IFN- γ ve ECP düzeylerine ait tanıttıcı istatistikler

IL	Tedavi	N	Ortalama$\pm$Standart sapma	En küçük	En büyük
IL-2 (pg/ml)	Tedavi öncesi	20	42.21 $\pm$ 20.77	0.37	83.40
	Tedavi sonrası	20	29.83 $\pm$ 14.05	0.37	51.50
IL-4 (pg/ml)	Tedavi öncesi	20	31.34 $\pm$ 27.96	0.00	122.00
	Tedavi sonrası	20	19.51 $\pm$ 17.75	0.00	51.80
IL-5 (pg/ml)	Tedavi öncesi	20	53.60 $\pm$ 54.90	1.40	244.00
	Tedavi sonrası	20	28.47 $\pm$ 29.90	0.64	101.00
IL-6 (pg/ml)	Tedavi öncesi	20	21.40 $\pm$ 64.90	0.00	294.00
	Tedavi sonrası	20	4.00 $\pm$ 5.18	0.00	18.80
IL-10 (pg/ml)	Tedavi öncesi	20	18.21 $\pm$ 10.41	5.13	42.40
	Tedavi sonrası	20	14.30 $\pm$ 9.54	4.31	31.90
TNF-α (pg/ml)	Tedavi öncesi	20	32.90 $\pm$ 24.06	0.96	72.10
	Tedavi sonrası	20	22.95 $\pm$ 22.58	0.00	63.20
IFN- γ (pg/ml)	Tedavi öncesi	20	16.52 $\pm$ 15.37	1.95	59.10
	Tedavi sonrası	20	13.95 $\pm$ 9.48	1.95	25.90
ECP (ng/ml)	Tedavi öncesi	20	20.42 $\pm$ 20.29	0.11	68.50
	Tedavi sonrası	20	19.72 $\pm$ 21.11	0.81	82.90

Tablo 14-B: Plasebo grubu olgularının tedavi öncesi ve sonrası serum IL-2-4-5-6-10,

TNF- α , IFN- γ ve ECP düzeylerine ait tanıttıcı istatistikler

IL	Tedavi	N	Ortalama$\pm$Standart sapma	En küçük	En büyük
IL -2 (pg/ml)	Tedavi öncesi	19	32.251$\pm$15.59	2.00	51.80
	Tedavi sonrası	19	28.46$\pm$21.36	2.23	61.40
IL -4 (pg/ml)	Tedavi öncesi	19	25.12$\pm$15.16	0.56	42.60
	Tedavi sonrası	19	22.18$\pm$16.37	0.00	56.00
IL -5 (pg/ml)	Tedavi öncesi	19	35.97$\pm$28.57	0.32	76.30
	Tedavi sonrası	19	30.53$\pm$27.25	2.24	81.30
IL -6 (pg/ml)	Tedavi öncesi	19	5.26$\pm$4.99	0.00	17.20
	Tedavi sonrası	19	6.56$\pm$11.61	0.00	50.30
IL -10 (pg/ml)	Tedavi öncesi	19	17.15$\pm$8.51	3.80	31.70
	Tedavi sonrası	19	18.02$\pm$10.95	4.62	39.60
TNF- α (pg/ml)	Tedavi öncesi	19	29.55$\pm$19.06	0.00	62.50
	Tedavi sonrası	19	22.81$\pm$22.26	0.00	59.80
IFN- γ (pg/ml)	Tedavi öncesi	19	15.40$\pm$16.20	0.00	57.00
	Tedavi sonrası	19	27.45$\pm$28.53	1.17	97.20
ECP (ng/ml)	Tedavi öncesi	19	18.24$\pm$20.22	0.10	86.00
	Tedavi sonrası	19	21.87$\pm$21.45	2.00	79.30

Tablo 15’deki verilere göre, olguların %89.74’ünde serum IgE düzeyleri yüksek, %10.26’sında serum IgE düzeyleri düşük olarak saptanmıştır. Oran testine göre, yüksek serum IgE düzeyinin, düşük serum IgE düzeyine göre fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 15: Olguların serum IgE oranlarının karşılaştırılması

Olgular	IgE yüksekliği	IgE düşüklüğü	P değeri
Olgular (n=39)	%89.74 (n=35)	%10.26(n=4)	<0.01

Probiyotik ve plasebo grubu olgularında tedavi öncesi ve sonrası total IgE oranlarına ait tanıtıcı istatistikler Tablo 16’da verilmiştir. Probiyotik grubu olguları tedavi öncesi ortalama serum total IgE düzeyi 427 ± 500 IU/ml, tedavi sonrası serum total IgE düzeyi 281.9 ± 405.3 IU/ml olarak saptanmıştır. Plasebo grubu olgularının tedavi öncesi ortalama serum total IgE düzeyi 373 ± 298 IU/ml, tedavi sonrası serum total IgE düzeyi 347.7 ± 271.3 IU/ml olarak saptanmıştır. Hem probiyotik hem de plasebo grubunda tedavi öncesi ortalama serum total IgE düzeyinin, tedavi sonrası serum total IgE düzeyine göre yüksekliği istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 16: Probiyotik ve plasebo grubu olgularının tedavi öncesi ve sonrası total IgE oranlarına ait tanıtıcı istatistikler

Gruplar	Tedavi	N	Ortalama±Standart sapma	Median değeri	En küçük değeri	En büyük değeri
Probiyotik (IU/ml)	Tedavi öncesi	20	427±500	220	12	2000
	Tedavi sonrası	20	281.9±405.3	188	5	1926
Plasebo (IU/ml)	Tedavi öncesi	19	373±298	231	9	2000
	Tedavi sonrası	19	347.7±271.3	225	51	1017

Probiyotik grubunda alerjik ve nonalerjik olguların, tedavi öncesi ve sonrası ortalama SCORAD indeksi oranlarına ait tanıtıcı istatistikler tablo 17-A’da verilmiştir. Probiyotik grubunda alerjik grup (serum IgE yüksekliği ve en az bir pozitif deri prick testi) tedavi öncesi ortalama ve standart sapma SCORAD indeksi 30.39 ± 8.77 , tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksi 12.71 ± 7.90 olarak saptanmıştır. Nonalerjik olguların tedavi öncesi ortalama ve standart sapma SCORAD indeksi 48.80 ± 16.78 , tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksi 11.60 ± 5.36 olarak saptanmıştır. Eşleştirilmiş t-testi sonucunda, hem alerjik hem de nonalerjik olguların tedavi öncesi ortalama ve standart sapma SCORAD indeksinin, tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksine göre yüksek olduğu; alerjik grup için istatistiksel olarak önemli ($p < 0.01$), nonalerjik grup için ise önemsiz olduğu bulunmuştur ($p > 0.05$).

Tablo 17 A: Probiyotik grubunda alerjik ve nonalerjik olguların, tedavi öncesi ve sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksine ait tanıtıcı istatistikler

Gruplar	SCORAD indeksi	N	Ortalama±Standart sapma	En küçük	En büyük
Alerjik	Tedavi öncesi	15	30.39±8.77	15.40	50.40
	Tedavi sonrası	15	12.71±7.90	4.50	36.60
Nonalerjik	Tedavi öncesi	5	48.80±16.78	39.00	78.60
	Tedavi sonrası	5	11.60±5.36	6.30	18.60

Plasebo grubunda alerjik ve nonalerjik olguların, tedavi öncesi ve sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksine ait tanıtıcı istatistikler tablo 17 B’de verilmiştir. Plasebo grubunda alerjik grup tedavi öncesi ortalama ve standart sapma SCORAD indeksi 27.99±6.90, tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksi 14.45±5.91 olarak saptanmıştır. Nonalerjik olguların tedavi öncesi ortalama ve standart sapma SCORAD indeksi 28.24±4.58, tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksi 16.79±3.09 olarak saptanmıştır. Eşleştirilmiş t-testi sonucunda, hem alerjik hem de nonalerjik olguların tedavi öncesi ortalama ve standart sapma SCORAD indeksi, tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksine göre yüksek saptanması istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 17 B: Plsaebo grubunda alerjik ve nonalerjik olguların tedavi öncesi ve sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksine ait tanıtıcı istatistikler

