



FARMAZIA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE FARMACIA

FARMAZIAKO GRADUA

2021/2022 IKASTURTEA

GRADU AMAIERAKO LANA

**DERMATITIS ATOPIKOA ETA HONEK
MIKROBIOTAREKIN DUEN ERLAZIOA**

EGILEA: NORA UGARTETXEA ARAKISTAIN

TUTOREA: YURRE OLAIZOLA ALVAREZ

AURKIBIDEA

1. SARRERA	1
2. HELBURUAK	2
3. GARAPENA	3
3.1. DERMATITIS ATOPIKOA.....	3
3.1.1. Dermatitis atopikoaren etiopatogenia	4
3.1.2. Dermatitis atopikoaren manifestazio klinikoak	7
3.2. GIZA MIKROBIOTA.....	9
3.2.1. Mikrobiotaren funtzioak	10
3.2.2. Mikrobiotan eragina duten faktoreak	13
3.3. DISBIOSIA	15
3.3.1. Disbiosia dermatitis atopikoarekin erlazionatuta.....	15
3.4. DERMATITIS ATOPIKOAREN TRATAMENDUA.....	17
3.4.1. Probiotiko eta prebiotikoak	17
3.4.2. Hesi epidermikoaren berritzea.....	18
3.5. FARMAZEUTIKOAREN AHOLKUA	19
4. ONDORIOAK	19
5. BIBLIOGRAFIA	20
6. ERANSKINAK	25

LABURPENA

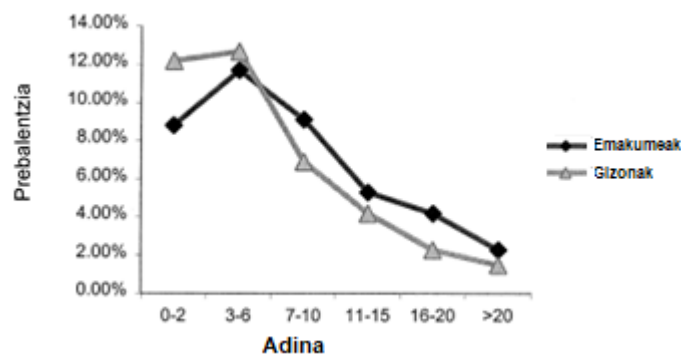
Dermatitis atopikoa hantura gaixotasun kroniko bat da eta eragin izugarria du pazienteen bizi kalitatean; izan ere, sintomen artean, xerosia, pruritoa edota azkura dira esanguratsuenak eta gainera, bizitzan zehar, fase desberdinak egon ohi dira, agerraldien fasea eta arintze fasea, inguruneko faktoreen eta barne faktoreen araberakoak izango direnak.^{1,2} Gaixotasun hau multifaktoriala dela esaten da eta beraz, inguruneko faktoreek, patogenoek, genetikak, estresak edota mikrobiotak eragina izango dute honen garapenean.^{3,4,5} Alde batetik, hesi epidermikoaren galera bat nabari da dermatitis atopikoan eta honek, patogenoen sarrera errazagoa izatea eragingo du, immunitate sistema aktibatuz eta gainera, ur galera handi bat pairatuko du pazienteak, sintomen agerpena sustatuz.¹ Nagusiki, lan honetan, gaixotasun honek mikrobiotarekin duen erlazioa aztertuko da; izan ere, ikusi izan da gure larruazalean zein hestean bizi diren bakteriek eragin zuzena dutela hantura gaixotasunen agerpenean eta horien artean dermatitis edo ekzema atopikoa dugu.^{3,6,7} Alde batetik, mikrobiotako espezieen murrizpen eta aldakortasun bat nabari da, *Staphylococcus aureus* espeziearen gailentzearekin batera; azken hau baita hain zuzen ere dermatitis atopikoarekin gehien erlazionatzen den patogenoa.^{6,8,9}

Mikrobiotak funtzio garrantzitsu ugari betetzen ditu; barrera funtzioa, funtzio immunologikoa edota kate laburreko gantz azidoen sintesia besteak beste eta esan bezala, honen alterazioak eragina du dermatitis atopikoaren agerpenarekin.^{8,10} Hori oinarri hartuz, gaixotasun honi aurre egiteko estrategia berriak identifikatu nahi dira, horien artean probiotiko eta prebiotikoen garrantzia azalduko da; izan ere, probiotiko hauek ahoz kontsumitzeak hesteko mikrobiota modulatu dezakete eta honen konposizioa aldatu.^{6,11,12} Beraz, dermatitis atopikoa pairatzen duten pazienteen mikrobiota ezagutuz, behar dituzten probiotikoak zeintzuk diren jakin ahalko dugu, paziente osasuntsuen antzeko baktería populazioa lortu ahal izateko.

1. SARRERA

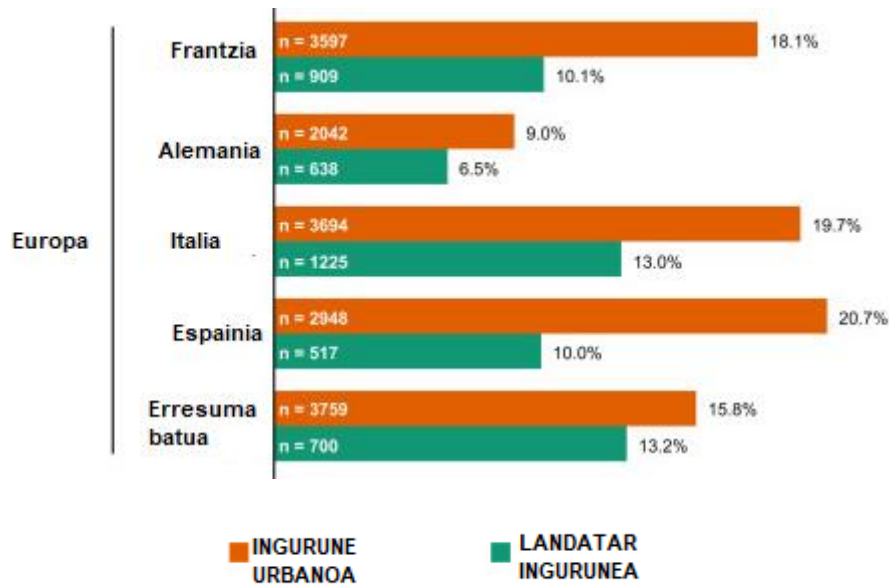
Dermatitis atopikoa, gaur egun populazioaren bostena baino gehiagori eragiten dion hantura gaixotasun kronikoa da, bereziki adin txikiko umeetan azaleratzen dena.¹ Intzidentzia igotzen ari da azken urte hauetan; izan ere, gaur egun, prebalentziari dagokionez, estimatzen da umeen %15-20ari eragiten diola herrialde garatueta eta helduetan berriz, %1-3-ari.³ Hain zuzen ere, adinak, ingurumenak, kokapen geografikoak, faktore immunologikoak edota mikrobianoak, eragina dute gaixotasun honen garapenean eta beraz, desberdintasunak nabariak dira honen prebalentziari dagokionez ere, batez ere, leku geografikoaren eta adinaren arabera.^{3,4}

Norwegian 2002. urtean egin zen ikerketa batean (1. irudia),¹³ ikusi zen, adinaren arabera desberdintasunak daudela dermatitis atopikoaren prebalentzian. Hain zuzen ere, igoera bat nabari da adin txikiko umeetan eta ondoren prebalentzia honek beherakada garrantzitsu bat jasaten du; halaber, sexuari dagokionez, ez ziren desberdintasun esanguratsurik nabari.^{8,13}



1. irudia: Dermatitis atopikoaren prebalentzia, adin eta sexuarekiko eginiko ikerketa.

Aipatzekoa da, dermatitis atopikoak ingurune faktoreekin duen erlazioa;^{3,8} izan ere, gaixotasun honen prebalentzia murriztu egiten da hezetan, tenperatura eta argiarekiko esposizio altuak dauden lekuetan, eta aldiz gorakada bat nabari da garapen bidean dauden herrialdeetan.¹⁰ Hain zuzen ere, desberdintasunak oso nabariak dira herrialdeen artean eta baita herrialde bakoitzaren gune desberdinetan ere, batez ere, ingurune landatar eta urbanoaren artean, 2. irudian agertzen den moduan.^{14,15} Horretaz gain, prebalentzia igo egiten da garapen bidean dauden herrialdeetan, Mexiko, Txile, Kenia edo Argelian esaterako eta aldiz, sintomen prebalentzia murriztu egiten da herrialde garatueta, adibidez, Erresuma Batua, Suezia, Alemania edo Irlandan.³



2. irudia: Dermatitis atopikoaren prebalentzia landatar ingurune eta ingurune urbanoetan Europako herrialde desberdinetan.

2. HELBURUAK

Dermatitis atopikoak pazienteen bizi kalitatean duen eragina dela eta, garrantzitsua izango da patologia honen nondik norakoak ondo ulertu eta sakontzea, etorkizunerako terapia iturri berriak identifikatu ahal izateko. Hasteko, lan honetan, dermatitis atopikoa sakonki aztertuz, eragina izan dezaketen faktoreen berri emango da, besteak beste genetika, immunitate sistema, patogenoak edota mikrobiota. Izan ere, gure mikrobiota zuzenki erlazionatuta dago dermatitis atopikoarekin,^{16,17} horregatik, garrantzitsua izango da inguruneko kanpo eta barne faktoreek gure mikrobiotan nola eragin dezaketen aztertzea, hauek identifikatu eta tratamendu egoki eta eraginkorrak aurkitzeko. Nagusiki, mikrobiotak gure bizitzan duen garrantzia azalatu nahi da eta horrekin batera, jai ondorengo urteetan ematen den bizimoduak zer nolako eragina duen aztertuko da.^{4,18}

Hori oinarri hartuz, lehenik eta behin, mikrobiotaren homeostasiaren alterazioaren eragileak identifikatzea izango da helburua eta ondoren, horiek ekiditeko estrategiak identifikatzea. Horretaz gain, azken urteetan egin diren ikerkuntzak aztertuz, dermatitis atopikoaren tratamendu eta prebentzio neurri egokien berri emango da.

