

Probiyotiklerin Atopik Dermatit Üzerine Etkisi

Aslı Akpınar[✉], A. Sibel Akalın, Harun Raşit Uysal

Ege Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Süt Teknolojisi Bölümü, Bornova, İzmir

Geliş Tarihi (Received): 14.02.2012, Kabul Tarihi (Accepted): 15.04.2012

✉ Yazışmalardan Sorumlu Yazar (Corresponding author): asli.akpinar@ege.edu.tr (A. Akpınar)

© 0 232 388 01 10 / 2725-2733 📞 0 232 342 57 13

ÖZET

Vücudu patojenlere karşı koruyan bağışıklık sistemi, hem doğuştan gelen hem de sonradan kazanılan bağışıklık sistemlerinden oluşmaktadır. Son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde bağışıklık sistemindeki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan alerjik hastalıklar hızla artış göstermektedir. En sık görülen alerji belirtileri, egzama (atopik dermatit), bahar alerjisi, astım, iltihabi bağırsak hastalıkları ve gıda alerjileridir. Giderek daha fazla hijyenik ortamlara maruz kalma sonucunda bağışıklık sisteminin olumsuz etkilenmesi, alerjik rahatsızlıkların engellenmesinde ve tedavisinde probiyotiklere olan ilginin artmasını sağlamıştır. Probiyotikler insan ve hayvanların bağırsak mikrobiyal dengesini iyileştirerek yararlı etki gösteren canlı mikrobiyal gıda katkılarıdır. Probiyotiklerin antiinflamatuar etki gösterdikleri belirlenmiştir. Ancak, her ne kadar probiyotiklerin alerjik rahatsızlıklar üzerinde olumlu etkilerini vurgulayan çalışmalar olsa da söz konusu bakterilerin bağışıklığı düzenleyici etkileri kullanılan bakteri türüne, sayısına ve hastalığın tipine bağlı olarak karışıklık göstermektedir. Bu derlemede probiyotiklerin atopik dermatitin engellenmesi ve tedavisi ile ilgili çalışmalar değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Probiyotikler, Alerjik hastalıklar, Atopik dermatit, Bağışıklık sistemi

Effect of Probiotics on Atopic Dermatitis

ABSTRACT

The immune system protecting the body from pathogens is composed of both the innate and the adopted immune systems. Recently, allergies, a disease associated with an imbalanced immune system, have increased rapidly in developed countries. Prevailing symptoms of allergic diseases are eczema (atopic dermatitis), allergic rhinitis, asthma, inflammatory bowel disease, and food allergy. Growing concern over the adverse immunologic effects of progressively more hygienic environments has led to enormous interest in the role of probiotics in the prevention and treatment of allergic disease. Probiotics are the live microbial feed supplements that beneficially affect the host animal by improving its intestinal microbial balance. Probiotics have been demonstrated to have anti-inflammatory properties. Although there are studies suggesting favorable effects of probiotics on allergic disease, the immune-regulatory impact of probiotic bacteria is controversial because it depends on probiotic strains, a dose and a type of diseases. This article reviews the studies related to the treatment and prevention of atopic dermatitis by probiotics

Key Words: Probiotics, Allergic diseases, Atopic dermatitis, Immune system

GİRİŞ

Alerji vücudumuzun bağışıklık sisteminin çevremizde bulunan ve zararlı olmayan bazı maddelere karşı, ki bunlara alerjen denir, aşırı şekilde ve anormal bir reaksiyon vermesidir. Bu aşırı reaksiyonun neden vücut

tarafından verildiği hala tam ve kesin olarak bilinmemektedir ve zaten alerji teriminin Latince de ki anlamı "tuhaf, anlaşılmaz, anormal" olarak kullanılmaktadır. Bağışıklık sistemimiz çevremizde bulunan ve vücudumuza burun, nefes yolları, bağırsaklar ve deriden giren yabancı ve zararlı maddelere karşı yaşamı devam ettirmek için engelleyici

reaksiyonlar verir. Bu reaksiyonla bağışıklık sistemi hücreleri zararlı maddeleri ortadan kaldırır ya da vücuda girmelerini engeller. Alerjide ise bağışıklık sistemi bundan bir miktar farklı bir yolla ve vücut için zararlı olmayan maddelere karşı, ancak vücut için zararlı olan aşırı bir reaksiyon verir. Bu reaksiyon alerjinin görüldüğü organda kronik bir yangı şeklinde devam eder ve bazen geriye dönüşsüz değişikliklere yol açabilir [1].