Gruplar	SCORAD indeksi	N	Ortalama±Standart sapma	En küçük	En büyük
Alerjik grup	Tedavi öncesi SCORAD indeksi	12	27.99±6.90	19.20	40.00
	Tedavi sonrası SCORAD indeksi	12	14.45±5.91	5.30	22.20
Nonalerjik grup	Tedavi öncesi SCORAD indeksi	7	28.24±4.58	21.50	33.70
	Tedavi sonrası SCORAD indeksi	7	16.79±3.09	11.40	20.40

Tablo 18’deki verilere göre, olguların %17.94’ünde egg white alerjisi, %7.69’unda milk alerjisi, %15.38’sinde pitriyosporum orbikulare ve %7.69’unda dermatophagoides farinea alerjisine karşı serum spesifik IgE antikorları saptanmıştır. Oran testi sonucunda, tüm alerjenlerin oranları istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 18: Olguların pozitif spesifik IgE oranları

Alerjenler	Olgular (n=39)	P değeri
Egg white	7 (%17.94)	<0.01
Milk	3 (%7.69)	<0.01
P.orbicale	6 (%15.38)	<0.01
D. farinae	3 (%7.69)	<0.01

Tablo 19’deki verilere göre, probiyotik grubu olguların serumunda spesifik IgE antikorları tedavi öncesi egg white alerjisi için %20’sinde, milk alerjisi için %10’nunda, pitriyosporum orbikulare alerjisi için %15’inde ve dermatophagoides farinea alerjisi için

%10'nunda pozitif olarak saptanmıştır. Tedavi sonrası ise egg white alerjeni için %15'inde, milk alerjeni için %5'inde, pitriyosporum orbikulare alerjeni için %20'sinde ve dermatophagoides farinea alerjeni için %15'inde söz konusu alerjenlere karşı spesifik IgE antikorları pozitif olarak saptanmıştır. Oran testine göre, tedavi öncesi her bir alerjen için oluşan spesifik IgE antikorların pozitiflik oranları ile tedavi sonrası oluşan spesifik IgE antikorların pozitiflik oranları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

Plasebo grubu olgularının serumlarında tedavi öncesi egg white alerjeni için %15.78'sinde, milk alerjeni için %5.26'sında, pitriyosporum orbikulare alerjeni için %15.78'sinde ve dermatophagoides farinea alerjeni için %5.26'sında söz konusu alerjenlere karşı spesifik IgE antikorları pozitif olarak saptanmıştır. Tedavi sonrası egg white alerjeni için %10.52'sinde, milk alerjeni için %15.78'sinde, pitriyosporum orbikulare alerjeni için %21.05'inde söz konusu alerjenlere karşı spesifik IgE antikorları pozitif olarak saptanmıştır. Tedavi sonrası olguların hiçbirinin serumunda dermatophagoides farinea alerjenine karşı spesifik IgE antikorları saptanmamıştır. Oran testine göre, tedavi öncesi her bir alerjen için oluşan spesifik IgE antikorların pozitiflik oranları ile tedavi sonrası oluşan spesifik IgE antikorların pozitiflik oranları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 19: Probiyotik ve plasebo olgularının tedavi öncesi ve sonrası serum spesifik IgE oranlarının karşılaştırılması

Alerjenler	Probiyotik grubu (n=20)		P değeri	Plasebo grubun (n=19)		P değeri
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Egg white	%20 (n=4)	%15 (n=3)	>0.05	%15.78 (n=3)	%10.52 (n=2)	>0.05
Milk	%10 (n=2)	%5 (n=1)	>0.05	%5.26 (n=1)	%15.78 (n=3)	>0.05
P.orbikulare	%15 (n=3)	%20 (n=4)	>0.05	%15.78 (n=3)	%21.05 (n=4)	>0.05
D. farinae	%10 (n=2)	%15 (n=3)	>0.05	%5.26 (n=1)	-	>0.05

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

AD çoğunlukla infant ve erken çocukluk döneminde başlayan, genetik faktörlerin eşlik ettiği, çeşitli alerjenlerle tetiklenebilen, tekrarlayan, kronik, inflamatuvar bir cilt hastalığıdır (Kristal ve Klein 2000). AD hastalarının %45'inde yaşamın ilk 6 ayında, %60'ında 1 yaşına kadar ve %85'inde ise 5 yaşına kadar klinik bulgular meydana gelmekte ve erkeklerde iki kat daha fazla görülmektedir (Illi ve ark., 2004). Çalışmamızda erkek olgular kız olgulardan yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. ($p>0.05$). Olgularımızın hastalığın başlama yaşları literatür bilgileriyle benzerlik göstermektedir.

Ebeveynlerin birinde AD mevcut ise çocuklarının %56'sında, ebeveynlerin ikisinde AD mevcut ise çocuklarının %81'inde AD görülmektedir (Van Leent ve ark., 2003). Hastaların %60-70'inde pozitif ailesel atopi anamnezi bulunmaktadır (Öztürkcan S ve ark., 2005). Çalışmamızda olgularımızın %84.61'inde pozitif atopi anamnezi bulunmuştur. Pozitif atopi anamnezi veren olguların oranı, negatif atopi anamnezi veren olguların oranına göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Olgularımızın %23.07'sinde pozitif akrabalık anamnezi bulunmuştur. Negatif akrabalık anamnezi veren olguların oranı, pozitif akrabalık anamnezi veren olguların oranına göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Bir çalışmada, 8 hafta boyunca AD'li hastalara *L paracasei* Lpc-37, *L acidophilus* 74-2 ve *B animalis subsp. lactis* DGCC420 (*B.lactis* 420) suşları verilerek tedavi öncesi ve sonrası SCORAD indeksleri değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası SCORAD indeksi, probiyotik grubunda %15.5, kontrol grubunda ise %8 oranında azalmıştır (Roessler ve ark., 2007). Weston S. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 8 hafta boyunca *L fermentum* verilen grubun tedavi sonrası SCORAD indeksinde, plasebo grubunun tedavi sonrası SCORAD indeksine göre belirgin düşme kaydetmişlerdir (Weston ve ark., 2005). Başka bir çalışmada 3 ay boyunca Laktobasillus suşları verilen AD'li hastaların tedavi sonrası SCORAD indeksindeki azalmanın, plasebo grubuna göre farklı olmadığı görülmüştür (Brouwe ve ark., 2006). Grüber ve ark. yaptıkları plasebo kontrollü bir çalışmada 12 hafta boyunca laktobasillus verilen grubun SCORAD indeksinde, plasebo grubunun tedavi sonrası SCORAD indeksine göre istatistiksel olarak farklılık saptamamışlardır (Grüber ve ark., 2007). Bizim çalışmamızda olguların ortalama ve standart sapma SCORAD indeksi 31.86 ± 10.97 olarak saptanmıştır. Probiyotik grubunda tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksindeki azalma ($p < 0.05$), plasebo grubunun tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksindeki azalmaya göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p > 0.05$). Probiyotiklerin SCORAD indeksi üzerindeki etkileri, AD'e neden olan potansiyel alerjen yapılarını modifiye edip ve immünojenitelerini azaltmaları sonucu olabilir.