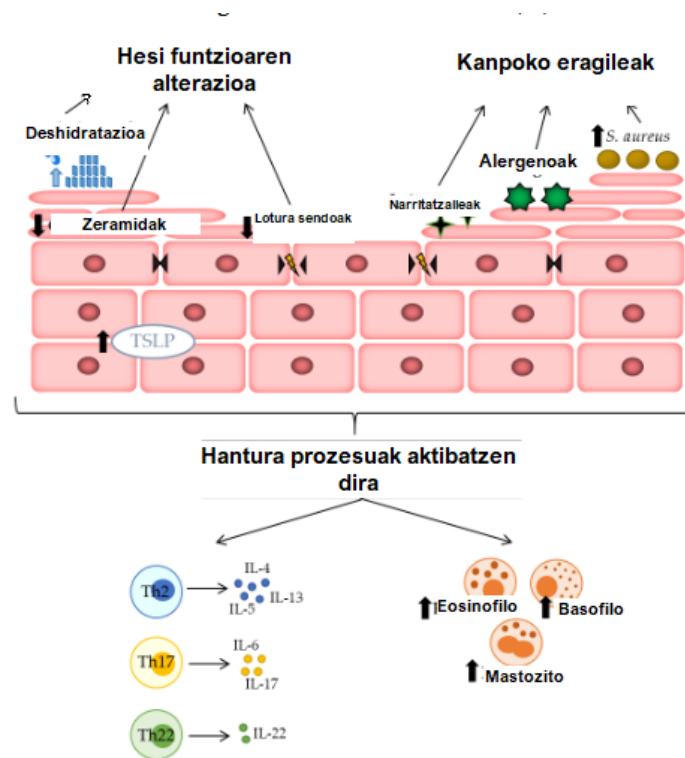
Lan hau garatu ahal izateko, nagusiki azken hamarkadako bibliografia aztertu da, horretarako datu base desberdinak erabiliz; hala nola, PubMed, Dialnet, Google Scholar edo Sci-Hub. Hauetan, hitz gako desberdinak erabili dira, intereseko bibliografia arakatu eta aztertu ahal izateko.

3. GARAPENA

3.1. DERMATITIS ATOPIKOA

Dermatitis atopikoa pairatzen duten pazienteek, azal lehorra, azkura bizia eta larruazaleko hesiaren disfuntzio bat pairatzen dute, eta honek, sentikor egiten ditu infekzioen aurrean.¹⁹

Hasteko, dermatitis atopikoan oso nabaria den deshidratazio bat egongo da, zeramida izeneko azaleko lipidoen eta zelulen arteko loturen indarraren murrizpenaren ondoriozkoa, ur galera transepidermikoaren areagotze bat eragiten dutena.¹ Horretaz gain, kanpoko eragileek ere zeresana dute, hala nola narritatzaileak, alergenoez edota *S. aureus* bezalako patogenoez; zeinak elkarrekin, T zelulek bideratutako larruazaleko hantura prozesuak aktibatzen dituzten (3.irudia).^{1,10}



3. irudia: Dermatitis atopikoaren mekanismoak.

Honen harira, aipatu beharra dago, larruazalaren hesi funtzioaren garrantzia dermatitis atopikoa bezalako patologietan; izan ere, hesi funtzio honen alterazioak, erlazioa izango du gaixotasun honen agerpenean eta honen alterazioan faktore ugari parte hartzen dute, hala nola, mutazioek, azkuraren eraginezko lesioek edota mikrobiotaren alterazioek besteak beste.¹⁰ Larruazalaren egiturari dagokionez, lehenik epidermisa dugu eta honen kanpoaldeko

geruza, estratu korneoa da hainbat proteina eta lipidoz osaturik dagoena. Bere funtzio nagusienetako bat, larruazala babestea izango da alergenoren eta infekzioen aurrean eta gainera, ur galera transepidermikoaren murrizteko ezinbestekoa izango da; izan ere, aurretik esan bezala, ur galera hau areagotuta egongo da dermatitis atopikoa pairatzen duten pazientetan eta ondorioz, horren garrantzitsua den hesi funtzio honetan alterazioak egongo dira.¹

3.1.1. Dermatitis atopikoaren etiopatogenia

Aurretik aipatu moduan, oraindik ez dago guztiz argi zeintzuk izan daitezkeen dermatitis atopikoaren eragileak, baina gaixotasun honen agerpena hainbat faktorekin erlazionatu izan da; hala nola genetikak, inguruneak edota immunitate sistemak zeresana dute eta hauek guztiak elkarrekin erlazionaturik daude.^{1,6,20} Halaber, dermatitis atopikoa epidermiseko hesi funtzioaren endekapenarekin, mikrobiotaren alterazioekin eta immunitate sistemaren erregulazioaren aldaketekin lotura zuzena du.¹⁰ Gainera, filagrina, estratu korneoan dagoen proteina bat da eta bere urritasunaren ondorioz, hesi funtzioaren alterazioa gertatzen da, hantura eta T zelulen agerpena sustatuz.^{1,10}

Genetika :

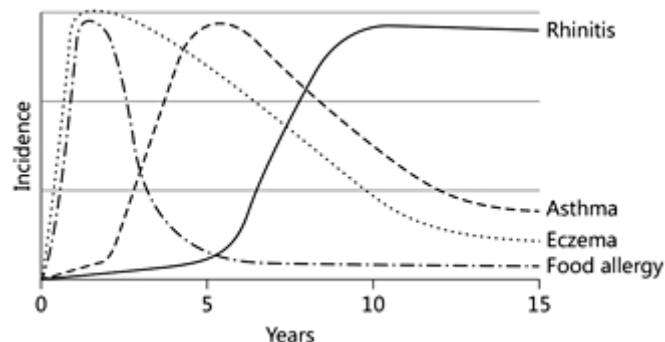
Egin diren ikerketek adierazi dute, dermatitis atopikoa oso gaixotasun heredagarria dela, hain zuzen ere, familian aurrekari atopikoa izatea, arrisku faktore garrantzitsuenetariko bat da gaixotasun hau azalertzeko garaian.^{1,10} Are gehiago, aipaturiko filagrina izeneko proteina kodifikatzen duen genearekin erlazionaturik dagoela pentsatzen da;¹ izan ere, proteina honek, pH-a mantendu eta larruazaleko hesi funtzioa osotasunean kontserbatzen du, korneozitoak (keratinozito helduak) modu egokian garatu eta estratu korneoaren hidratazioan diharduten metabolitoak sintetizatzeke ezinbestekoa delako.¹⁰ Beraz, jakina da, filagrina kodifikatzen duen genearen mutazioa duten pertsonen, korneozito irregularrak eta deformatuak dituztela eta beraz,¹⁷ gaixotasun alergikoak pairatzeko 3tik 5 aldiz probabilitate handiagoa dutela, bereziki asma eta alergia.¹

Immunitate sistema

Azaleko hantura gaixotasunen artean, dermatitis seborreikoa, aknea, dermatitis atopikoa eta psoriasis ditugu esanguratsuenak, bizi kalitatean duten eraginari dagokionez;⁶ hain zuzen ere, zitokina proinflamatorioekin erlazionatutako gaixotasunen prebalentzia areagotzen ari dela jakin izan da eta horien artean ekzema atopikoa, errinitisa edo asma ditugu.^{1,11}

Dermatitis atopikoa duten pazienteek, azkura izugarria jasaten dute eta hazka egitearen ondorioz, keratinozitoak aktibatu eta zitokina eta kimiokina desberdinak askatzen dira. Prozesu honek, T linfozitoen agerpena sustatzen du, bereziki Th2 linfozitoena eta hauek, IL-4, IL-5 eta IL13 sintetizatzen dituzte, hantura eta azkura gehiago eraginez eta berriro hazka eginez,^{2,11} zikloa behin eta berriz errepikatuz. Paziente batzuetan, E immunoglobulina (EIg) eta eosinofiloen igoera nabarmena ikusi da, baina hau dermatitisaren forma larrienekin soilik erlazionatu izan da, hori dela eta, balio hauek baxuak izan ohi dira gaixotasunaren hasierako faseetan.^{1,8}

Aipatu moduan, dermatitis atopikoa beste hainbat gaixotasun immunologikorekin erlazionatuta dago.³ Hain zuzen ere, grafikan ikusten den moduan, dermatitis atopikoa, ondoren agertzen diren gaixotasun alergikoen lehenengo manifestazio klinikoa da eta adinean aurrera goazen heinean, asma edo errinitisa bezalako gaixotasunak azalerratu ohi dira (4.irudia).³ Hasiara batean, ekzema eta alergiak agertu ohi dira eta ondoren, hauen intzidentzia murriztuz doa beste gaixotasun inflamatorio batzuk agertuz, hala nola, asma edota errinitisa.^{3,11}



4. irudia: Atopia mota desberdinen intzidentzia adinaren arabera.