Alerjik hastalıklar daha çok gelişmiş ülkelerde görülen kronik bir çocuk hastalığıdır. Günümüzde ülkelerin sanayileşme oranı arttıkça vücut duyarlandıran maddeler, yani alerjenler de giderek artmakta ve alerji hastalarının sayısında artış olmaktadır. Son yıllarda çocukluk çağında görülen alerjik hastalıklara daha sık rastlanmaya başlanmış ve söz konusu hastalıkların görülme sıklığı yaklaşık %25 lere ulaşmıştır. Bunun %10 kadarını bahar nezlesi, %7 kadarını astım, %3 kadarını atopik dermatit (çocukluk veya bebeklik egzaması) ile besin alerjisi ve kalan %5'ini de diğerleri (ilaç alerjisi, böcek ve arı alerjileri vd.) oluşturur. Bebeklik çağına ise 5 yaşından büyük çocuklara göre daha farklı alerjenler gözlenmektedir [1, 2]

Alerjik hastalıkların son 20–30 yılda büyük bir artış göstermesi özellikle gelişmiş ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Gelişmekte olan ülkelere ise endüstriyel ülkelere göre daha düşük oranda görülmektedir. Hatta aynı ülke içinde kentsel bölgelerde alerjik hastalıkların görülme sıklığı kırsal bölgelere göre daha yüksek saptanmıştır. Gelişmiş ülkelerdeki bu belirgin artış nedeninin sadece genetik etkenler ve tanı olanaklarının artışı ile açıklanmasının mümkün olmadığı; bu konuda çevresel etkenlerin, özellikle aile yapısının küçülmesi, enfeksiyonların ve parazitler hastalıklarının azalması, kişisel hijyenin iyileşmesi gibi batılılaşmış yaşam biçiminin önemli rol oynadığı düşünülmektedir [3-6].

Alerjik hastalıkların oluşumunda çok sayıda çevresel faktör ile karmaşık bir gen grubunun karşılıklı etkileşimi rol oynamakta ve başta bronş alerjisi, bahar alerjisi (alerjik rinit) ve atopik dermatit olmak üzere atopik hastalıklar gelişmektedir. Alerjinin kalıtsal bir özelliği olduğu çok eskilerden beri bilinmekteyse de, alerji ile ilişkili genler son yıllardaki yoğun çalışmalar sonucunda yeni yeni belirlenmeye başlanmıştır. Alerjik hastalıklar, genellikle “alerjik yürüyüş” olarak da tanımlanan kronolojik bir süreç içerisinde ortaya çıkmaktadırlar. Bu hastalıkların hepsi bir arada olabileceği gibi, bazen ardışık bir sıra da izleyebilirler. Buna göre yaşamın ilk yılında besin alerjileri ve bununla ilişkili olarak atopik dermatit ve diğer deri alerjileri, daha sonraki 4-5 yıllık süreçte ise bronş alerjisi, yani bronşiyal astım sık görülür. Astımın sıklığı 6-8 yaşlar arasında azalma gösterirken bu yaşlardan itibaren alerjik rinit prevalansı artmaktadır [2, 7-9].

ATOPIK DERMATİT

Atopik dermatit çoğunlukla başka alerjik hastalıklarla da ilişkili olan, çok kaşıntılı ve kronik seyirli iltihabi bir deri hastalığıdır. Atopik dermatit deride tekrarlayan bir hastalık olup; kaşıntı, kuruluk ve kuru, kırmızı, pütürlü,

