

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KORD KANI TSLP, IL-33 VE IL-25 DÜZEYLERİNİN ÇOCUKLUK ÇAĞI
ATOPIK DERMATİTİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Sinem Güven ÖNEL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK

ZONGULDAK

2019

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KORD KANI TSLP, IL-33 VE IL-25 DÜZEYLERİNİN ÇOCUKLUK ÇAĞI
ATOPIK DERMATİTİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Sinem Güven ÖNEL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK

ZONGULDAK

2019

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı :Kord Kanı TSLP, IL-33 ve IL-25 Düzeylerinin Çocukluk Çağı Atopik Dermatiti İle İlişkisi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Sinem GÜVEN ÖNEL

Tez Savunma Tarihi : 11/12/2019

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Mutlu YÜKSEK

Prof.Dr. Cumhuri AYDEMİR

Jüri Başkanı

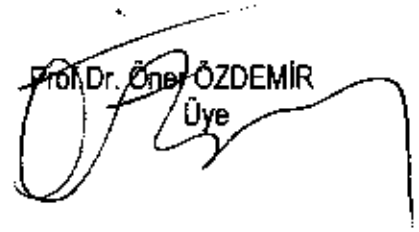


Doç.Dr. Mutlu YÜKSEK



Prof.Dr. Öner ÖZDEMİR

Üye



UYGUNDUR



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince iyi bir hekim olarak yetişmem için her türlü bilgi ve klinik deneyimlerini benimle paylaşan, birlikte çalışmaktan gurur duyduğum, tavsiyelerini ömrüm boyunca kendime rehber edineceğim, duydukları güvene layık olmak için her zaman daha çok çalışacağım başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Gonca Handan ŞAHAN ÜSTÜNDAĞ'a, Sayın Doç. Dr. Etem PİŞKİN'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Nazmiye YÜKSEK'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Zühal ÖRNEK'e ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hakan KARDEŞ'e sonsuz minnet ve saygılarımı sunuyorum.

Bilimsel bir çalışmanın içinde yer almamı sağlayan ve tezimin planlanması, araştırılması ve yürütülmesinde bana yol gösteren, benden anlayışı ve sabrını esirgemeyen, hekimlik mesleğinde vicdanın ve insan sevgisinin yerini ve önemini kendisinden öğrendiğim tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK'e,

Yalnızca bilgili ve donanımlı iyi bir hekim olabilmenin yanında aynı zamanda büyümeye devam ettiğim, yalnızca bedenen değil ruhen de pek çok zorluktan geçtiğim bu süreçte, her umutsuzluğa kapıldığımda bana olan güveni, inancı ve destekleri ile bu başarıyı elde etmemdeki katkısı paha biçilemez olan Sayın Prof. Dr. Cumhuriyet AYDEMİR'e,

Asistanlık eğitimim boyunca gece gündüz çalıştığımız, yorulduğumuz, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan, hemşire ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Tezimin istatistiksel değerlendirmelerini yapan, hoca olmanın yanında bana bir arkadaş gibi kıymetli vaktini ayıran Dr. Öğr. Üyesi Firüzan KÖKTÜRK'e,

Tüm hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini daima yanımda hissettiğim sevgili annem Beyhan GÜVEN'e, babam İlhami GÜVEN'e ve ablam Zeynep Çiğdem GÜVEN ŞAHİNBAŞ'a,

Bu uzmanlık dalını seçmeme vesile olan, hayatıma girdiği andan itibaren sevgisiyle destek olan eşim Op. Dr. Yavuz ÖNEL'e,

Teşekkür ederim...

Dr. Sinem GÜVEN ÖNEL

2019, Zonguldak

ÖZET

Sinem Güven ÖNEL, Kord Kanı TSLP, IL-33 Ve IL-25 Düzeylerinin Çocukluk Çağı Atopik Dermatiti İle İlişkisi. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2019