Mikrobiota

Hasteko, garrantzitsua litzateke, mikrobiota eta mikrobiomaren arteko desberdintasunak argitzea, askotan bi kontzeptu hauek erabiltzen baitira elkarren artean bereizketarik egin gabe. Mikrobiomak, bere baitan hartzen ditu, alde batetik, gizakian dauden mikroorganismo guztiak (mikrobiota) eta baita bere genoma eta inguruneko faktoreak ere; mikrobiota aldiz, ingurune konkretu batean dauden mikroorganismoen multzoa da.²¹

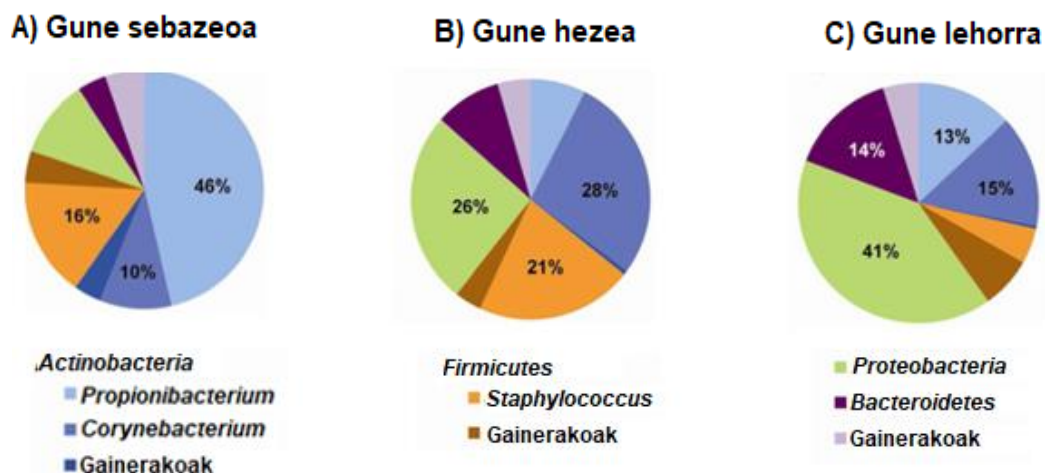
Azken urte hauetan, ikusi izan da, mikrobiotak paper garrantzitsua benetzen duela dermatitis atopikoaren agerpenean. Halaber, gaixotasun hau mikrobiomaren desoreka batekin

erlazionatzen da eta bereziki, *S. aureus* espeziearen kolonizazioarekin zerikusia duela pentsatzen da, paziente osasuntsuekin konparatuz, dermatitis atopikoa pairatzen dutenetan espezie honen agerpena nabaria baita.⁶ Honen harira, ikusi izan da, dermatitis atopikoa pairatzen duten pazienteetan bakterioen bioaniztasunaren murrizketa bat dagoela, *S. aureus* espeziearen areagotze nabari batekin batera eta horretaz gain, *Streptococcus*,^{22,6} *Cutibacterium*,^{22,6} *Acinetobacter*⁶ eta *Corynebacterium*²² generoak murrizten direla jakin da. Azken genero hau, gaixotasunaren forma larrienekin erlazionatzen da eta dermatitis atopiko arina duten pertsonetan aldiz, *Staphylococcus epidermidis* da espezie nabariena (1.taula).²²

1. **taula:** Dermatitis atopikoan dauden mikrobiomaren aldaketak.

	AREAGOTU ↑	MURRIZTU ↓
DERMATITIS ATOPIKOA	<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Streptococcus</i> spp.
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Cutibacterium</i> spp
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Corynebacterium</i> spp.

Era berean, ikusi izan da, kokapen anatomikoaren arabera, azalean agertzen diren gaitzak izaera ezberdina izan ohi dutela, esaterako, dermatitis atopikoa ingurune hezeetan agertzen da normalean, adibidez ukondoaren barrualdean eta psoriasis, berriz, ukondoaren kanpoaldean agertu ohi da, ingurune lehorragoa baita.¹⁹ Gertakari honen azalpena, ingurune bakoitzean dagoen mikrobiotarekin erlazionatu izan da; hori dela eta, ingurune bakoitzean agertzen diren bakterien karakterizazioa egitea lagungarria izango da leku bakoitzean agertzen diren larruazaleko gaixotasunen nondik norakoak eta oinarriak zein diren hobeto ulertu ahal izateko.¹⁷



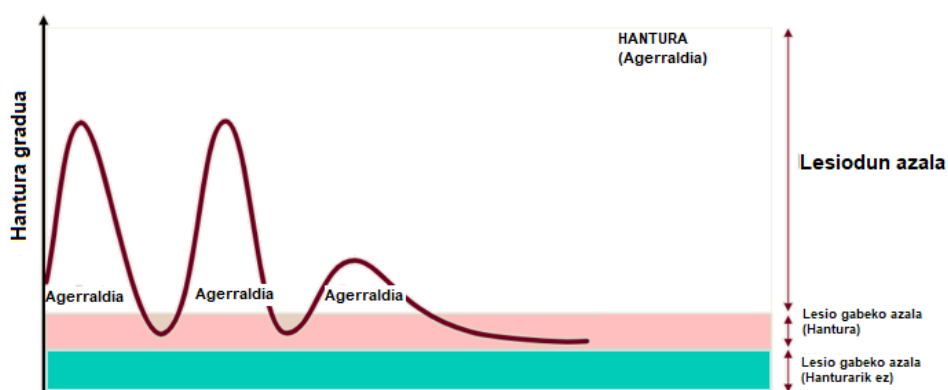
5. **irudia:** Larruazaleko gune desberdinetan dagoen mikrobiotako espezie bakoitzaren portzentaiak: (A) sebazeoa, (B) hezea eta (C) lehorra

5. irudian ikusten den moduan, guruin gehiago dagoen lekuan, *Propionibacterium* generoa gailentzen da, leku hezeagoetan berriz, *Corynebacterium* generoa da nagusia eta ingurune lehorretan berriz, *Proteobacteria*-k agertzen dira gehienbat.^{6,16}

Psoriasis eta dermatitis atopikoari lotutako mikroorganismoak ezagutzeko kultibazio metodoak erabili izan dira, baina bakteria andui ugari ezin dira kultibatu laborategian, soilik %1 baino gutxiago detekta daitezke zorritzarez.¹⁹ Hori dela eta, gaur egun, DNAREN amplifikazio eta sekuentziazioak erabiltzen dira, metodo metagenomikoak hain zuzen ere;⁶ izan ere, teknika hauek, kultiboa alde batera utziz, larruazaleko mikrobiotaren eta bere geneen edukiaren informazio kualitatibo zein kuantitatiboa helarazteko gai dira, “mikrobioma” deritzona.¹⁶ Esandakoa kontutan hartuz, agerikoa da dermatitis atopikoak eta mikrobiotak duten erlazioa eta beraz, lan honetan arlo horretan sakondu eta mikrobiotaren alterazioek dermatitis atopikoaren agerpenean nola eragin dezakeen aztertuko dugu.

3.1.2. Dermatitis atopikoaren manifestazio klinikoak

Gaixotasun hau azaleratzen denean agertzen diren seinu eta sintoma nabarietak hantura, gorritasuna, xerosia eta pruritoa dira batez ere, kroniko eta errepikariak izan ohi direnak.^{2,23,24} 6. irudian ikusten den moduan, dermatitis atopikoan, agerraldi errepikariak deskribatzen dira, fase horietan lesioak eta hantura agertuz eta aldiz, lesioak agertzen ez direnean, hantura bat egongo da azalean baina begi bistaz ikusten ez dena eta beraz, tratamenduaren helburua, agerraldien arteko denbora ahalik eta gehien luzatzea izango da.²⁵



6. irudia: Dermatitis atopikoaren sintomen izaera denboran zehar.

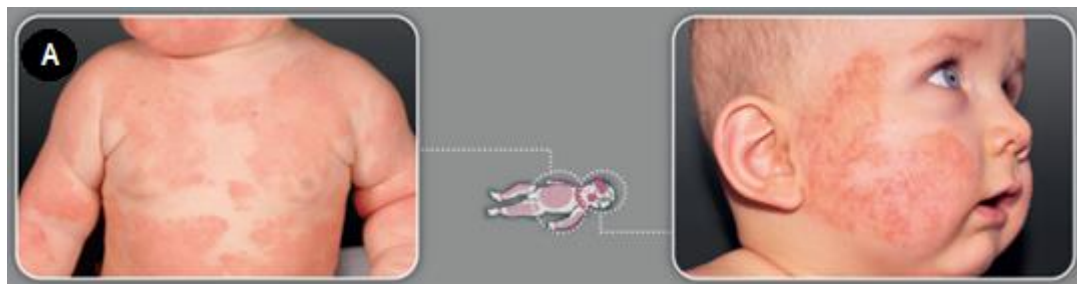
Esan bezala, lesio mota desberdinak ageri dira dermatitis atopikoan gaixotasunaren fasearen eta eboluzioaren arabekoak izango direnak. Fase kronikoetan, lesioak leunagoak izaten dira eta fase akutuetan berriz eritemak agertu ohi dira, batzuetan pruritoa ere agertzen delarik; 7. irudian aurkezten dira ager daitezkeen lesio mota batzuen adibideak.¹



7. irudia: Xerosia (A), ekzema (B), pitiriasis alba (C)

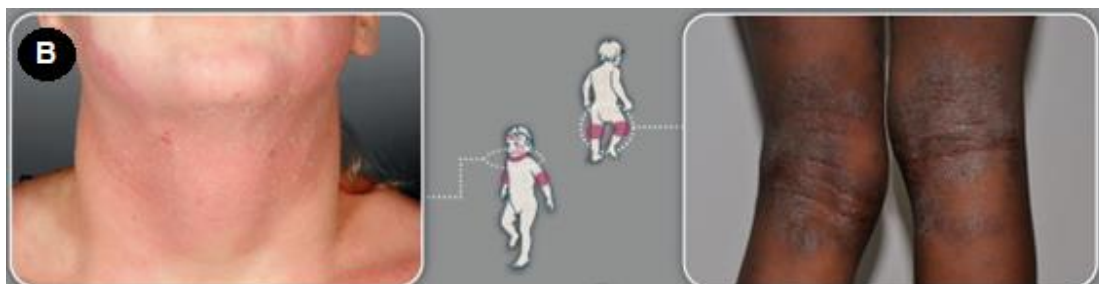
Gainera, adinaren arabera, agertuko diren lesioen kokaleku eta izaera ere desberdina izango da:

A) Edoskitzaroan (2 hilabete-2 urte): normalean lesioak aurpegian, buruan, gorputz-adarretan edota pardelaren inguruan agertzen dira. Lesio akutuak izan ohi dira, zehaztugabeko eritemarekin eta besikulak edo exudatuak ere bai batzuetan.^{1,2}



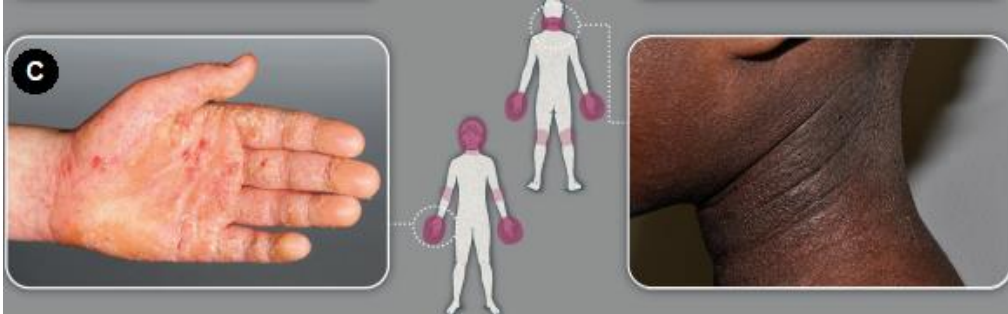
8. irudia: Edoskitzaroan agertzen diren lesioen kokalekua.¹⁰

B) 2 urtetik aurrera, ekzema lokalizatuago bihurtzen doa, batez ere tolesduretan agertzen delarik, hala nola, eskumuturrean, ukondoaren barrualdean, belauen barrualdean, orkatilan edota eskuetan. Ondoren, lesio lekuetan hipopigmentazioak agertu ohi dira, “pitiriasis alba” moduan ezagutua, jasandako lesioen ondorioz eta kroniko bihurtzen da, azal lehorrarekin batera agertuz (xerosia).^{1,2}



9.irudia: 2 urtetik 14 urte bitartean agertzen diren lesioen kokalekua.¹⁰

C) Nerabezaroan eta heldutasunean normalean ekzema ez da oso zehaztua izaten, baina normalean eskuetan, betazaletan, aho inguruan, begi inguruan edo tolesduretan nabarmenki azaleratzen da. Aurreko faseen jarraipen bat izan ohi da normalean baina bat batean ere ager daiteke adin honetan eta lesio lehor eta ezkatatsuen bidez identifikatu daiteke.^{1,2}



10. irudia: Nerabezaroan eta heldutasunean agertzen diren lesioen kokalekua.¹⁰

3.2. GIZA MIKROBIOTA

Gure larruazala, gorputzeko organorik handiena da eta kontaktu zuzena du kanpo ingurunearekin. Mikrobiotaren funtsa nagusiki bakterioak, onddoak eta birusak dira eta horien artean bakterioak dira gehien ikertu direnak.^{19,22} Hain zuzen ere, milioika bakterio horiek, sinbiosian bizi dira gizakiarekin, bizitzarako beharrezkoak diren erantzunen modulazioan parte hartuz, hala nola, gaixotasun immunitarioak modulatu.¹⁷

Mikrobiotaren parte diren mikroorganismo hauek hainbat lekutan aurkitu ditzakegu, hala nola, epidermisan, dermisan eta baita azal azpiko ehunean ere. Hau da, ez daude soilik larruazaleko kanpoko geruzan, baizik eta azaleko hesia zeharkatu eta barrurago dauden zelulekin interakzionatzen dute, bertako homeostasian eraginez.²² Harrigarria badirudi ere, nahiz eta ingurunearekin kontaktu zuzenean egon, mikrobiotaren konposizioa nahiko egonkorra izan ohi da eta ez du ia aldaketarik jasaten heldutasunean; beraz, honek adierazi dezake mikrobiota sinbiosian bizi dela ostalariarekin era batera edo bestera.⁶

Banako bakoitzak, guruin eta ile folikulu desberdinak ditugu gorputzeko alderdiaren arabera eta baita lipido, entzima, gatz eta konposatu desberdinak ere; hori dela eta, azaleko mikrobiota garatzeko, banako bakoitzak inguruneke faktore desberdinak izango ditugu eta beraz, emaitza desberdina izango da kasu bakoitzean.⁶ Azala da mikroorganismo ugariren aurkako lehenengo hesia eta bere funtzio nagusia ondo egin ahal izateko, geruza desberdinez osatuta dago. Lehenengo geruza mikroorganismo osaturik dago, babes honetan parte hartzen dutenak hain zuzen ere,^{6,19} patogenoen aurkako konposatuak jariatuz eta horrela azaleko hesi funtzioan parte hartuz. Ezaguna da, azaleko metro karratu bakoitzeko milioi bat

bakteria daudela,⁶ ehundaka espezie desberdinekin eta hau balioztatzeko, lehen aipatu moduan, kultibazio metodoen efektibitate ezaren ondorioz, teknika genomikoak erabiltzen dira gaur egun, lagineko gene sekuentzia desberdinak detektatzeko gai direnak, espezie konkretu bat bakandu beharrik gabe.^{16,19}

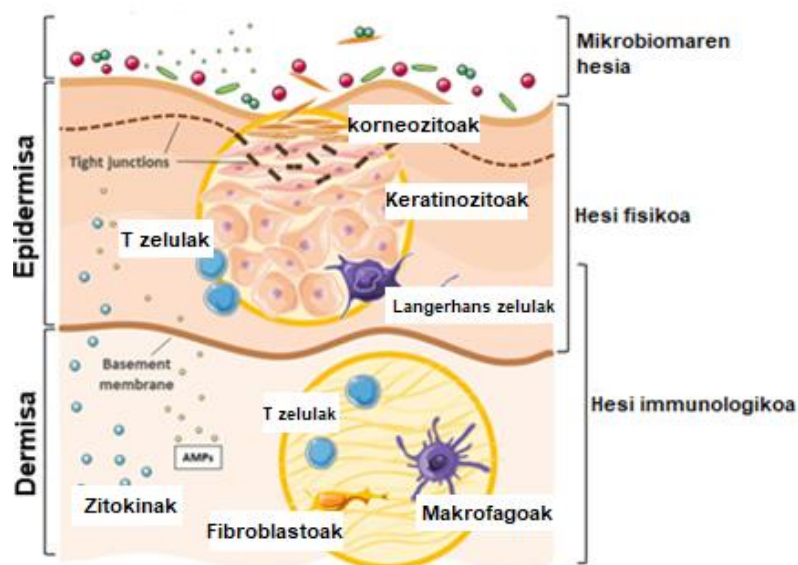
3.2.1. Mikrobiotaren funtzioak

Esan bezala, hesteko eta larruazaleko mikrobiotak funtzio garrantzitsu ugari betetzen ditu, gorputzaren homeostasia mantentzeko beharrezkoak diren prozesu desberdinetan parte hartuz. Horien artean aipatzekoak dira alde batetik, barrera funtzioa, funtzio immunologikoa edota kate laburreko gantz azidoen sintesia besteak beste.

Barrera funtzioa:

Larruazala, infekzioen aurkako lehenengo hesia da, bai hesi fisiko zein immunologikoa eta funtzio garrantzitsuenetariko bat betetzen du immunitate sistemaren funtzionamenduari dagokionez.^{16,19} Hestearekin batera, larruazala immunitate sistemaren kontrolik handiena duen organoa da, mikroorganismo patogeno eta ez patogenoen artean bereizteko gaitasuna duena.

Epidermisean keratinozitoak daude, ondoren korneozito bihurtzen direnak eta hauek, geruza estu bat osatzen dute, mikroorganismoak atxikitzeko gai dena. Dermisak berriz, bigarren hesi moduan jarduten du eta immunitate sistemak parte hartzen du, patogenoen aurkako prozesuak martxan jarriz (11. irudia).¹⁹



11. irudia: Larruazalaren hesi funtzioa.