Kıymet ve ark yaptıkları çalışmada 36 AD'li hastanın %50'sinde deri prick testinde bir veya birkaç alerjene karşı pozitiflik saptamışlardır (Kıymet ve ark., 2007). Jimenez ve

ark yaptıkları çalışmada ise 76 AD'li çocuk hastanın %82.9'unda pozitif deri prick testi saptamışlar ve hastaların %90.4'ünde atopi anamnezi tespit etmişler (Jiménez ve ark., 1999). Adnan ve ark.'nın yaptıkları çalışmada alerjik hastalık öyküsü (astma, alerjik rinit ve AD) olan 421 çocuğun, deri prick testinde %61.3'ünde dermatophagoides alerjeni pozitif olarak bulunmuştur (Adnan ve ark., 2003). Çalışmamızda %74.35 oranında deri prick testi pozitif olarak saptanmıştır. Pozitif deri prick testi oranı, negatif deri prick testine göre yüksek olarak saptanmıştır ($p<0.05$). Probiyotik grubu olgularında tedavi öncesi %80 oranında deri prick testi pozitif, tedavi sonrası %60 oranında deri prick testi pozitif olarak saptanmıştır. Plasebo grubu olgularında tedavi öncesi %68.42 oranında deri prick testi pozitif, tedavi sonrası %63.15 oranında deri prick testi pozitif olarak saptanmıştır. Probiyotik grubunun tedavi sonrası deri prick testindeki pozitiflik oranındaki azalma, plasebo grubunun tedavi sonrası deri prick testi pozitiflik oranındaki azalmaya göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. ($p<0.05$)

Matila ve ark. yaptıkları çalışmada 172 AD'li hastanın deri prick testinde hastaların %32.6'sında inek sütü alerjisini pozitif olarak değerlendirmişlerdir (Mattilla ve ark., 2003). Çalışmamızda cow milk alerjeni %28.20, egg white alerjeni %23.07, polen III alerjeni %17.94, canis ve quercus robur alerjenleri %15.38, dermatophagoides mix, artemisia vulgaris, polen V, populus nigra ve feathers mix alerjenleri %12.82, secale cereale alerjeni %10.25, egg yolk ve chicken alerjenleri %7.69, alternaria alternata, cacao ve peach alerjenleri %5.12 ve parietaria judaica ile olea europea alerjenleri %2.56 oranlarında pozitif olarak saptanmıştır. Söz konusu alerjenlerin her bir alerjen için yapılan deri prick testi

pozitiflik oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Olgularımızda yapılan deri prick testinde en sık tespit edilen cow milk ve egg white alerjenler günlük hayatta sık tüketilen gıdalar olup ve tespit edilen diğer alerjenler ile birlikte AD'nin tetiklemesinde önemli bir role sahip olabilirler.

Probiyotik grubunda tedavi öncesi pozitif olan canis, artemisia vulgaris, egg yolk, quercus robur, secale cereale, polen III ve polen V alerjenleri %50, egg white ve cow milk alerjenleri %42.85 ve dermatophagoides mix ile populus nigra alerjenleri %33 oranlarında, tedavi sonrası azalma saptadık. Plasebo grubunda tedavi öncesi pozitif olan egg white alerjeni %50, polen III, polen V ve feathers mix alerjenleri %33.3, quercus robur alerjeni %25 ve cow milk alerjeni %25 oranlarında, tedavi sonrası azalma saptadık. Hem probiyotik hem de plasebo grubunda tedavi öncesi deri prick testinde pozitif olan her bir alerjenin pozitiflik oranı ile tedavi sonrası pozitiflik oranları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

Viljanen ve ark. yaptıkları randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada 230 AD'li infant hastaya 4 hafta boyunca laktobasillus GG tedavi verilmiş. Sonuçta laktobasillus GG verilen grup ile plasebo grubu arasında klinik, serum IgE düzeyleri ve deri prick testinde bir farklılık görülememiştir (Viljanen ve ark., 2005). Brauwer ve ark. yaptıkları randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada 3 aylık laktobasillus tedavisinden sonra plasebo grubuna göre SCORAD indeksi, serum IL-4-5, IFN-gama, fekal alfa-1

antitripsin düzeyleri açısında istatistiksel olarak farklılık olmadığını belirtmişlerdir (Brouwer ve ark., 2006).

Probiyotik bakteriler ve DNA'sı TNF- α 'ya bağı NF- κ B (nüklear faktör kappa B) yolağını inhibe eder. Bu inhibisyonun PPAR- γ reseptörü (peroksizom proliferatörünce aktive edilen reseptör-gamma) aracılığı ile olduğu bildirilmiştir. *L. rhamnosus* GG lipopolisakkaritlerin uyardığı makrofajlardan TNF-alfa salınımını inhibe etmektedir. *E. coli* ve laktobasillerin monositik hücre popülasyonundan proinflamatuvar sitokin salınımını baskıladığı, IL-10 yapımını arttırdığı, IFN-gama ekspresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (Young ve ark., 2003). Orta-şiddetteki AD'li hastalara 8 hafta boyunca *L. plantarum*, *L. casei*, *L. rhamnosus* ve *B. lactis* içeren probiyotiklerin verildiği bir çalışmada, tedavi öncesi total IgE seviyeleri yüksek seyredenlerde klinik etkinliğinin yüksek olduğu ancak serum ECP, total IgE, IL-4-10 ve IFN-gama düzeylerinde değişikliğin olmadığı bildirilmiştir (Yim Jun ve ark., 2006). Prescott SL ve ark. tarafından 8 hafta boyunca orta-şiddetli AD hastalarına *L. fermenterum* verilerek tedavi öncesi ve sonrası serum IL-5-6-10-13, IFN-gama ve TNF-alfa düzeylerine bakılmış. Tedavi sonrası ekzemanın şiddetinin azaldığı ve IFN-gama seviyesinin arttığı gözlemlenmiştir (Prescott ve ark 2005). Rosentfeldt ve ark. yaptıkları çalışmada 1-13 yaş arası AD'li hastalara 6 hafta boyunca *L. rhamnosus* 19070- 2 ve *L. reuteri* DSM 122460 bakterileri vermişler ve tedavi sonrası plasebo grubuna oranla SCORAD indeksinde farklılık olmadığını gözlemlemiştir. Bununla birlikte en az bir prick testi pozitifliği ve artmış IgE düzeyleri olan çocukların (alerjik grup)

SCORAD indeksi ve serum ECP düzeylerinin tedavi sonrasına göre azaldığı saptanmıştır. IL-2-4-6 ve IFN-gama düzeylerinde değışiklik olmamıştır (Rosenfeldt ve ark., 2003).

Çalışmamızda probiyotik grubunda tedavi sonrası serum IL-2-4-5-6-10, TNF-alfa, IFN-gama ve ECP düzeyleri, tedavi öncesi serum düzeylerinden düşük olarak saptanmıştır ($p>0.05$). Plasebo grubunda da tedavi sonrası serum IL-2-4-5, TNF-alfa düzeyleri, tedavi öncesi düzeylerinden düşük; serum IL-6, IL-10, IFN-gama ve ECP düzeyleri ise tedavi öncesi düzeylerinden yüksek olarak saptanmıştır ($p>0.05$).

İnfantil ve çocukluk dönemi AD’de besin alerjisi önemli rol oynamaktadır. AD’li infant ve çocukların %40-50’sinde besin alerjisi varlığı saptanmıştır. Klinik çalışmalardan elde edilen veriler, AD’in ağırlık derecesi ile başta inek sütü ve yumurta olmak üzere belirli besinlere karşı duyarlanma oranı arasında belirgin bir bağlantı olduğunu ortaya koymaktadır (Taşkapan O., 2006). Arıcan ve ark. yaptıkları çalışmada 30 AD hastasının tümünde total IgE’yi yüksek bulurken, %40’ında da en az bir gıdaya karşı spesifik IgE pozitifliğini saptamışlardır. Hastaların %53.33’ünde de en az bir gıdaya karşı deri prick testi pozitifliği bulmuşlardır (Arıcan Ö ve ark., 2002). AD düşünülen 527 çocuk hastanın %12.3’ünde inek sütü ve %10.6’sında yumurta akına karşı spesifik IgE pozitifliği saptanmıştır (Us T ve ark., 2000). Johanson C. ve ark. yaptıkları bir çalışmada AD’li hastaların %55’inde *M. sympodialis* spesifik IgE tespit etmişlerdir (Johansson, 2003).

Olgularımızın %89.74'ünde serum IgE düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır. Yüksek serum IgE düzeyleri, düşük serum IgE düzeylerine göre fazla olarak bulunmuştur ($p<0.05$). Hem probiyotik hem de plasebo grubunda tedavi sonrası serum IgE düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır ($p>0.05$). Probiyotik grubunda tedavi sonrası serum IgE düzeylerindeki azalma oranı, plasebo grubu tedavi sonrası serum IgE düzeylerindeki azalma oranına göre yüksek olarak saptanmıştır ($p<0.05$).