kaşıntılı, genellikle uzun süren, bazen iltihaplanabilen deri bulgularıyla ortaya çıkmaktadır. Atopik dermatit dünyada yaygın bir hastalıktır. Hastalığa her yaşta rastlanılabilesine rağmen, en sık bebeklikten gençliğe kadar olan yaş diliminde görülür. Deri döküntüsü oldukça kaşıntılı olup, yaygın veya sınırlı olarak görülebilir [10-13]. Çocuklarda atopik dermatit, çocukluk çağı egzaması diye de adlandırılan alerjik deri hastalığıdır. Bu egzama erişkinlerden tamamen farklıdır. Atopik ekzema özellikle çocukluk çağına görülen ve tekrarlayıcı özelliği nedeniyle rahatsızlık verici bir durumdur. Farklı deri bulguları göz önüne alındığında çocuklarda %10-15 ve erişkinlerde %0.5-1 oranında görüldüğü ve şehirlerde görülen olgu sayısının kırsal bölgelere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Atopik ekzema gelişiminde genetik faktörler, enfeksiyon, stres ve gıdalar gibi çevresel faktörlere maruz kalınması önemlidir [8,14]. Yapılan çalışmalar alerjik özellik göstermeyen çocuklara göre atopik dermatit ya da alerji görülen çocukların bağırsak sisteminde *Lactobacillus* ssp. ve *Bifidobacterium* ssp.'lerinin yetersiz kolonizasyon gösterdiği, *Clostridium* ssp. ve *Staphylococcus* ssp. grubu mikroorganizmaların seviyelerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir [15-18] Pender ve arkadaşları [19] tarafından yapılan çalışma ile bebeklerde yaşamlarının ilk aylarında *Clostridium difficile*'nin kolonizasyonuna bağlı olarak atopik bulguların arttığı kanıtlanmıştır. Son 10 yılda yapılan çoğu araştırma intestinal mikrofloranın atopik hastalıklar üzerinde oldukça önemli rol oynadığını göstermiştir.

Çocukların %0.5-3'ünde görülen bu rahatsızlık için en yüksek risk faktörü başta annede olmak üzere ailede alerjik hastalık olmasıdır. Çocuklarda atopik dermatitin en önemli özelliği ise bu hastalığın bulgularının sadece deri ile sınırlı olmaması, astım ve bahar alerjisi gibi diğer alerjik hastalıklar için yatkınlık yaratmasıdır. Hayatın ileri dönemlerinde deri bulguları geçse de iyi tedavi edilmemiş ve uygun izlenmemiş atopik dermatitli bir çocukta diğer alerjik hastalıkların devam etme riski yüksektir [1, 8].

Atopik süreç birçok çalışmada izlenerek atopik dermatit'li çocuklarda astım ve bahar alerjisi görülme sıklığı araştırılmıştır. Bunlardan birinde İngiltere'de Rhodes ve ark. [20] atopik aileden doğan 100 bebeği 22 yıl boyunca izlemişlerdir. Atopik dermatit görülme sıklığı ilk yıl içinde %20, çalışmanın son yıllarında ise %5 olarak bulunmuştur. Bahar alerjisi görülme sıklığı ise ilk yıl içinde %3 iken son yıl %15 olarak bulunmuştur. Alerji deri testi yapıldığında pozitiflik bulma oranı son yıl içinde en yüksek değerde olup %36 olarak belirlenmiştir. Atopik Dermatitli olguların incelendiği bir diğer çalışmada astımla ilgili faktörler olarak bulguların 2 yaşından önce başladığı olgularda sonraki yıllarda %58 oranında astım geliştiği, bulguların 2 yaşından sonra ortaya çıktığı atopik dermatitli olgularda ise astım görülme sıklığının %7 olarak bulunduğu bildirilmiştir [21].

ATOPIK DERMATİTİN ENGELLENMESİNDE PROBİYOTİKLERİN ETKİSİ

Endüstrileşmiş ülkelerde atopik dermatit ve diğer alerjik hastalıklar ile kolit gibi iltihabi bağırsak hastalıklarının

arttığı belirtilmektedir. Hastalıkların nedenleri arasında genetik yatkınlık, immunolojik bozukluklar, alerjenler, bakteri ve virüslerin etkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenlerin yanı sıra bağırsağın geçirgenlik fonksiyonunun bozulmasının da etkili olabileceği vurgulanmaktadır [22].