Larruazaleko mikrobiotak hainbat patogenoren kolonizazioa inhibitzen du, hala nola *S. aureus* bezalakoena eta beraz, funtzio oso garrantzitsua betetzen du epidermiseko hesiari dagokionez, berezko immunitatea nahiz moldaerazkoa modulatzeko gai baita.¹⁷ Horretaz gain, epidermisak, dermisak eta larruazalpeko ehunak, hesi fisiko gisa jokatzen dute kanpoko patogenoen aurka eta hesi honen osotasunak zeresana izango du azaleko mikrobiotaren egoerari dagokionez eta ondorioz baita ostalariaren osasun egoerari dagokionez ere.⁶ Gainera, larruazaleko kanpoaldeko geruzak, geruza korneoak, pH azidoa du eta hori beharrezkoa da larruazalaren babeserako eta funtzio antimikrobiano egokirako;^{17,24} izan ere, pH azido honek hainbat mikroorganismoren hazkuntza mugatzen du. Zehazki, *S. aureus* espezieak pH azidoan hazteko zailtasunak ditu, estratu korneo osasuntsuan nabari den moduan, baina pH-a basikoago bihurtzen denean areagotu egiten da eta hau da, hain zuzen ere, dermatitis atopikoan gertatzen dena.^{17,19,24}

Funtzio immunologikoa:

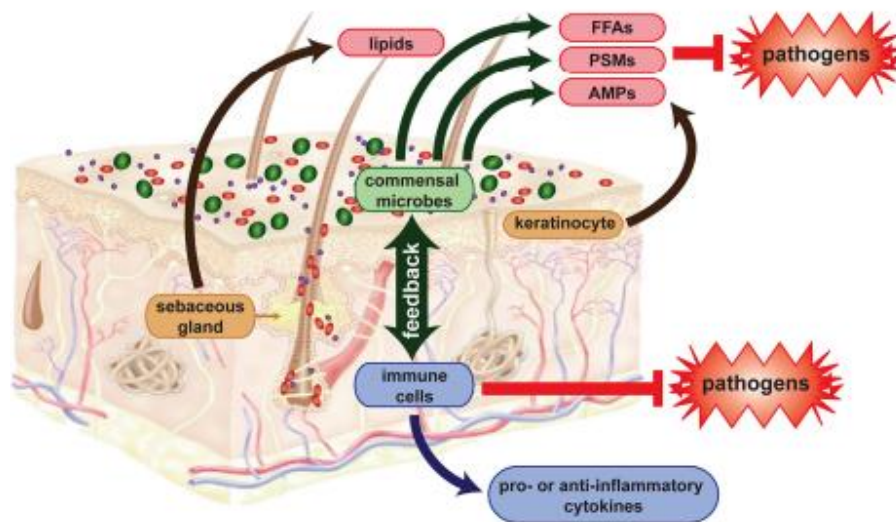
Hesi fisikoaz gain, hesi immunitarioa ere existitzen da, ez-espezifikoa alde batetik (berezko erantzun immunologikoa), erantzun bizkorra eta berehalakoa ematen duena; eta baita erantzun espezifikoa ematen duena eta ekintza luzeagoa duena ere (moldaerazko erantzun immunologikoa). Lehenengoak, erantzun zuzena eta azkarra emango du patogenoen aurka, mekanismo desberdinen bidez eta moldaerazko erantzun immunologikoak, ostera, erantzun motelagoa ematen du baina ondoren memoria izateko gaitasuna du eta beraz, aurrerago, erantzun espezifikoa askoz indartsuagoa ematen du, berezko immunitateak patogenoa ezin duenean eliminatu.^{6,20} Hori horrela izanik, azaleko gaixotasunen oinarria, erantzun immunologiko desegoki bat izan daitekeela uste da eta honen ondorioz, kalteak azaleratzen dira, berez arrisku errealik ez dagoenean. Jakina da, ingurunean aurkitzen diren antigeno ugariaren aurrean, Th2 zelulen erantzuna nagusitzen dela dermatitis atopikoa pairatzen duten pazientetan, hipersentsibilitatea eraginez.^{23,25}

Horretaz gain, dermatitis atopikoan, larruazalean sintetizatzen diren peptido antimikrobianoen (AMP) murrizpen bat ikusi izan da,³ berezko immunitate sisteman parte hartzen dutenak hain zuzen ere eta honek azaldu dezake, paziente hauetan infekzioen aurrean babesteko dagoen gaitasun eza. Gainera, *S. epidermidis* espeziea eta *Propionibacterium* generoaren kolonizazioa nabari da hantura gaixotasun hauek jasaten dituzten pazientetan; hain zuzen ere, ostalariaren berezko immunitatea modulatzeko gai direnak, peptido antimikrobiano ugari sintetizatu eta mikroorganismo patogenoei aurre eginez.^{6,24}

Kate laburreko gantz azidoen sorkuntza:

Sebozitoak, sebo guruina osatzen duten zelulak dira eta gantz azido askeak produzitu ditzakete seboko triglizeridoen hidrolisi bidez;¹ esaterako propionato eta butirato, funtzio antiinflamatorioa izateaz gain, mikrobioen aurka egiteko gai direnak.¹⁶

Esan bezala, sebo guruinek gantz azido askeak (FFA) produzitzen dituzte, eta bakterio komentsalek berriz, peptido antimikrobianoak (AMP), gantz azido askeak (FFA) eta fenoletan disolbagarriak diren modulinak (PSM) produzitzeko gai dira eta hauek guztiek, elkarrekin patogenoei aurre egiten diete (12. irudia).¹⁶ Beraz, patogenoei aurre egiteko, larruzalاک duen gaitasuna bi mekanismo nagusiren bidez azaldu genezake; alde batetik, sebozito, keratinozito eta bakterio komentsalek sintetizatzen dituzten konposatuen bitartez eta baita immunitate sistemak eragiten duen erantzunaren bitartez ere.



12. irudia: Patogenoei aurre egiteko mekanismoak.

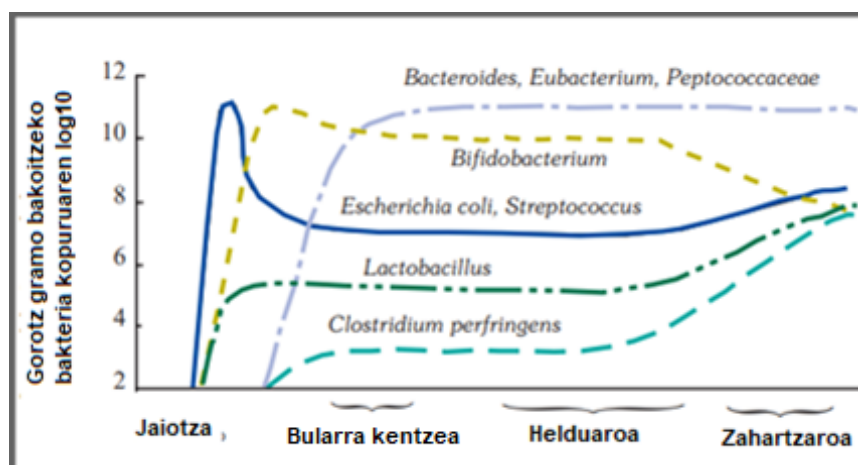
Esan bezala, propionato eta butirato bezalako kate laburreko gantz azidoek, parte hartzen dute defentsa funtzioan.^{7,26} Hots, dermatitis atopikoa duten pazienteetan konposatu hauen murrizketa bat nabari izan da eta hortaz, esan genezake, ezinbestekoak direla hesi funtzioa egoki mantendu ahal izateko. Halaber, aipaturiko gantz azido hauek jariatzen dituzten espezieen murrizketa batek, hestean hantura egoera bat eragin dezake eta ondorioz, hesiaren osotasuna galtzeko arriskua egongo litzateke, azaleko gaixotasun inflamatorioen arrisku faktore garrantzitsuenetariko bat hain zuzen ere.¹

3.2.2. Mikrobiotan eragina duten faktoreak

Giza mikrobiotak aldaketa esanguratsuak jasan ditzake banako bakoitzaren barne faktoreen edo ingurune faktoreen ondorioz. Horien artean, aipatzekoak dira; jaiotzen garen momentuan gertatzen den mikrobioen kolonizazioa, jaioberri ondorengo urteetan jasotzen den elikadura, faktore immunologikoak, antibiotikoen erabilera edota ematen den bizimodua.^{1,3,10} Hauek guztiek, zeresana izango dute garatuko den mikrobiotan eta beraz, baita honekin erlazionaturiko gaixotasunetan ere.

Uteroko kolonizazioa:

Hasiera batean, fetuaren larruazala esterila da, baina ingurunearekin kontaktuan jartzen garenetik, aldaketak nabaritzen dira eta larruazala modu desberdinean garatzen doa kokalekuaren, temperaturaren edota hezetasunaren arabera, esaterako.¹⁶ Bestalde, hesteko mikrobiota ere, garatuz doa jaiotzen garen momentutik, 3 urte bete arte, non jada mikrobiota ia osotasunean garatzen den, helduen antzeko ingurune anaerobikoa lortuz.²⁷ 13. irudian ikusten da nola hesteko mikrobiotak aldaketak jasaten dituen jaiotzen garen momentutik; hasiera batean, *Bifidobacterium* spp., *Streptococcus* spp. eta *Escherichia coli* espezieak nagusitzen direlarik ondoren, heldutasunean, meseta egoera bat lortu arte.²⁸



13. irudia: Adinaren arabera hesteko mikrobiotaren osaeran dauden aldaketak.