Probiyotik grubunda alerjik grubun (serum IgE yüksekliği ve en az bir pozitif deri prick testi) tedavi öncesi ortalama ve standart sapma SCORAD indeksi 30.39 ± 8.77 , tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksi 12.71 ± 7.90 olarak saptanmıştır. Nonalerjik grubun tedavi öncesi ortalama ve standart sapma SCORAD indeksi 48.80 ± 16.78 , tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksi 11.60 ± 5.36 olarak saptanmıştır. Alerjik olguların tedavi öncesi ortalama ve standart sapma SCORAD indeksi, tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksine göre yüksek olarak saptanmıştır ($p<0.05$). Nonalerjik olguların tedavi öncesi ortalama ve standart sapma SCORAD indeksi, tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksine göre yüksek olarak saptanmıştır ($p>0.05$).

Plasebo grubunda alerjik grup tedavi öncesi ortalama ve standart sapma SCORAD indeksi 27.99 ± 6.90 , tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksi 14.45 ± 5.91 olarak saptanmıştır. Nonalerjik grupta tedavi öncesi ortalama ve standart sapma SCORAD indeksi 28.24 ± 4.58 , tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD

indeksi 16.79 ± 3.09 olarak saptanmıştır. Hem alerjik hem de nonalerjik olguların tedavi öncesi ortalama ve standart sapma SCORAD indeksi, tedavi sonrasına göre yüksek olarak saptanmıştır ($p < 0.05$).

Olguların %17.94'ünde egg white alerjisi, %7.69'unda milk alerjisi, %15.38'sinde pitriyosporum orbikulare alerjisi ve %7.69'unda dermatophagoides farinea alerjisine karşı serum spesifik IgE antikorları olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$).

Hem probiyotik hem de plasebo grubu olgularının serumlarında egg white, milk, pitriyosporum orbikulare ve dermatophagoides farinea alerjenleri için tedavi öncesi ile tedavi sonrası oluşan spesifik IgE antikorlarının pozitiflik oranları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p > 0.05$).

SONUÇ

Orta- şiddetli derecedeki AD hastalarında yaptığımız çift kör plasebo kontrollü çalışmada, probiyotik verilen grup ile plasebo grubu arasındaki klinik ve antiinflamatuvar etkinliğinin karşılaştırılması değerlendirildi.

Erkek olgularda AD'yi daha sık olarak saptadık. Olguların klinik bulgularının meydana gelme yaşları bakımında, literatür bilgileriyle benzerlik göstermektedir. Olguların

%84.61'inde pozitif atopi anamnezi ($p<0.05$) ve %23.07'sinde pozitif akrabalık anamnezi bulunmuştur.

Probiyotik grubunun tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksindeki azalma ($p<0.05$), plasebo grubunun tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksindeki azalmaya ($p>0.05$) göre yüksek olarak bulunmuştur.

Olgularda %74.35 oranında deri prick testi pozitif olarak saptanmıştır ($p<0.05$). Probiyotik grubun tedavi sonrası deri prick testindeki pozitiflik oranındaki azalma ($p<0.05$), plasebo grubunun tedavi sonrası deri prick testi pozitiflik oranındaki azalmaya ($p>0.05$) göre yüksek olarak bulunmuştur.

Olgularımızda; cow milk alerjeni %28.20, egg white alerjeni %23.07, polen III alerjeni %17.94, canis ve quercus robur alerjenleri %15.38, dermatophagoides mix, artemisia vulgaris, polen V, populus nigra ve feathers mix alerjenleri %12.82, secale cereale alerjeni %10.25, egg yolk ve chicken alerjenleri %7.69, alternaria alternata, cacao ve peach alerjenleri %5.12 ve parietaria judaica ile olea eurapea alerjenleri %2.56 oranlarında pozitif olarak saptanmıştır.

Probiyotik grubunda tedavi öncesi deri prick testinde pozitif olan her bir alerjinin pozitiflik oranı ile tedavi sonrası pozitiflik oranlarında plasebo grubuna göre bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Probiyotik grubunda tedavi öncesi serum IL-2-4-5-6-10, TNF-alfa, IFN-gama ve ECP düzeyleri ve plasebo grubunda tedavi öncesi serum IL-2-4-5, TNF-alfa düzeyleri, tedavi sonrası düzeylerinden yüksek olarak saptanmıştır ($p>0.05$). Plasebo grubunda tedavi öncesi serum IL-6, IL-10, IFN-gama ve ECP düzeyleri ise tedavi sonrası düzeylerinden düşük olarak saptanmıştır ($p>0.05$).

Olguların %89.74'ünde serum IgE düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır ($p<0.05$). Probiyotik grubun tedavi sonrası serum IgE düzeylerindeki azalma oranı ($p>0.05$), plasebo grubunun tedavi sonrası serum IgE düzeylerindeki azalma oranına ($p>0.05$) göre yüksek olarak saptanmıştır.

Probiyotik grubunda hem alerjik hem de nonalerjik olguların tedavi öncesi ortalama ve standart sapma SCORAD indeksinin tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksine göre yüksek olduğu, ancak yalnızca alerjik grup için istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Plasebo grubunda hem alerjik hem de nonalerjik olguların tedavi öncesi ortalama ve standart sapma SCORAD indekslerinin, tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indekslerine göre yüksekliği istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Probiyotik grubun alerjik ve nonalerjik olgularının tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indekslerindeki azalma, plasebo grubunun alerjik ($p<0.05$) ve nonalerjik ($p>0.05$) olgularına göre daha fazla olarak saptanmıştır.

Olguların serumlarının %17.94'ünde egg white alerjisi, %7.69'unda milk alerjisi, %15.38'sinde pitriyosporum orbikulare alerjisi ve %7.69'unda dermatophagoides farinea alerjisine karşı serum spesifik IgE antikorları saptanmıştır ($p<0.05$).

Hem probiyotik hem de plasebo grubu olgularının serumlarında egg white, milk, pitriyosporum orbikulare ve dermatophagoides farinea alerjenlerin için oluşan spesifik IgE antikorların tedavi öncesi pozitiflik oranları ile tedavi sonrası oranları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

AD'de probiyotik ilavesinin plasebo'ya göre klinik ve antiinflatuar etkinliğinin değerlendirilmesini yaptığımız çalışmamızda şu sonuçlara vardık;

- 1- Erkek olgularda AD'nin daha sık olduğu; olguların %84.61'inde atopi anamnezi ve %23.07'sinde akrabalık anamnezi olduğu;
- 2- Probiyotik grubunda tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksindeki azalmanın plasebo grubuna göre daha fazla olduğu;
- 3- Probiyotik grubunda tedavi sonrası deri prick testi pozitiflik oranındaki azalmanın, plasebo grubuna göre daha fazla olduğu;
- 4- Probiyotik grubunda tedavi sonrası serum IL-2-4-5-6-10, TNF-alfa, IFN-gama ve ECP düzeylerinin tümünde düşme olurken plasebo grubunda sadece IL-2-4-5, TNF-alfa düzeylerinde düşmenin olduğu;

- 5- Olgularda serum IgE düzeyleri %89.74 oranında yüksek olup probiyotik grubunda tedavi sonrası serum IgE düzeylerindeki azalmanın, plasebo grubuna göre daha fazla olduğu;
- 6- Probiyotik grubu alerjik olgularının tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksindeki azalmanın nonalerjik olgulara göre yüksek olarak saptandığı, probiyotik grubunda hem alerjik hem de nonalerjik olguların tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksindeki azalmanın, plasebo grubuna göre daha yüksek olduğu;
- 7- Olguların serumlarının %17.94'ünde egg white alerjeni, %15.38'sinde pitriyosporum orbikulare alerjeni ile %7.69'unda milk ve dermatophagoides farinea alerjenlerine karşı serum spesifik IgE antikorları olduğu,
- 8- Probiyotiğin, egg white, milk, pitriyosporum orbikulare ve dermatophagoides farinea alerjenleri için tedavi öncesi tedavi sonrası oluşan spesifik IgE antikorların pozitifliği üzerine etkisinin, plasebo grubuna göre farklı olmadığı saptanmıştır.

Endüstriyelleşmenin artmasıyla AD insidansının artmasından dolayı, AD'in tedavisi için yeni arayışlar içine girilmektedir. Probiyotiklerin AD hastaların hem profilaksisinde hem de aktif tedavisinde mevcut tedaviye ilavesinin etkili olabileceği düşüncesi yapılan çoğu çalışmalarla desteklenmektedir. Bizim çalışmamızda bu yönde yeni katkılar sağlamaktadır. AD'de probiyotiğin etkinliğinin değerlendirilmesi için ileride daha çok hasta ve daha çok sayıda çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Yeşilova Y, Atopik Dermatitli Hastalara Probiyotik İlavesinin Klinik ve Antiinflamatuvar Etkinliğinin Değerlendirilmesi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, VAN, 2009.