İnsanın sağlıklı bir yaşam sürdürebilmesi için sağlıklı ve dengeli bir mikrofloraya sahip, fonksiyonel bir sindirim sistemine sahip olması gerekmektedir. Son yıllarda probiyotiklerin gastrointestinal sistemi desteklemesi yönünde yararlı etkileri sahip olduğunu vurgulayan birçok çalışma bulunmaktadır [9, 23]. Probiyotikler konukçunun bağırsak florasını dengeleyerek ve immün sistemi uyurarak insan sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanabilir [24, 25, 26]. Ayrıca probiyotikler yarışmacı olarak reseptörlere bağlanmakta ve böylece patojenlerin kolonizasyonuna engel olarak dışkı ile atılmalarını sağlamaktadır. Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar; *L. acidophilus*, *L.rhamnosus*, *L.lactis*, *S.thermophilus* gibi bakteriler ve *Sac. cerevisiae* gibi mayalardır [22]. Probiyotikler; bağışıklık sistemini güçlendirerek, yiyeceklerin hazmını kolaylaştırarak, vitamin sentezleyerek, bağırsak duvarını zararlı maddelerden koruyarak ve bağırsak geçirgenliğini azaltarak, besin allerjilerini ve egzamayı önleyerek, kronik iltihabi hastalıkların oluşumunu engelleyerek, çeşitli kanser türlerini önleyerek sağlığa yararlı etkilerde bulunabilirler [25, 27].

Son yıllarda yapılan araştırmalarda bağırsak mikroflorası ve alerjik duyarlanma arasında bir ilişki olduğu, sağlıklı bir mikrofloranın bağırsak savunma sisteminin gelişmesinde önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Probiyotiklerin alerjik hastalıklar üzerine etkisi tam olarak bilinmese de, kalıtsal immün sistemin oluşmasında fekal mukozaya etki ederek yardımcı olduğu konusunda kanıtlar vardır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, yeterli sayıdaki probiyotik bakterilerin, alerjinin gelişmesine neden olan immün duyarlanmayı azaltabileceğini göstermiştir [17, 28].

Bir bakterinin probiyotik özellik taşıyabilmesi için diğer bakterilere göre asitliğe, safra tuzuna ve lizozim enzimine daha dirençli olması, mide-bağırsak kanalından geçişleri süresinde bağırsak çeperine yapışarak bakteriyosin gibi antimikrobiyal maddeler üretmesi, immün sistemi desteklemesi gereklidir. Ayrıca üretim sırasında teknolojik işlemlere dayanıklılık göstermesi önemlidir [29]. Yararlı etki kullanılan türe göre değişmekle birlikte insan sağlığı üzerinde yapılan çalışmalarda en fazla kullanılan bakteri türlerinden birisi *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG)'dir. Aynı zamanda yetişkin atların, tayların ve köpeklerin bağırsak sistemlerinde bu bakterinin kolonizasyonu ve atopik dermatit üzerine olumlu etkisi ile ilgili olarak birçok çalışmada mevcuttur [30, 31].

Bjorksten ve ark.'nın [32] alerjik hastalıkların yüksek olduğu İsveç'li çocuklar ile alerjinin düşük görüldüğü Estonya'lı çocukların intestinal florasının farklı olduğunu bildirmesinden sonra intestinal floranın düzenlenmesi ile alerjik hastalıkların sıklığının ve şiddetinin azaltılması

olasılığı doğmuş ve buna paralel olarak probiyotiklerin en yaygın kullanım alanlarından biri de atopik hastalıklar olmuştur. Majamaa ve ark. [33] tarafından ilk bir yaşta inek sütü alerjisi ve atopik dermatitli çocuklara hidrolize mamalar ile birlikte *Lactobacillus* GG verilmesi ile belirgin yarar sağlandığı bildirilmiştir. Alerjik bünyeli çocuklara standart alerji tedavisi yanı sıra *Lactobacillus rhamnosus* GG ve *Bifidobacterium lactis* Bb-12 gibi probiyotik içeren mama verildiğinde alerjik semptom ve bulguların daha çabuk kontrol altına alınabildiği de belirtilmiştir [34, 35].

Gebelere ve yeni doğan bebeklerine *L.rhamnosus* GG verildiğinde plasebo verilenlere göre atopik egzamada %50 oranında azalma olduğu ortaya koyulmuştur [16] Ayrıca, enteropatojenik olmayan *E.coli* ile alerjik hastalıkların sıklığının azaltılabileceği bildirilmiştir [36].

Finlandiya'dan yapılan bir çalışmada ise alerjik öyküsü olanlara gebelikte ve doğumdan sonra *Lactobacillus* GG verilmesi ile çocuklarında 2 yaşında atopik dermatitin daha az görüldüğü tespit edilmiştir. Aynı çalışmada çocuklar 4. yaşlarında tekrar değerlendirildiğinde atopik dermatitin probiyotik alan grupta %50 oranında daha az görüldüğü, probiyotiklerin bahar alerjisi ve astım gelişimi üzerine etkisinin olmadığı, ancak probiyotik almayan çocukların solunum havasında ölçülen nitrik oksit yüksek olduğu belirtilmiştir [37].