Aipatzekoa da, jaiotzeko moduaren arabera mikrobiota osatzen duten espezieen desberdintasunak. Izan ere, azaleko mikrobiomari dagokionez, bagina bidez jaiotzen diren umeen mikrobioma oso antzekoa izango da amaren baginako mikrobiomarekin alderatzen badugu eta aldiz, zesarea bidez jaiotzen diren umeena, aldiz, amak azalean duenaren antzekoa izango da.^{5,24}

Ama eta umearen elikadura:

Mikrobiotaren garapenean eragina duen beste faktore garrantzitsu bat, ama eta umearen elikadura izango da eta arlo honetan, amaren esnearen bidez elikatzeak, garapen honetan duen eragina da aipatu beharrekoa;^{12,27,29} izan ere, mikrobioma proiektuan aurkitu zuten moduan,³⁰ amaren esnearen bidez elikatzeak, eragina izango du heldutasunean izango dugun gorputzeko bakterien konposizioan.²⁷ Edoskitzeak, mukosaren heldutasuna sustatzeko gaitasuna du, hesteko floraren osotasuna mantentzearekin batera eta beraz, gaixotasun infektzioen aurrean babesteko duen gaitasuna, mekanismo desberdinen bidez azaldu genezake. Alde batetik, mukosaren heldutasuna sustatuz, hesteko floraren osotasuna mantentzen laguntzen du, jaioberriaren immunitate sistemaren aktibazioaren ondorioz eta bestalde, kanpoaldetik etor daitezkeen antigenoen aurkako esposizioa inhibituz.²⁹

Honetaz gain, pentsatzen da, amaren esnea hartzea onuragarria izan daitekeela hainbat alergia mota ekiditeko, bertan alergenok desberdinak daudelako esne artifizialean agertzen ez direnak; beste oligosakarido mota batzuekin batera, hesteko mikrobiota estimulatzen eta garatzen laguntzen dutenak.^{27,31} Oligosakarido hauei, prebiotiko deritze eta kolonera iritsi eta bertan onuragarriak diren bakterioen hazkuntza estimulatzen dute hesteko mikrobiotaren garapena faboratuz.^{12,31}

Amaren esnea hartzen duten umeetan, *Bifidobacterium* generoaren gailentze bat nabari izan da gorotzetan eta hauek, azetato eta L-laktato metabolitoak produzitzen dituztenez,^{17,26} ume hauen gorotzek pH baxuago bat aurkezten dute, formulekin elikatzen direnekin konparatuz. Metabolito hauek sortzen duten inguruneak, hain zuzen ere, hesi kimiko baten moduan jokatzen du patogeno garrantzitsuen aurka eta pentsatzen da edoskitzeak ematen duen babes efektuaren erantzule izan daitezkeela infekzioen aurrean.^{17,27} Beraz, alde batetik, azetatoak zelula epitelialen defentsa funtzioan eragin positiboa duela ondorioztatu genezake eta gainera, amaren esneko oligosakaridoen ondorioz estimulatutako *Bifidobacterium*-en hazkuntzak, patogenoen murrizpen esanguratsua eragiten duela.^{12,26,31} Hori guztia kontutan hartuz, ondoriozta dezakegu, bizitzaren hasierako faseak zeresan handia duela gaixotasun immunitario kronikoen nondik norakoak hobeto ulertu ahal izateko eta horrekin batera, prebentzio neurri egokiak hartu ahal izateko horiek ekiditeko helburuarekin.

Bizimodua:

Gehiegizko higieenak eragina izan dezake mikrobiota garatzeko garaian eta honekin batera,^{15,21} gaixotasunen aurrean erantzun bat emateko gaitasuna desberdina izango da. Hau bereziki garrantzitsua izango da bizitzako lehenengo urteetan, oraindik mikrobiota ez baitago

guztiz garatuta eta hau da, hain zuzen ere, immunitate sistema piztu eta erantzuna emango duena. Gainera, ikusi izan da, ekzema atopikoa pairatzeko probabilitatea areagotu egiten dela fetuaren eta umearen immunitate sistema mikrobioen kontaktutik galarazten den momentutik.^{15,32}

3.3. DISBIOSIA

Giza mikrobiota osatzen duten mikroorganismoak sinbiosian bizi dira bere ostalariarekin eta azalean, hesi funtzioaz arduratzen dira. Hala ere, ingurune eta barne faktore espezifiko batzuen ondorioz, hesi funtzio hau aldatzen denean, erantzun immunologiko bat eragiteko gai da, bai berezko edo moldaerazko immunitatearen bidez, homeostasia mantentzeko helburuarekin.²² Honela, mikrobiotaren aldaketaren bat gertatzen denean, "disbiosi" baten aurrean gaudela esaten dugu eta honek, eragina izango du immunitate erantzunean eta baita horren ondorioz sortzen diren larruazaleko gaixotasunetan ere.^{11,19}

Homeostasiaren alterazio bat gertatzen denean, eragilea edozein dela ere, hainbat gaixotasunen agerpena sustatu daiteke; esaterako hanturazko gaixotasun kronikoa, obesitatea, diabetesa, dermatitis atopikoa edota alergia.^{16,22} Pentsa izan da, gizakiaren azaleko mikrobiotaren aldaketek desoreka immunitario bat eragiten dutela eta ondorioz hantura erantzuna eta beraz, garrantzi izugarria du azaleko hanturazko gaixotasunen agerpenean.^{22,24} Zehazki, *S. aureus* espeziearen gainproduktioak, eta honek sortutako toxinen ondorioz aktibatzen diren T zelulek, makrofagoek eta mastozitoek bideratutako erantzun immunitarioa martxan jartzen dutela iradokitzen da.¹⁹



Ikerketa ugari aditzera eman dute mikrobiotaren aldaketen ondorioz sortzen diren hainbat azaleko gaixotasunen erlazioa eta horri esker aurrerapen garrantzitsuak egin dira gaixotasun horien diagnostiko eta tratamenduari dagokionez.¹⁶

3.3.1. Disbiosia dermatitis atopikoarekin erlazionatuta

Azaleko eta hesteko mikrobiomaren konposizio eta funtzioaren aldaketak, disbiosi deritzenak, erantzun immunologikoaren alterazioarekin eta larruazaleko gaixotasunen agerpenarekin erlazionatu izan dira.^{15,17}

2. taulan ageri den moduan,²² desberdintasun nabariak daude hesteko mikrobiotaren konposizioan dermatitis atopikoa pairatzen duten pazienteen eta pertsona osasuntsuen artean, beraz, honek adierazi dezake, hesteko mikrobiota espezifiko bat existitzen dela dermatitis atopikoa pairatzen duten pazienteetan.

2. taula: Hesteko mikrobioman ageri diren desberdintasunak pertsona osasuntsuarekin alderatuz.^{17,33}

	
<i>Clostridium difficile</i>	<i>Bifidobacterium</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacteroidetes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacteroides</i>

S. aureus espeziea, dermatitis atopikoarekin gehien erlazionatzen den patogenoa da, hain zuzen ere, dermatitis atopikoa pairatzen duten pazienteen %70etan agertzen da lesioak dauden lekuetan,^{9,24} baina paziente osasuntsuetan, berriz, honen agerpenaren prebalentzia %20 inguruan ezartzen da.^{6,17} Izatez, espezie hau, larruazal osasuntsuan agertzen da kalterik egin gabe, baina epidermisak alterazio bat jasaten duenean, bakterio hauek kaltegarri bihurtu ahal dira.¹⁶ Are gehiago, dermatitisa duten pertsonetan, *S. aureus* espeziearen menpekotasuna, *Staphylococcus koagulasa* negatiboen (*S. epidermidis* adibidez) murrizpen batekin erlazionatu da, zeinak *S. aureus*-en aurkako antimikrobianoak sortzeko gai diren.^{17,20}

Giza mikrobiomaren ikerketak nagusiki digestio sistema osatzen duten mikroorganismoetara bideratzen dira; izan ere, gorputzeko guneha osatzen duten bakterioak hainbat gaixotasunekin erlazionatu izan dira, hala nola, gaixotasun inflamatorioak, alergiak, diabetesa, obesitatea, minbizia edota depresioa besteak beste.²⁴ Beraz, aurretik esan bezala, bi faktore nagusik parte hartzen dute dermatitis atopikoaren agerpenean; alde batetik, mikroorganismoen bioaniztasunaren murrizpena eta bestalde, *S. aureus* espeziearen areagotze bat.^{29,31}

S. aureus-ek gainazalean dituen hainbat konposaturen bidez, immunitate sistema aktibatu eta hantura egoera bat eragiteko gai da. Konposatu horien artean, dermatitis atopikoa, gainazalean dituen superantigenoekin erlazionatu izan da, T zelulen aktibazioa eta zitokina proinflamatorioen askapena eragiten dutenak hain zuzen.⁶ *S. aureus*-ek gainera, keratinozitoak kitzikatzen ditu proteasa endogenoen espresioa areagotuz, hesi funtzioaren apurketa eragiteko gai direnak eta horretaz gain, IL-13-ren espresioa areagotzeko gai da, azkurarekin erlazionatutako zitokina hain zuzen ere, peptido antimikrobianoaren sintesia murrizteko gai dena.^{32,34}

Staphylococcus koagulasa negatiboek, hala nola, *S. epidermidis* bezalakoek, immunitate sistemaren modulazioan parte hartzen dute eta gainera, azken honek, *S. aureus*

selektiboki inhibitzen duten molekulak sintetizatu ditzake aktibitate antimikrobianoa hobetuz eta beraz, zailagoa izaten da *S. aureus* espeziearen hazkuntza eta atxikipena.³⁴

3.4. DERMATITIS ATOPIKOAREN TRATAMENDUA

Gaur egun, dermatitis atopikoari aurre egiteko tratamenduak kortikoide, antihistaminiko, hidratatzaile eta emolienteen erabileran oinarritzen dira nagusiki. Fase akutuetan kortikoideak dira erabilienak, immunitate sistemaren gainaktibazio horri aurre egin eta agertzen den hantura hori murrizteko helburuarekin, odol hodien uzkurdua eragiten dutelako,²²³ baina albo ondorio ugari agertzen dira hauen erabilera denboran asko luzatuz gero. Hori horrela izanik, estrategia berriak aztertzen ari dira gaitz honi beste modu batzuetara aurre egin eta sintomen agerpenen arteko denbora ahalik eta gehien luzatu ahal izateko, pertsona hauen bizi kalitatea hobetzeko helburuarekin.