Giriş: Probiyotikler içerdiği yeterli sayıda canlı, tanımlanmış mikroorganizma ile konağın mikroflorasını değiştirerek konağa faydalı etkileri olan bakterilerdir. Probiyotikler birçok hastalığın tedavisinde kullanılmakla birlikte dermatoloji alanında alerjik hastalıkların (AD, ürtiker vs) hem profilaksisinde hem de aktif tedavisinde kullanılmaktadır. Probiyotiklerin AD'nin tedavisinde etkili olduğunu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir.

Amaç: AD klinikte sık karşılaşılan ve tekrarlayan kronik bir hastalıktır. Probiyotiklerin AD tedavisindeki etkinliğini değerlendirmek için bu çalışma planlandı. Probiyotik ve kontrol grubunda hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası olguların SCORAD indeksleri çıkarıldı, deri prick testleri yapıldı ve serum IL-2-4-5-6-10, TNF-alfa, IFN-gama, ECP, total ve spesifik IGE düzeylerine bakılarak probiyotiklerin hem klinik hem de antiinflamatuvar etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamızın olguları, SCORAD indeksi değerlerine göre orta-şiddetli derecede, yaşları 1-13 arasında değişen 40 AD hastasından oluşmaktadır. 1 hasta

çalışmaya tamamlayamadı. Olgular iki gruptan oluşmaktadır. Probiyotik grubu 15 erkek ve 5 kız olmak üzere 20 olgu, plasebo grubu 11 kız ve 8 erkek olmak üzere 19 olgudan oluşmaktadır. Probiyotik grubu olgularına klasik tedavi (antihistaminikler, topikal kortikosteroidler ve nemlendiriciler) ile birlikte 8 hafta boyunca 2 milyar 4 cins probiyotik bakterisi (*Bifidobacterium bifidium*, *L. acidophilus*, *L. casei* ve *L. salivarius*), plasebo grubu olgularına ise klasik tedavi ile birlikte kaymağı alınmış süt tozu ve dekstroz verildi. Tedavi öncesi olguların SCORAD indeksleri çıkarıldı, deri prick testleri yapıldı, serum IL-2-4-5-6-10, IFN-gama, TNF-alfa, ECP, total ve spesifik IgE düzeyleri bakıldı. Tedavi öncesi olgulara yapılan bütün işlemler 10 hafta sonra tekrarlandı.

Bulgular: Probiyotik grubunda tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksindeki ve deri prick testi pozitiflik oranındaki azalma, plasebo grubuna göre daha fazla tespit edildi ($p<0.05$). Probiyotik grubunda tedavi sonrası serum IL-2-4-5-6-10, TNF-alfa, IFN-gama ve ECP düzeylerinde düşme olurken, plasebo grubunda IL-2-4-5, TNF-alfa düzeylerinde düşme oldu ($p>0.05$). Probiyotik grubunda tedavi sonrası serum IgE düzeylerindeki azalma, plasebo grubuna göre daha fazla gözlemlendi ($p>0.05$). Probiyotik grubunda hem alerjik hem de nonalerjik olguların tedavi sonrası ortalama ve standart sapma SCORAD indeksindeki azalma, plasebo grubuna göre daha yüksekti. Probiyotik grubu ile plasebo grubu arasında olguların serumlarında egg white, milk, pitriyosporum orbikulare ve dermatophagoides farinea alerjenlerine karşı tedavi öncesi ile tedavi sonrası oluşan spesifik IgE oranları arasında farklılık olmadığı saptandı ($p>0.05$).

Sonuç: Probiyotik verilen grupta SCORAD indeksi, deri prick testi pozitifliği, serum IgE düzeylerini azaltmada etkili olduğu ancak serum IL-2-4-5-6-10, TNF-alfa, IFN-gama, ECP, spesifik IgE düzeylerine etkili olmadığı saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: Probiyotik, atopik dermatit, SCORAD indeksi, prick testi, sitokin, IgE

SUMMARY

Assessment of Clinical and Anti Inflammatory effects of Probiotic Supplementation in Patients with Atopic Dermatitis

Background: Probiotics are bacteria that contain sufficient number of viable and defined microorganisms and has beneficial effects on host by altering hosts microflora. Though probiotics are used in the treatment of many diseases, in the field of dermatology they are used for active treatment and prophylaxis of allergic diseases (AD, urticaria, etc). It has been indicated in several studies that probiotics are effective in the treatment of AD.

Objective: Atopic dermatitis is a chronic recurrent disease frequently encountered in clinical practice. This study was designed to evaluate the efficacy of probiotics in the treatment of AD. We aimed to investigate the clinical and anti inflammatory effects of probiotics and we assessed SCORAD indexes, performed skin prick tests and measured serum levels of IL-2-4-5-6-10, TNF- α , IFN- γ , ECP, total and specific IgE 'in all patients of probiotic and control group both before and after treatment.

Material and Method: Forty patients with AD, between 1-13 years of age, whose SCORAD indexes were moderate-severe were evaluated in this study. One patient didn't complete the study. There were two groups. Probiotic group consisted of 20 cases with 15 males and 5 females and placebo group consisted of 19 cases with 8 males and 11 females.

In Probiotic group together with classic treatment (antihistaminics, topical corticosteroids and emollients) patients received 2 sachets that contains probiotic bacteria (*Bifidobacterium bifidum*, *L. Acidophilus*, *L. Casei* and *L. salivarius*) every day for 8 weeks and in placebo group patients received classic treatment and skimmed milk powder and dextrose. Before treatment SCORAD indexes were assessed, skin prick tests performed and serum levels of IL-2-4-5-6-10, TNF- α , IFN- γ , ECP, total and specific IgE were measured. All same procedures was repeated 10 weeks later.

Results: After treatment in probiotic group the decrease in the mean and standard deviation for SCORAD indexes and ratio of positive skin prick tests was higher then of the placebo group ($P < 0.05$). While there was decrease in the post-treatment serum levels of IL-2-4-5-6-10, TNF- α , IFN- γ , ECP, in the placebo group there was decrease in levels of IL-2-4-5, TNF- α after treatment ($p > 0.05$). Decrease in the post-treatment serum IgE levels in the probiotic group was higher than in the placebo group ($p > 0.05$). After treatment in probiotic group, both in allergic and non-allergic individuals the decrease in the mean and standard deviation for SCORAD indexes was higher then in the placebo group. It was observed that there was no difference in the pre- and post-treatment ratios of serum spesific IgE antibodies for egg white, milk, pityrosporum orbiculare and dermatophagoides between probiotic and placebo groups ($p > 0.05$).

KAYNAKLAR

Roessler A (neeKlein), Friedrich U, Vogelsang H, Bauer A, Kaatz M, Hipler UC, Schmidt I and Jahreis G. The immune system in healthy adults and patients with atopic dermatitis seems to be affected differently by a probiotic intervention. Clinical and Experimental Allergy 2007;38,93–102

Abbas AK, Lichtman AH, Prober JS. Cellular and Molecular Immunology. W.B. Saunders 2. baskı. Philadelphia 1994;136-186

Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and molecular immunology, 5. ed. Saunders 2003: 243-275

Adnan A, Ali B, Yusuf G. Skin Prick Tests Results In The Children From East black Sea Region, Turkey Allerji Astım Dergisi: 2003 / Volume: 5 / No: 2

Agerholm-Larsen L, Bell ML, Grunwald GK and Astrup. The effect of a probiotic milk product on plasma cholesterol: a meta-analysis of short-term intervention studies. European Journal of Clinical Nutrition November 2000, Volume 54, Number 11, Pages 856-860

Aichberger KJ, Mittermann I, Reininger R, et al. Hom s 4, an IgE-reactive autoantigen belonging to a new subfamily of calcium-binding proteins, can induce Th cell type 1-mediated autoreactivity. J Immunol 2005;175:1286-1294

Akdeniz N, Eşrefoğlu M. Atopik dermatitli hastaların serumlarında IL-2, IL-6, TFN- ve IgE tayini. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD. 2000:1-66