Probiyotiklerin atopik dermatit üzerine olumlu etkilerinin yanı sıra Taylor ve arkadaşlarının [2] yaptıkları çalışmada yüksek grubundaki riskli bebeklerde probiyotik alınımının atopik dermatit riskinin azalmasında başarısız olduğu gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmada alerjik kadınların bebekleri yaşamlarının ilk altı ayında *Lactobacillus acidophilus* veya plasebo almışlar ve çocuklar; 6. ve 12. ayda atopik dermatit ve diğer semptomlar yönünden değerlendirilmişlerdir. Çocukların 12 aylıkken deri testleri yapılmış ve probiyotik grubunda olanların belirgin olarak yüksek oranda *Lactobacillus* kolonizasyonu gösterdikleri, ancak altıncı ayda probiyotik ve plasebo grubunda atopik dermatit oranlarının benzer olduğu görülmüştür. Bu çalışma sonucunda erken yaşta *L.acidophilus* verilmesinin yüksek riskli bebeklerde atopik dermatit riskini azaltmadığı görülmüştür.

Vijanen ve ark.'nın [3] bebeklerde atopik dermatit sendromu ve inek sütü alerjisine karşı *Lactobacillus* GG'nin etkisi üzerine yaptıkları bir çalışmada da benzer bir sonuç alınmıştır. Atopik dermatit üzerinde *Lactobacillus* GG'nin belirli bir etkinliğinin olmadığı ancak bu durumun intestinal immün yanıtı destekleyerek, enflamasyon üzerinde hafifletici bir etki yarattığı, alerjik semptomlar üzerinde de yatıştırıcı etkisinin olduğu belirlenmiştir.

Sunada ve ark.'nın [12] farelerde atopik dermatit gelişiminde *Lactobacillus acidophilus* L-55 türünün etkisi üzerine yaptıkları çalışmada günlük 1-10 mg dozunda verilen suşun inhibisyon etkisi gösterdiği belirlenmiştir. Aynı zamanda söz konusu suşun deri iltihabını önlediği de görülmüştür.

Roessler ve arkadaşları [18] yaptıkları çalışmada *Lactobacillus paracasei* Lpc-37, *Lactobacillus acidophilus* 74-2, ve *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* DGCC 420'dan oluşan karışık probiyotik kültürün atopik dermatitli ve sağlıklı bireylerin bağırsak mikrobiyotası üzerinde etkili olup olmadığını değerlendirmişlerdir. Atopik dermatitli hastalara probiyotik içecek verilmiş ve daha sonra dışkıları incelenmiştir. Bunun sonucunda *Lactobacillus* ssp.'lerinin sayısı artarken *Bifidobacterium* ssp. ve *Bacteroides* ssp. türlerinin sayıları değişmediği görülmüştür. *Clostridium perfringens* sağlıklı bireylerin fekal sıvılarında önemli miktarda düşüş göstermiştir. Yapılan bu çalışmada atopik dermatitli hastalarda fekal sıvının genotoksik potansiyelinin etkilenmediği görülmüştür. Ancak plesebo'lar ile karşılaştırıldığında, dışkı yoğunluğu probiyotik verildiği dönemde önemli miktarda düşüş göstermiştir.

Marsella ve arkadaşları [29, 31] yaptıkları çalışmada AD li köpekler erke yaşta *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) verilmesi ile alerjiye-spesifik IgE' nin azaldığı ve özellikle köpeklerin yaşamlarının ilk ayında AD' in engellendiği belirlenmiştir. İlk çalışma LGG'nin kesilmesinden sonra 3 yıl daha sürdürülmüş ve bulgular çayır otu gibi alerjen otlara karşı değerlendirilmiştir. Alerjenlere maruz kalmadan önce alerjiye-spesifik IgE, IL-10 ve TGF seviyeleri ölçülmüştür. Yapılan değerlendirmeler sonucunda probiyotik verilen köpeklerde alerjiye özgü IL-10 yüksek miktarda bulunmuşken, IgE ve TGF' nin hem probiyotik verilen ve verilmeyen grupta farklılık göstermediği ortaya konulmuştur.