Planteatu diren tratamenduen artean probiotiko sistemiko eta topikoak aipatu ditzakegu edota baita mikrobioen metabolito espezifiko batzuen erabilera ere, patologia honen prebentzioan erabilgarriak izan daitezkeenak.^{11,26,35}

3.4.1. Probiotiko eta prebiotikoak

Probiotiko deitzen zaie hesteetako florarentzako onuragarriak diren mikroorganismo bizidunak dituzten prestakinei edo elikagaiei eta prebiotikoek, berriz, ez dute izaki bizidunik, baina gure hesteetan jada bizi diren bakterioen hazkuntza eta ongizaterako beharrezkoak diren konposatuak dira. Batez ere inulina eta fruktooligosakaridoak (FOS) dira horiek eta ia barazki eta fruitu guztietan aurkitzen ditugu; besteak beste ligninan (zuntz disolbaezina) aberatsak diren elikagaietan, hala nola orburuetan, zainzurietan, porruetan, baratxurietan eta tipuletan.^{31,34}

Hau oinarritzat hartuz, oligosakarido prebiotikoak dieta bidez hartzeak, bifidobakteria espezieen areagotze bat eragiten dutela ikusi da eta gainera, hesteko florako patogenoak murrizteko gai direla. Prebiotiko hauek modu desberdinetan jarduten dute patogenoen aurka; sustratuen arteko lehiaren bidez, patogenoak zelula epitelialetara atxikitzea inhibituz, kate laburreko gantz azidoak jariatuz, gorotzeko pH-aren murrizketaren bidez edota peptido antimikrobianoak produzituz, besteak beste. Horrela, patogenoen hazkuntza inhibitzeko gai den ingurune bat sortzen dute, gorotzeko patogenoak murriztuz.²⁶

Probiotikoek, epitelioko zelulekin, mukosako zelula dendritikoekin eta makrofagoekin interakzionatzen dute. Hain zuzen ere, probiotikoen anduiaren arabera, immunitate sistemaren aktibazioa eragin dezakete edota tolerantzia eragin zitokina antiinflamatorioen

estimulazioaren bidez.^{20,35} Beraz, hesteko mikrobiomaren errestaurazioa, terapiarako itu garrantzitsua bat izan daiteke dermatitis atopikorako, ondorengo erantzun immunologikoetan eragina izango baitu.

Ikusi izan da, *S. epidermidis* bezalako espezieak onuragarriak izan daitezkeela dermatitis atopikoa tratatu ahal izateko, izan ere adin txikiko umeak babesteko gaitasuna du ondoren gaixotasun hau garatu ez dezaten, *S. aureus*-en aurkako molekula desberdinak sintetizatzeko gai direlako. Bestalde, *Roseomonas* bakteria gram negatiboa topikoki aplikatzeak edota *Lactobacillus paracasei*-ren suplementazioak ere dermatitis atopikoaren larritasuna, pruritoa eta kortikoideen erabilera murrizten duela frogatu da eta beraz, zenbait bakteriek duten eragin antiinflamatorioaren berri ematen digu.^{17,36}

Bestalde, aurretik aipatu moduan, oligosakarido prebiotiko espezifiko batzuek osatutako esne formula bat kontsumitzeak, umeen gorotzetako mikrobiotan aldaketak eragiten ditu eta amaren esnea hartzen duten umeen mikrobiotarekin antzekotasun handiagoa dute, bai espezie aldetik eta baita sortutako metabolitoei dagokienez ere.³¹ Horretaz gain, frogatu da, probiotikoen kontsumoa haurdunaldian eta jaio ondorengo aldiaren garrantzitsua dela, dermatitis atopikoa pairatzeko probabilitatea %21ean murrizten baitu.¹⁵ Azken batean, ondoriozta dezakegu, probiotiko espezifiko batzuen erabilera onuragarria izan daitekeela gaixotasun honen agerpena eta eboluzioa ekidin ahal izateko eta terapia itu garrantzitsu bat izan daitekeela.

3.4.2. Hesi epidermikoaren berritzea

Aipatu dugun moduan, dermatitis atopikoaren agerpena hesi epidermikoaren galerarekin erlazionatzen da, hortaz, oso garrantzitsua izango da prebentzio neurriak hartzea arlo honetan,^{1,2,23} beraz, hesi epidermikoaren itu garrantzitsu bat izango da ekzema atopikoa beste gaixotasun alergiko batzuetan garatu ez dezan. Horretarako, alde batetik garrantzitsua izango da bainu laburrak eta ur epelarekin izatea eta ondoren, emolienteak erabiltzea, batez ere dutxatu ondorengo minutuetan, larruazaleko uraren galera murrizteko helburuarekin. Gainera, xaboiak erabili beharrean, *syndet* izeneko detergente sintetikoak erabiltzea gomendatzen da, hauen pH-a gure azalaren antzekoa izaten baita (5,5 ingurukoa) eta beraz, larruazalaren mantu hidrolipidikoaren osotasuna mantentzeko egokiagoak dira.²³ Arlo honetan ere ikerketa garrantzitsuak egiten ari dira, prebentzio neurri egokiak gaixotasun honen eboluzioa eta honekin erlazionaturiko bestelako patologien agerpena murrizteko dutelako.³²

3.5. FARMAZEUTIKOAREN AHOLKUA

Aipatu beharrekoa da dermatitis atopikoaren tratamendua ume, gazte eta gurasoen heziketarekin hasten dela, izan ere pazienteei jakinarazi beharko diegu gaixotasun kroniko bat dela eta agerraldiak ez izateko hainbat neurri hartzea oso garrantzitsua dela, hantura erantzuna azaleratu ez dadin. Hona hemen pazienteei eman diezazkiekegun aholkuak:

1. Dutxa laburrak eta ur epelarekin, gehienez 10 minutu.
2. Mantentze fasean, hau da, sintomak agertzen ez direnean, emoliente eta hidratatzaile egokiak erabiltzea, hesi epidermiko osotasunean mantendua ahal izateko eta patogenoen sarrera ahalik eta gehien ekiditeko. Emolienteak beti larruazal osasuntsuan erabiltzea gomendatzen da, narritadurak saihesteko.²³
3. *Syndet* xaboi edota olio erabilera gomendatzen da, eragin detergente txikiagoa dutelako eta pH egokia mantendu ahal izateko.²⁴
4. Produktu oklusiboen erabilera, uraren lurruntzea murrizteko helburuarekin eta larruazalaren deshidratazioa ekiditeko.
5. Estresa ahalik eta gehien kontrolatzea, agerpenekin erlazio zuzena baitu.³

Honen harira, I. eranskinean (24. orrialdea) dermatitis atopikoaren prebentzio eta tratamendurako hainbat aholku bildu dira, dermatitis atopikoa pairatzen duten pazienteen eguneroko bizitzarako erabilgarriak izango direnak.

4. ONDORIOAK

Dermatitis atopikoan ageri diren lesioak, tratamendu farmakologiko eta higiene neurri egokien bidez kontrolatu daitezke, baina tratamendu hauek ez dira beti eraginkorrak izaten eta batzuetan, denbora luzez egin behar izaten dira eta hau ez da beti betetzen.¹ Hori horrela izanik, oso garrantzitsua izango da gaixotasun inflamatorioen agerpenean eragina duten faktoreak identifikatzea eta beraz, mikrobiomak jasaten dituen aldaketen inguruko ikerketak garrantzitsuak dira gaixotasun honen diagnostiko, garapen eta tratamendurako. Azken finean, ikerketa hauek gaixotasunen kausen inguruko informazioa helaraziko digute, agian aurretik kontsideratu ez direnak eta hau, lagungarria izango da tratamendu berrien diseinu eta garapenerako.²⁰

Alde batetik, garrantzitsua izango da bizitzaren hasierako urteetan elikadura eta bizi ohitura egokiak mantentzea, gaixotasun inflamatorioen agerpena errazten duten eragileak ekidin ahal izateko, eta horretan amaren esnea hartzearen garrantzia azpimarratu dezakegu.

Horretaz gain, probiotikoei buruzko ikerketek adierazi duten moduan, hesteko mikrobiomak eragina du gorputzeko beste organoetan eta beraz, baita immunitate erantzunean ere. Honen harira, dermatitis atopikoaren tratamendurako *Lactobacillus* edo *Bifidobacterium* bezalako probiotiko topikoak erabiltzeak, efektu immunoerregultzaileak dituztela ikusi izan da, patogenoek sortzen dituzten biofilmen sintesiaren inhibizioaren, zitokina proinflamatorioen murrizpenaren eta lotura guneen lehiaren bidez, besteak beste.^{6,26}

Dermatitis atopikoak mikrobiomarekin duten erlazioa ulertzeak, gaur egun ditugun estrategia terapeutikoak aldatzen lagundu dezake, probiotikoen erabilera, antimikrobiano berriak^{15,36} edota baita mikrobiotaren transplanteen bidez,³⁷ adibidez.

Amaitzeko, oso garrantzitsua izango da pazienteei informazioa helaraztea eta gaixotasun kroniko honen aurrean hartu ditzaketen neurri higieniko eta dietetiko egokiak mantentzeko aholkuak ematea, sintomen agerpena ahalik eta gehien murrizteko helburuarekin.

5. BIBLIOGRAFIA

¹ Ruzafa Costas. B. (2019). Efecto de un probiótico sobre la evolución de la Dermatitis Atópica en población joven [tesia].Universidad Católica de Murcia; 2019 [kontsulta 2022 otsailak 2] Eskuragarri: <http://repositorio.ucam.edu/>.