Akkaya A, Işıtmangil G. Tip 1 hipersensitivite reaksiyonu. Aktüel Tıp Dergisi 1998;3(7):339-341

Alam NH, Ashraf H: Treatment of infectious diarrhea in children. Pediatr Drugs 2003;5: 151

Altınöz S, Arıkan Z, Ersoy B, Çelik S, Aydoğan A. Allerjik Hastalıkların Tanısında Spesifik IgE Tayinin Önemi. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi.1998 5(2,3)

Arıcan Ö, Ünlüer O, Balaban D, Karaoğlu A, Ersoy L. Besin Allerjisi Sıklığının Kronik Ürtiker, Papüler Ürtiker ve Atopik Dermatitte Deri Prick Testi ve Serum IgE Düzeylerin Araştırılması. Türkiye Klin Dermatol 2002, 12:16-23

Arıcan Ö, Davutoğlu M. Çocukluk Çağı Atopik Dermatitinde Tedavi. Kahramanmaraş Sütçüimam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD. Dermatose. 2005/2;:59-64

Arıkan Ç, Nerin N Bahçeçiler. Atopik dermatit. Allerji Astım Dergisi. Yıl:2001 / Cilt:3 / Sayı:2

Artık S, Ruzicka T. Complementary therapy for atopic eczema and other allergic skin diseases. Dermatol Ther 2003;16:150-163

Bengmark S, Garcia de Lorenzo A, Culebras JM. Use of Pro, Pre and Synbiotics in the ICU-Future Options. Departamento de Cirugia, Universidad de Lund, Suecia. Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario LA Paz, Madrid. Servicio de Cirugia II, Hospital de Leon, Espana. (2001):16(6);239-256

Bernice R Krafchik, MBChB, FRCPC. e.Medicine. Atopic Dermatitis. Article Last Updated: Apr 7, 2006

Bieber T. The pro- and anti-inflammatory properties of human antigen-presenting cells expressing the high affinity receptor for IgE (Fc epsilon RI). Immunobiology 2007;212:499-503

Bost JD. Atopiform dermatitis. Br J Dermatol. 2002;147:426-429

Borish LC and Steinke JW. 2. Cytokines and chemokines. J Allergy Clin Immunol 2003 111:460-475.

Boyd EL. Cutaneous testing for allergy diagnosis: Comparison of methods in common use. Otolaryngol Clin North Am 2003;36:869-877

Boyvat A. Msrlgil Z (editör). Allerjik Hastalklar. 1. Bask. Ankara: Antp A.2004:359-382

Braff MH, Gallo RL. Antimicrobial peptides: an essential component of the skin defensive barrier. Curr Top Microbiol immunol 2006;306:91-110

Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, van der Heide S, Jansen DF, Hoiyer MA, Kauffman HF, Duiverman EJ. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. Clin Exp Allergy. 2006 ;36(7):899-906

Bruijnzeel PL, Rihs S, Betz S. Eosinophilic granulocytes and their significance in allergic diseases. Schweiz Med Wochenschr 1992;122:173-180

Bruzzese E, Volpicelli M, Squaglia M, Tartaglione A Guarino A: Impact of prebiotics on human health, Dig Liver Dis 2006;38 (Suppl 2):283-287

Buckley DA, Baldwin P, Rogers S. The use of azathioprine in severe adult atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 1998;11:137-140

Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H, et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the *Staphylococcus aureus*-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:119-124.

Cardona ID, Cho SH, Leung DY. Role of bacterial superantigens in atopic dermatitis: implications for future therapeutic strategies. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:273-239

Carr WW. Improvements in skin-testing technique. *Allergy and Asthma Proceedings* 2005;27:100-103

Carroll MC, Katzman P et al. Linkage map of the human histocompatibility complex including the tumor necrosis factor genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:8535-8539

Champion RH, Parish WE. Atopic dermatitis. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, *Textbook of dermatology*. 4. edition, Oxford, Blackwell Sci Pub 1986;3:419-434

Cookson W. The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium. *Nat Rev Immunol* 2004;4:978- 988

Correale CE, Walker C, Murphy L, Craig TJ. Atopic dermatitis: A review of diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 1999;60(4):1191-8, 1209-1210

Cremonini F, Canduce F, Di Caro S et al. *Helicobacter pylori* treatment. A role for probiotics? *Dig Dis Sci* 2001;19(2): 144-147

Daniel P.Stites, Abba I. Terr, Tristram G. Parslow, MD, PHD. Medical Immunology. University of California, San Francisco. 1997: 146-168

Demirel YS. Allerjik hastalıklarda tanı yöntemleri. Mısırlıgil Z (editör). Allerjik Hastalıklar. 1. Bask. Ankara: Antp A 2004:83-87

Denburg JA, van Eeden SF. Bone marrow progenitors in inflammation and repair: new vistas in respiratory biology and pathophysiology. Eur Respir J 2006;27: 441-445

Diepgen TL. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. Pediatr Allergy Immunol 2002;13:278-286

Dolen WK. Skin testing techniques. Immunol Allergy Clin North Am 2001;21:273-279

Dotterud LK, Kvammen B, Lund E, Falk ES. Prevalence and some clinical aspects of atopic dermatitis in the community of Sor-Varanger. Acta Derm Venereol (Stockh) 1995;75(1):503

Dustin ML, Springer TA. T-cell receptor cross-linking transiently stimulate adhesiveness through LFA-1. Nature 1989;341:619-634

Ersoy L, Arıcan Ö. İmmünoterapi. Haseki eğitim ve araştırma hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği. 2000

Ewaschuk JB, Dieleman LA: Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel disease, World J Gastroenterol 2006;12(37):5941-5950

Famularo G, Moretti S, Marcellini S, De Simone D: Stimulation of immunity by probiotics. fi Fuller, R.(ed), Probiotics 2: Applications and Practical Aspectsfl 1997

F. Tunal, E B Bafkan Atopik Dermatit Tedavisi. Güncel Pediatri 2004;2:141-145

Forrest S, Dunn K, Elliott K et al. Identifying genes predisposing to atopic eczema. J Allergy Clin Immunol 1999;104:1066-1070

Gilliet M, Soumelis V, Watanabe N, et al. Human dendritic cells activated by TSLP and CD40L induce proallergic cytotoxic T cells. J Exp Med 2003;197:1059-1063.

Gillis S, Williams DE. 1998: Cytokine therapy: lessons learned and future challenges. Current Opinion in Immunology 10,501-503

Gombert M, Dieu-Nosjean MC, Winterberg F, et al. CCL1-CCR8 interactions: an axis mediating the recruitment of T cells and Langerhans-type dendritic cells to sites of atopic skin inflammation. J Immunol 2005;174:5082-5091.

Grewe M, Walther S, Gyufko K, Czech W, Schöpf E, Krutmann J. Analysis of the cytokine pattern expressed in situ in inhalant allergen patch test reactions of atopic dermatitis patients. J Invest Dermatol 1995;105:407-410

Grundmann-Kollmann M, Podda M, Ochsendorf F, Boehncke WH, Kaufmann R, Zollner TM. MycopHenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. Arch Dermatol. 2001;137(7):870-873

Grüber C, Wendt M, Sulser C, Lau S, Kulig M, Wahn U, Werfel T, Niggemann B. Randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus rhamnosus GG as treatment of atopic dermatitis in infancy. Allergy 2007 Nov;62(11):1270-1276

Gülmezoğlu E, Ergüven S, Immünoloji. Hacettepe TaşKitapçılık Ltd. Şti. Ankara. 1994

H BİLGEHAN, Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi. 6. Baskı, Barış Fakülteler Kitabevi, İzmir, 1993

Haagerup A, Bjerke T, Schiøtz PO, et al. Atopic dermatitis — a total genome scan for susceptibility genes. *Acta Derm Venereol* 2004;84:346-352.