SONUÇ

Görüldüğü gibi probiyotiklerin alerjilerin tedavisinde ve engellenmesinde sağladığı yararlı etkiler hakkında yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak gündemde olan ve en çok kabul edilen görüş; probiyotiklerin tedavi amaçlı olarak kullanılmasından ziyade engelleme amaçlı kullanımının daha iyi sonuç verdiği yönündedir [29,38-41]. Probiyotikler halen inek sütü alerjisi, atopik ekzema ve diğer alerjik hastalıklardan korunma ve tedavide başarı ile kullanılmaktadır. Probiyotikler bağırsaktaki koruyucu mukozaya bariyerini güçlendirip, bağırsak geçirgenliğini azaltarak alerjik maddelerin kana geçmesini engellemektedirler [37,8,6]. Ancak probiyotiklerin immünomodülatör ve antiinflamatuvar bir etkiye sahip olup olmadığı ve bu amaçla rutin tedavide kullanılabilirliği konusunda yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- [1] Yüksel, H., 2008. Alerjik Hastalıklar Nedir? Genel Bilgi. www.cocukalerjiklinigi.com
- [2] Taylor, A.L., Dunstan, A.J., Prescott, S.L., 2007. Probiotics supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high

- risk children: A randomized controlled trail. *Journal of Allergy Clinical Immunology* 119(1):184-191.
- [3] Viljanen, M., Pohjavuori E., Haahtela, T., Korpela, R., Kuitunen, M., Sarnesto, A., Vaarala, O. Savilahti, E. 2005. Induction of inflammation as a possible mechanism of probiotic effect in atopic eczema-dermatitis syndrome. *Clinical Immunology* 115(6):1254-1259.
- [4] Zeyrek, F. Y., Zeyrek, C.D. 2006. Alerjik Hastalıklar ve Parazitler. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 30(2): 135-140
- [5] Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K., Korpela R, Poussa T, Tuure T, Kuitunen M. 2007. Probiotics and prebiotic galactooligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy Clinical Immunology* 119(1):192-198.
- [6] Prescott, L.S., Björksen, B. 2007. Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. *Journal of Allergy Clinical Immunology* 120(2), 255-264.
- [7] Grammer LC. 1997. Atopic dermatitis. In: Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA (eds) *Allergic Diseases. Diagnosis and management*. 5. ed. Lippincott Raven. Philadelphia. pp: 305-10.
- [8] Giudice, M.M., Rocco, A., Capristo, C. 2006. Probiotics in the atopic march: highlights and new insights. *Digestive and Liver Disease* 38(2):288-290
- [9] Sapan, N., Canitez, Y. 2006. Atopik yürüyüş ve Alerjik hastalıklar. *Güncel Pediatri* 3: 124-125
- [10] Uehara M, Kimura C. 1993. Descendant family history of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 73: 62-63.
- [11] Leung, D.Y.M., 2004. Atopic dermatitis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*. WB Saunders Philadelphia, 17.ed. p:774-778.
- [12] Sunada, Y., Nakamura, S., Kamei, C., 2008. Effect of *Lactobacillus acidophilus* strain L-55 on the development of atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. *International Immunopharmacology* 8: 1761-1766.
- [13] Işık, F., Gönen, I., Gürsoy, O., Yapar, A., 2008. Atopik ekzamanın önlenmesi ve tedavisinde probiyotikler. *Akademik Gıda* 6(5): 36-44.
- [14] Engin, B., Serdaroğlu, S. 2006. Atopik Ekzema ve Diyet kısıtlanması. *Dermatose*; 5(3) 181-185
- [15] Björkstén, B., Sepp, E., Julge, K., Voor, T., Mikelsaar, M., 2001. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *Journal of Allergy Clinical Immunology* 108: 516-20.
- [16] Kalliomaki, M., Salminen, S., Arvilommi, H., 2001. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 357: 1076-1079.
- [17] Watanabe, S., Narisawa, Y., Arase, S., Okamoto, H., Ikenaga, T., Tajiri, Y., 2003. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *Journal of Allergy Clinical Immunology* 111: 587-91.
- [18] Roessler, A., Forssten, S.D., Gleis, M., Ouwehand, A.C., Jahreis, G., 2012. The effect of probiotics on faecal microbiota and genotoxic activity of faecal