² Aceituno Madera P, Moreno-Suárez F. Estrategias para convivir con la dermatitis atópica. In: Alcántara Villar M. Avances en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas. Sevilla; 2022 [kontsulta 2022 martxoak 7]. p. 165-191

³ Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. Ann Nutr Metab [Internet]. 2015 [kontsulta 2022 otsailak 12].;66 Suppl 1(Suppl. 1):8–16. Eskuragarri: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000370220>

⁴ Xu F, Yan S, Li F, Cai M, Chai W, Wu M, et al. Prevalence of childhood atopic dermatitis: an urban and rural community-based study in Shanghai, China. PLoS One [Internet]. 2012 [kontsulta 2022 martxoak 2];7(5):e36174. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0036174>

⁵ Callewaert C, Ravard Helffer K, Lebaron P. Skin Microbiome and its Interplay with the Environment. Am J Clin Dermatol [Internet]. 2020 [kontsulta 2022 otsailak 25];21(Suppl 1):4–11. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-020-00551-x>

⁶ Chen P, He G, Qian J, Zhan Y, Xiao R. Potential role of the skin microbiota in Inflammatory skin diseases. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2021 [kantsulta 2022 apirilak 3];20(2):400–9. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1111/jocd.13538>

⁷ Rodarte-Acosta JS, Morales-Sánchez MA. El rol de la microbiota intestinal en la dermatitis atópica. *Revista del Centro Dermatológico Pascua* [Internet]. 2021 [kantsulta 2022 martxoak 22];30(2):76–83. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.35366/101177>

⁸ Abuabara K, Yu AM, Okhovat J-P, Allen IE, Langan SM. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies.. *Allergy* [Internet]. 2018 [kantsulta 2022 martxoak 14].; 73(3):696-704. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1111/all.13320>

⁹ Totté JEE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SGMA. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2016 [kantsulta 2022 martxoak 22];175(4):687–95. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.14566>

¹⁰Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet* [Internet]. 2020 [kantsulta 2022 apirilak 3] ;396(10247):345–60. Eskuragarri: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31286-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31286-1)

¹¹ Trillo Osuna R. Probióticos y su papel en la defensa inmunitaria [gradu amaierako lan] Madril: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia.; 2018 [kantsulta 2022 martxoak 24]. Eskuragarri: <https://eprints.ucm.es/tfg.html>

¹² Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* [Internet]. 2011 [kantsulta 2022 martxoak 27];469(7331):543–7. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1038/nature09646>

¹³ Verboom P, Hakkaart-Van L, Sturkenboom M, De Zeeuw R, Menke H, Rutten F. The cost of atopic dermatitis in the Netherlands: an international comparison. *Br J Dermatol* [Internet]. 2002 [kantsulta 2022 apirilak 3];147(4):716–24. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04964.x>

¹⁴ Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, Simpson EL, Weidinger S, Mina-Osorio P, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2021 [kantsulta 2022 apirilak 8];126(4):417-428.e2. Eskuragarri: [https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(20\)31275-8/fulltext](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(20)31275-8/fulltext)

¹⁵ Flohr C, Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr Probl Dermatol* [Internet]. 2011 [kantsulta 2022 apirilak 4];41:1–34. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1159/000323290>

¹⁶ Chen YE, Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2013 [kantsulta 2022 apirilak 6];69(1):143–55. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.01.016>

¹⁷ Paller AS, Kong HH, Seed P, Naik S, Scharschmidt TC, Gallo RL, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2019 [kantsulta 2022 apirilak 6];143(1):26–35. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.015>

¹⁸ Foisy M, Boyle RJ, Chalmers JR, Simpson EL, Williams HC. Overview of Reviews The prevention of eczema in infants and children: an overview of Cochrane and non-Cochrane reviews. *Evid Based Child Health* [Internet]. 2011[kantsulta 2022 martxoak 12];6(5):1322–39. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1002/ebch.827>

¹⁹ Godlewska U, Brzoza P, Kwiecień K, Kwitniewski M, Cichy J. Metagenomic studies in inflammatory skin diseases. *Curr Microbiol* [Internet]. 2020 [kantsulta 2022 apirilak 2];77(11):3201–12. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1007/s00284-020-02163-4>

²⁰ Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010 [kantsulta 2022 apirilak 15];125(2 Suppl 2):S3-23. Eskuragarri: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(09\)02837-1/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(09)02837-1/fulltext)

²¹ Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome* [Internet]. 2015 [kantsulta 2022 otsailak 20];3(1):31. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1186/s40168-015-0094-5>

²² Ferček I, Lugović-Mihić L, Tambić-Andrašević A, Česić D, Grginić AG, Bešlić I, et al. Features of the skin Microbiota in common inflammatory skin diseases. *Life (Basel)* [Internet]. 2021 [kantsulta 2022 martxoak 3];11(9):962. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.3390/life11090962>

²³ Adolescere.es [Internet]. Dermatitis atópica y seborreica en el adolescente; 2022 [kantsulta 2022 maiatzak 3]. Eskuragarri: <https://www.adolescere.es>

²⁴ Schoch JJ, Monir RL, Satcher KG, Harris J, Triplett E, Neu J. The infantile cutaneous microbiome: A review. *Pediatr Dermatol* [Internet]. 2019 [kantsulta 2022 apirilak 27];36(5):574–80. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1111/pde.13870>

²⁵ Dermaworld.eu [Internet]. Leopharma Qualitycare; 2022 [kantsulta 2022 apirilak17]. Eskuragarri: <https://es.dermaworld.eu>

²⁶ Knol J, Boehm G, Lidestri M, Negretti F, Jelinek J, Agosti M, et al. Increase of faecal bifidobacteria due to dietary oligosaccharides induces a reduction of clinically relevant pathogen germs in the faeces of formula-fed preterm infants: Faecal bifidobacteria reduce clinically relevant pathogens. *Acta Paediatr Suppl* [Internet]. 2005 [kantsulta 2022 maiatzak 5];94(449):31–3. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb02152.x>

²⁷ Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, Yang S, Rollie A, et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut

microbiome. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2017 [kontsulta 2022 apirilak 19];171(7):647–54. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0378>

²⁸D. Pérez Conesa, G. López, M.J. Periago, C. Martínez, G. Ros. Evolución de la microbiota intestinal en lactantes: efecto de la leche materna. *Alimentacion nutricion y salud*. 2003;10(4):100–7.

²⁹ Li R, Dee D, Li C-M, Hoffman HJ, Grummer-Strawn LM. Breastfeeding and risk of infections at 6 years. *Pediatrics* [Internet]. 2014 [kontsulta 2022 martxoak 7];134 Suppl 1 (Suplement_1):S13-20. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-0646D>

³⁰ The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* [Internet]. 2012 [kontsulta 2022 apirilak 22];486(7402):207–14. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1038/nature11234>

³¹ Wopereis H, Sim K, Shaw A, Warner JO, Knol J, Kroll JS. Intestinal microbiota in infants at high risk for allergy: Effects of prebiotics and role in eczema development. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2018 [kontsulta 2022 martxoak 18]; 141(4):1334- 1342.e5. Eskuragarri: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(17\)31343-X/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(17)31343-X/fulltext)

³² Chen YE, Fischbach MA, Belkaid Y. Skin microbiota-host interactions. *Nature* [Internet]. 2018 [kontsulta 2022 apirilak 17];553(7689):427–36. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1038/nature25177>

³³ Watanabe S, Narisawa Y, Arase S, Okamatsu H, Ikenaga T, Tajiri Y, et al. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2003 [kontsulta 2022 apirilak 19];111(3):587–91. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2003.105>

³⁴ Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med* [Internet]. 2017 [kontsulta 2022 maiatzak 3];9(378):eaah4680. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aah4680>

³⁵ Paetzold B, Willis JR, Pereira de Lima J, Knödseder N, Brüggemann H, Quist SR, et al. Skin microbiome modulation induced by probiotic solutions. *Microbiome* [Internet]. 2019 [kontsulta 2022 apirilak 22];7(1):95. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1186/s40168-019-0709-3>

³⁶ Hashimoto K. Regulation of keratinocyte function by growth factors. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2000 [kontsulta 2022 martxoak 22];24 Suppl 1:S46-50. Eskuragarri: [http://dx.doi.org/10.1016/s0923-1811\(00\)00141-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0923-1811(00)00141-9)

³⁷ Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, Moore IN, Kieh MD, Williams KW, et al. First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI Insight* [Internet]. 2018 [kontsulta 2022 apirilak 27];3(9). Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.120608>

6. ERANSKINAK

I ERANSKINA: Dermatitis atopikoaren tratamendurako aholkuak.



DERMATITIS ATOPIKOAREN TRATAMENDUA

OHIKO TRATAMENDUA

- Antihistaminikoak:** pruritoa murrizteko
- Kortikoide** topikoak: eraginkorrak baina albo ondorioak.
- Emoliente** eta **hidratatzaileak:** prebentziorako beharrezkoak

PREBENTZIO NEURRIAK

- Higiene egokia,** dutxa laburrak, ur epelarekin
- Syndet* xaboi erabilera, larruazalaren hesi funtzioa bere osotasunean mantentzeko.
- Prebentziorako **emoliente** eta **hidratatzaileak** erabili.
- Sustantzia narritagarriak ekidin.

PROBIOTIKOEN ERABILERA

- Eraginkortasun** eta **segurtasun** handia dute dermatitis atopikoa tratatzeko.
- Hesteko mikrobiotaren **alterazioak murrizteko** gai dira.
- Sintomen** agerpena **murrizteko** gaitasuna dutela ikusi izan da, prebentzio neurriekin batera.
- Kortikoideen erabilera murrizteko** helburuarekin.
- Albo ondoriorik ez** da nabari izan.

Bibliografia:

- de Farmacia Comunitaria S-SE. Probióticos en la dermatitis atópica: una nueva línea de tratamiento [Internet]. Farmaceuticoscomunitarios.org, [kontsulta maiatzak 5]. Eskuragarri: <https://www.farmaceuticoscomunitarios.org/es/journal-article/probioticos-dermatitis-atopica-una-nueva-linea-tratamiento>
- Chen P, He G, Qian J, Zhan Y, Xiao R. Potential role of the skin microbiota in Inflammatory skin diseases. J Cosmet Dermatol [Internet]. 2021[kontsulta maiatzak 10];20(2):400-9. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1111/jocd.13538>