Habit TP. Atopic dermatitis. *Clinical Dermatology*, third edition, Mosby A Times Mirror Company; 1996;100-121

Hallstrand TS, Sprenger JD, Agosti JM, Longton GM, Witherspoon RP, Henderson WR Jr. Long-term acquisition of allergen-specific IgE and asthma following allogeneic bone marrow transplantation from allergic donors. *Blood* 2004; 104:3086-3090

Haluk çokuğraş. Allerjik Hastalıklar ve Atopik Dermatit Prevalansı. *Güncel Pediatri - The modern Pediatri*. 2007

Hanifin JM, Tofte SJ. Update on therapy of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(3 Pt 2):123-125

Hansson L, Bäckman A, Ny A, et al epidermal overexpression of stratum corneum chymotryptic enzyme in mice a model for chronic itchy dermatitis. *J Invest Dermatol* 2002;118:444-449.

Harmaneri Y. Atopik dermatitin etyopatogenezi. *Gazi dermatoloji günleri. Türkiye klinikleri*.2004;4 ; 14

Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, Leung DY. Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. J Allergy Clin Immunol 2006;118:178-189.

Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:925-931

Isolauri E: Probiotics for infectious diarrhoea. Gut 2003; 52:436

İçke Y, Başak PY. Atopik dermatitte tedavi yaklaşımları: Sistemik inceleme. T Klin J Allergy- Asthma 2002;4:149-146

Jiménez- CI, Almendarez- FC, Correa- BY, Orozco- MS, et. al Skin prick test in patients with atopic dermatitis. Rev Alerg Asma Immunol Pediatr 1999; 8 (6): 152-159

Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol 2004;113:832-836

Johansson C, Sandström MH, Bartosik J, Särnhult T, Christiansen J, Zargari A, Bäck O, Wahlgren C F, Faergemann J, Scheynius A and Tengvall Linde M. Atopy patch test reactions to *Malassezia* allergens differentiate subgroups of Atopik Dermatitis patients. British Journal of Dermatology. March 2003, 148 (3) , 479–488

Kalliomak M, Salminen S, Arvilommi N et al. Probiotic in primary prevention of atopic disease: a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2001;357(9262);1076-1079

Kaur IP, Chopra K, Saini A: Probiotics: potential pHarmaceutical applications. Eur J PHarmaceutical Sci 2002;15:1

Kerschenlohr K, Darsow U, Burgdorf WH, Ring J, Wollenberg A. Lessons from atopy patch testing in atopic dermatitis. *curr Allergy Asthma Rep* 2004;4:285-289.

Kerschenlohr K, Decard S, Przybilla B, Wollenberg A. Atopy patch test reactions show a rapid influx of inflammatory dendritic epidermal cells in patients with extrinsic atopic dermatitis and patients with intrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:869-874

Kılç TK. Kan hücrelerinin (beyaz seri) gelişimi. Kılç turgay K, ed. *İmmunoloji* 2003, Bursa. Nobel & Güne Tıp Kitabevi 2003: 15-51

Kıymet B, Ulaş G, Ayça CY, Ayşin K, Güliz İ, Bahar T. Atopy And Skin Diseases In Mersin. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2007, 17:105-111

Kim TY, Park HJ, Kim CW. Eosinophil cationic protein (ECP) level and its correlation with eosinophil number or IgE level of peripheral blood in patients with various skin diseases. *J Dermatol Sci* 1997;15:89-94

Koop-Hoolihan L: Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: A review. *Journal of The Am Dietetic Association* 2001;101: 229

Kristal L, Klein PA. Atopic dermatitis in infants and children. An update. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(4);877-895.

Kupper TS, Fuhlbrigge RC. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nat Rev Immunol* 2004;4:211-222

Lammers KM, Vergopoulos A, Babel N et al: Probiotic therapy in the prevention of pouchitis onset: decreased interleukin-1beta, IL-8, and interferon-gamma gene expression, *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(5):447-454

Lange J, Heinzmann A, Zehle C, Kopp M. CT genotype of promotor polymorphism C159T in the CD14 gene is associated with lower prevalence of atopic dermatitis and lower IL-13 production. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:456-457

Larsen FS. Genetic epidemiology of atopic eczema. In Williams HC, ed. *Atopic Dermatitis*. Cambridge: Cambridge University Press 2000:113-124

Leung DY, Tharp M, Boguniewicz M. Atopic dermatitis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF. *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine* 5th ed New York, McGraw Hill, 1999;1464-1480.

Leung DYM. Atopic dermatitis: The skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(3): 302-318

Lewinson W, Jawetz E. İmmünoloji. In: Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji, 5. ed. Çeviri Editörü: İsmail H Dünder. İstanbul: Barış Kitabevi/Appleton ve Lange, 1998; 327-400

Lewis DB. Host Defense Mechanisms Against Bacteria, Fungi, Viruses, and Nonviral Intracellular Pathogens. In: Polin AR, Fox WW, eds. *Fetal and Neonatal Physiology*, Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 1869-1919

Luger T, Van Leent EJ, Graeber M, et al. SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;144:788-794

Lugovic L, Lipozenovic J, Jakic-Razumovic J. Atopic dermatitis: immunophenotyping of inflammatory cells in skin lesions. *Int J Dermatol*. 2001;40:489-494

M. L. Brouwe S. A. A. Wolt-Plompen, A. E. J. Dubois, S. van der Heide, D. F. Jansen, M. A. Hoijer, H. F. Kauffman and E. J. Duiveman. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clinical Experimental Allergy*. 2006; 7; 899-906

Maassen CB, van Holten-Neelen C, Balk F et al: Strain dependent induction of cytokine profiles in the gut by orally administered *Lactobacillus* strains, *Vaccine* 2000;18(23):2613-2623

Madsen K. Inflammatory bowel disease. Lessons from the IL-10 gene-deficient mouse. *Clin Invest Med* 2001;24:250-257

Madsen K: Probiotics and the immune response, *J Clin Gastroenterol* 2006;40(3):232-324

Mattilla L, Kilepainen M, Terho E. O, Koskenvuo M, Helenius H, Kalimo K. Food hypersensitivity among Finnish university students: Association with atopic diseases. *Clinical and experimental allergy*. 2003, vol. 33, n°5, pp. 600-606 [

Meagher LJ, Wines NY, Cooper AJ. Atopic dermatitis: review of immunopathogenesis and advances in immunosuppressive therapy. *Australas J Dermatol*. 2002;43(4):247-254

Mehmet Yıldırım, Çağnur Özcanlı Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dergisi 2004;11 (2):21-25

Menard S, Candalh C, Bambou JC, Terpend K, Cerf Bensussan N, Heyman M: Lactic acid bacteria secrete metabolites retaining anti-inflammatory properties after intestinal transport, Gut 2004;53(6):821-828

Mihm MC Jr, Soter NA, Dvorak HF, Austen KF. The structure of normal skin and the morphology of atopic eczema. J Invest Dermatol 1976;67:305-312

Morita H, He F, Fuse T et al: Adhesion of lactic acid bacteria to caco-2 cells and their effect on cytokine secretion, Microbiol Immunol 2002;46(4):293-297

Mothes N, Niggemann B, Jenneck C et al. The cradle of IgE autoreactivity in atopic eczema lies in early infancy. J Allergy Clin Immunol 2005;116:706-709

Mungan D. Allerji deri testleri. In: Mısırlıgil Z, editör. Allerjik hastalıklar'da. Ankara: Antıp A.Ş. Yayınları; 2004. s. 88-98

Kırtak N, Tüncel AA. İnalöz HS. Nadir görülen eozinofilik dermatozlar. Dermatoz dergisi. 2003; 2(4):226-234

Neis MM, Peters B, Dreuw A, et al. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2006;118:930-937

Newhall KK, Saltoun C. Skin testing in allergy. Allergy and Asthma Proceedings 2004;25:5-6

Nishimoto M, Numahara T, Nakashima K, Yoshida T. PeripHer al eosinophil counts relates the improvement of the skin lesions of atopic dermatitis patients more sensitive than serum eosinophil cationic protein levels. Arerugi 1998;47:591-596

Novak N, Bieber T. Allergic and non allergic forms of atopic diseases. J Allergy Clin Immunol 2003;112:252-262.