- water in patients with atopic dermatitis: A randomized, placebo-controlled study. *Clinical Nutrition* 31: 22-29.
- [19] Penders, J., Thijs, C., Brandt, P.A., Kummeling, I., Snijders, B., Stelma, F., Adams, H., Ree, R., Stobberingh, E.E. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 56: 661-667.
- [20] Rhodes, H.L., Thomas, P., Sporik, R., et al. 2001. A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 165:176-180.
- [21] Kjellman, B., Hattevig, G., 1994. Allergy in early and late onset atopic dermatitis. *Acta Paediatrica* 83: 229-231.
- [22] İnanç, N., Şahin, H., Çiçek, B. 2005. Probiyotik ve Prebiyotiklerin İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. *Erciyes Tıp Dergisi* 27(3), 122-127
- [23] Isolauri, E., 2001. Probiotics in human disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 73: 1425 - 1465.
- [24] Yılmaz, M., 2004. Prebiyotikler ve probiyotikler. *Güncel Pediatri* 2: 142-145
- [25] Coşkun, T., 2006. Pro-, Pre- ve Sinbiyotikler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 49: 128-148
- [26] Dilnawaz, P., Shakeel, M., Ziyaurrahman, A.R., Tabreez, S., 2011. A review on probiotics. *International Research Journal of Pharmacy*. IRJP 2(7): 26-33
- [27] Alm, L., 2009. Probiotics and human health. *Akademik Gıda* 7(5): 6-25.
- [28] Murch, S.H. 2001. Toll of Allergy reduced by probiotics. *Lancet* 357: 1057-1059.
- [29] Marsella, R., Santoro, D., Ahrens, K., 2012. Early exposure to probiotics in a canine model of atopic dermatitis has long-term clinical and immunological effects. *Veterinary Immunology and Immunopathology* (in Press).
- [30] Weese, J.S., Anderson, M.E., 2002. Preliminary evaluation of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG (LGG), a potential probiotic in dogs. *Canadian Veterinary Journal* 43: 771-774.
- [31] Marsella, R., 2009. Evaluation of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG for the prevention of atopic dermatitis in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 70: 735-740
- [32] Bjorksten B, Naaber P, Sepp E. 1999. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year old children. *Clinical and Experimental Allergy* 29: 342-346.
- [33] Majamaa, H, Isolauri E., 1997. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 99: 179-185.
- [34] Matricardi, P.M., Bjorksten, B., Bonini, S., Bousquet, J., Djukanovic, R. Dreborg, S. Gereda, J., Malling, H.-J. Popov, T. Raz, E., Renz, H. 2003. Microbial products in allergy prevention and therapy. *Allergy* 58: 461-471.
- [35] Ouwehand, A.C., 2007. Antiallergic Effects of Probiotics. *Journal of Nutrition* 137: 794-797.
- [36] Lodinova-Zadnikova, R., Cukrowska, B., Tlaskalova-Hogenova H., 2003. Oral administration of probiotic *Escherichia coli* after birth reduces frequency of allergies and repeated infections later in life (after 10 and 20 years). *International Archives of Allergy and Immunology* 131: 209-211.
- [37] Kalliomaki, M., Salminen, S., Poussa, T., 2003. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 361: 1869-71
- [38] López, P., Gueimonde, M., Margolles, A., Suárez, A., 2010. Distinct *Bifidobacterium* strains drive different immune responses in vitro. *International Journal of Food Microbiology* 138: 157-165.
- [39] Rijkers, G.T., Bengmark, S., Enck, P., Haller, D., Herz, U., Kalliomaki, M., Kudo, S., Lenoir-Wijnkoop, I., Mercenier, A., Myllyluoma, E., Rabot, S., Rafter, J., Szajewska, H., Watzl, B., Wells, J., Wolvers, D., Antoine, J.M., 2010. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *Journal of Nutrition* 140: 671S-676S.
- [40] van Hoffen, E., Korthagen, N.M., de Kivit, S., Schouten, B., Bardoel, B., Duivelshof, A., Knol, J., Garssen, J., Willemsen, L.E., 2010. Exposure of intestinal epithelial cells to UV-killed *Lactobacillus* GG but not *Bifidobacterium breve* enhances the effector immune response in vitro. *International archives of allergy and Immunology* 152: 159-168.
- [41] Tang, M.L., Lahtinen, S.J., Boyle, R.J., 2010. Probiotics and prebiotics: clinical effects in allergic disease. *Current Opinion Pediatrics* 22: 626-634.