Novak N, Bieber T. The role of dendritic cell subtypes in the pathophysiology of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2005;53: 2:171-176

Novak N, Valenta R, Bohle B, et al. FcεRI engagement of Langerhans cell-like dendritic cells and inflammatory dendritic epidermal cell-like dendritic cells induces chemotactic signals and different T-cell phenotypes in vitro. J Allergy Clinical Immunol 2004;113:949-957

Ou LS, Goleva E, Hall C, Leung DY. T regulatory cells in atopic dermatitis and subversion of their activity by superantigens. J Allergy Clin Immunol 2004;113:756-763

Ouwehand AC, Kirjavainen PV, Shortt C, et al. Probiotics: mechanisms and established effects. International Dairy Journal 1999; 9: 43-52

Özbal Y. İmmün sistem. Özbal Y, ed. Temel İmmunoloji, Kayseri. Nobel Tıp Kitabevleri 2000: 11-56.

Özdemir ŞO, Kızan GM, Temel Patoloji. Haccetepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD. 2007:52-55

Öztürkcan S, Bayraktar D. Allerjik Deri Hastalıkları. Sağlıkta Birikim 2005:Cilt:1 Say:1.

Paller A, Eichenfeld LF, Leung DY, et al. Long term management of atopic dermatitis in pediatric patient. J Am Acad Dermatol 2001;44(Suppl):47-57

Palmer LJ, Cardon LR. Shaking the tree: mapping complex disease genes with linkage disequilibrium. *Lancet* 2005;366: 1223-1234

Prescott,-S-L; Dunstan,-J-A; Hale,-J; Breckler,-L; Lehmann,-H; Weston,-S; Richmond,-P
Clinical effects of probiotics are associated with increased interferon-gamma responses in very young children with atopic dermatitis. *Clin-Exp-Allergy*. 2005 ; 35(12): 1557-1564

Proksch E, Jensen JM, Elias PM. Skin lipids and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003;21: 134-144.

RafterJ: lactic acid bacteria and cancer: mechanistic perspective. *Brit J Nutr* 2002: 88 - 89

Reitamo S. Tacrolimus: A new topical immunomodulatory therapy for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(3):445-448

Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:389-395

Ross RP, Fitzgerald G, Collins K, Stanton C: Cheese delivering biocultures-probiotic cheese. *J Dairy Technol* 2002;57: 71

Saggioro A. Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: S.104-106

Salminen S, Isolauri E: Intestinal colonization, microbiota, and probiotics, *J Pediatr* 2006;149:115-120

Samlaska P, Winfield EA. Pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30:603-621

Savaşkan H, Tüzün Y, Kotogyan A, Aydemir EH, Baransü O. Atopik dermatit. Dermatoloji 1. Baskı İstanbul, Cem Ofset Matbaacılık, 1994;257-265

Schultz-Larsen F. Atopic dermatitis, a genetic-epidemiological study in a population-based twin sample. J Am Acad Dermatol 1993;28:719-723

Schmid-Wendtner MH, Korting HC. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. Skin PHarmacol PHysiol 2006;19:296-302.

Schmid-Grendelmeier P, Flückiger S, Disch R, et al. IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2005;115:1068-75

Scott IR, Harding CR. Filaggrin breakdown to water binding compounds during development of the rat stratum corneum is controlled by the water activity of the environment. Dev Biol 1986;84:92

Seguchi T, Cui CY, Kusuda S, Takahashi M, Aisu K, Tezuka T. Decreased expression of filaggrin in atopic skin. Arch Dermatol Res 1996;288:442-446.

Servin AL, Coconnier M-H. Adhesion of probiotic strains to the intestinal mucosa and interaction with pathogens Best practice & Research Clinical Gastroenterology 2003; 17(5):741-754

Shreffler WG, Castro RR, Kucuk ZY, et al. The major glycoprotein allergen from arachis hypogaea, Ara h 1, is a ligand of dendritic cell-specific ICAM-grabbing nonintegrin and acts as a Th2 adjuvant in vitro. J Immunol 2006;177:3677-3685.

Sidbury R, Hanifin JM. Systemic therapy of atopic dermatitis. Clin Exp Dermatol. 2000;25(7):559-566.

Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. J Allergy Clin Immunol 2006;117:411-417

Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. Nat Immunol 2002;3:673-80

Sullivan A, Nord CE: The place of probiotics in human intestinal infections. Int J Antimicrob Agents 2002; 20: 313

Taşkapan O. Besin Allerjileri ve Atopik Dermatit. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006, 2(41):32-40

Tunalı Ş, Başkan EB. Atopik Dermatit Tedavisi Güncel Pediatri 2004 ; 2 : 140-144

Thomas Bieber, M.D., PH.D. Mechanisms of Disease Atopic Dermatitis. The new england journal of medicine. N Engl J Med 2008;358:1483-1494.

Thestrup-Pedersen K. Clinical aspects of atopic dermatitis. Clin Exp Dermatol. 2000;25(7):535-543

Till S, Durham S, Dickason R et al. IL-13 production by allergen-stimulated T cells is increased in allergic disease and associated with IL-5 but not IFN-gama expression. Immunology 1997;91:53-57

Trautmann A, Akdis M, Kleemann D, et al. T cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. *J Clin Invest* 2000;106:25-35

Tunalı Ş. Pediatrik atopik dermatit tedavisi. I. Ulusal Pediatrik Dermatoloji Günleri. Program ve Metin Kitabı. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi. Kayseri, 2004:189-197

Tüzün Y, Başaran D. Atopik Dermatitte Tanı ve Güvenli Kortikosteroid Kullanımı. *Dermatose*. 2003;1;45-48

Us T, Durmaz G, Koçak K, Aydın A, Akgün Y. Atopik Çocuklarda Besin Alerjisi. *Türkiye Klinikleri J Allergy-Asthma* 2000, 2:133-137

Van Leent E, Bos JD. Atopic dermatitis. In: Katsambas A, Lotti TM, eds. *European Handbook of Dermatological Treatments*. Berlin: Springer-Verlag, 2003: 54–62

Verhagen J, Akdis M, Traidl-Hoffmann C, et al. Absence of T-regulatory cell expression and function in atopic der-matitis skin. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:176-183

Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy*. 2005;60:494-500

Yan F, Polk DB: Probiotic bacterium prevents cytokine induced apoptosis in intestinal epithelial cells, *J Biol Chem* 2002;277(52):50959-50965

Yanase DJ, David-Bajar K. The leukotriene antagonist montelukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(1):89-93

Yim Jun Hee, Duk Han Kim, Ja Kyung Ku, Kang Yoonsung, Kim Mi-Yeon, Hyung Ok Kim, Chung Myung-Jun, Young Min Park. Therapeutic effects of probiotics in patients with atopic dermatitis. *Journal of microbiology and biotechnology* 2006; 16:11; 1699-1705

Young RJ, Huffman S. Probiotic use in children. *J Pediatr Health Care* 2003; 17: 277-283

Zutavern A, Hirsch T, Leupold W, Weiland S, Keil U, von Mutius E. Atopic dermatitis, extrinsic atopic dermatitis and the hygiene hypothesis: results from a cross-sectional study. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1301-1308.

W Heeler JG, Shema SJ, Bogle ML. Immune and clinical impact of *Lactobacillus acidophilus* on asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;79:229-233

Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child.* 2005 Sep; 90(9):892-897

Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:209-213.

William D James, Timothy G Berger, Dirk M Elston. Atopic Dermatitis. *Andrew's Disease of the Skin. Clinical Dermatology. Tenth Edition.* 2006: 68-77

Williams HC, Burney PGJ, Pembroke AC, Hay RJ. The UK Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation *Br J Dermatol* 1994;131:406-416

Williams HC. Working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis; III. Independent hospital validation. *Br.J.Dermatol* 1996 135:12-17

Wollenberg A, Wagner M, Gunther S, et al. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol* 2002;119:1096-1102

Wollenberg A, Kraft S, Hanau D, Bierber T. Immunomorphological and ultrastructural characterization of Langerhans cells and a novel, inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) population in lesional skin of atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1996;106:446-453

ÖZGEÇMİŞ

Yavuz YEŞİLOVA, 1978 yılında Van'da doğdu. İlköğretimini Van Hacıbekir ilkokulu, orta öğretimin Van Mehmet Akif Ersoy lisesi ve lise öğretimini Van Endüstri Meslek Lisesi Elektrik Bölümünde tamamladı. 1996 yılında başladığı Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2002 yılında mezun oldu. Aynı yıl pratisyen hekim olarak Van Milli Eğitim'de çalışmaya başladı. Ocak 2004 tarihinde Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim dalında uzmanlık eğitime başladı. Evli ve iki çocuk babasıdır.