Atopik dermatit (AD), çocukların %20-25'ini etkileyen, kronik, kaşıntılı ve enflamatuvar bir dermatozudur. Patogenezinde iki temel ve iç içe geçmiş mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Bunlar derinin yapısı ve fonksiyonundaki bozukluklar ile deri enflamasyonudur. Epidermal bariyerin intrensek olarak bozulması sonucu keratinositlerden salınan T hücrelerini çeken kemokinlerin ve Langerhans hücre aktivasyonu (IL-25, IL-33 ve TSLP), sitokin aracılı doğal immünite ve Th2 polarizasyonu ile enflamasyonu uyarır. Timik stromal lenfopoietin (TSLP) atopik hastalıkların başlangıcı, gelişmesi ve ilerlemesinde rol oynadığı düşünülen olası bir adaydır. İnterlökin 33'ün, TSLP'yi indüklediği ve mast hücrelerini duyarlı hale getirdiği ve birlikte, Th2 sitokinlerinin mast hücre üretimini indüklediği gösterilmiştir. AD'li hastaların cildinde IL-25 mRNA seviyesinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Çocukluk çağı alerjik hastalıklarının biyobelirteçleri ile ilgili araştırmalar, sitokinler, TSLP ve IL-33'ün enflamasyonla ilişkili durumlara katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur. AD tanısı klinik bulgular ile konulmakta ve tanıda kesin bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Ancak hastalığın öngörülebilmesi, önlemlerin önceden alınabilmesi ve yeni tedavilerin geliştirilmesi amacı ile araştırmalar devam etmektedir.

Çalışmamızda AD gelişmesi olası hastaların erken tanı alması ve önlemlerin planlanabilmesi için gebelik döneminde ve/veya kord kanında TSLP, IL-33 ve IL-25 düzeylerinin biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

Çalışmada, Ekim 2018 ile Mart 2019 tarihleri arasında gebe polikliniğinde takipli gebelerden doğumdan hemen önce ve kord kanında, TSLP, IL-33, IL-25, total IgE ve eozinofil düzeyleri çalışıldı. Gebelere 25 soruluk bir anket uygulandı. Kord kanı alınan bebekler bir yaşına kadar atopik dermatit tanı ölçütleri açısından izlendi. AD tanısı Hanifin-Rajka ölçütlerine göre koyuldu. İzlemde bebeklerden kanda TSLP, IL-33, IL-25, total IgE ve eozinofil düzeyleri çalışıldı.

Çalışmamızın sonucunda; AD gelişen bebeklerin annelerinde TSLP, IL-25 ve IL-33 düzeyleri ve bebeklerin kord kanında TSLP ve IL-25 düzeyleri anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Elde edilen bu sonuçlar doğrultusunda yapılan ROC analizlerinde, anne serum TSLP>507,53 pg/mL ve kord kanı TSLP>600,87 pg/mL eşik değeri için atopik dermatit varlığını öngörmedeki duyarlılığı %58,33 ve özgüllüğü %100,00 saptandı. Anne serum IL-25>752,32 pg/mL düzeyi için duyarlılığı %83,33 ve özgüllüğü %83,33, kord IL-25>686,09 pg/mL düzeyi için duyarlılığı %58,33 ve özgüllüğü %100,00 saptandı. Anne serum IL-33>16,24 pg/mL düzeyi için duyarlılığı %66,67 ve özgüllüğü %91,67 saptandı.

Çalışmamızda bebeklerinde AD gelişen annelerde TSLP, IL-25 ve IL-33 ile birlikte kord kanında TSLP ve IL-25 düzeylerinin anlamlı oranda yüksek bulunması, mevcut sitokinlerin biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmesine karşın konunun daha çok sayılı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir

Anahtar Kelimeler: Atopik dermatit, kord kanı, TSLP, IL-33, IL-25, IgE

ABSTRACT

Sinem Güven ÖNEL, Cord blood TSLP, IL-33, and IL-25 levels are associated with childhood atopic dermatitis. Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Zonguldak, 2019

Atopic dermatitis is a chronic, itchy and inflammatory dermatosis that affects 20-25% of children and 2-3% of adults. Two main mechanisms are held responsible for pathogenesis. These mechanisms are defects in the structure and function of the skin with skin inflammation. Intrinsic deterioration of the epidermal barrier causes activation of chemokines that attract T cells, stimulation of natural immunity, Th2 polarization, and Langerhans cell activation (IL-25, IL-33 and TSLP) initiation and maintenance of inflammation. There is a biomarker which is Thymic Stromal Lymphopoietin is thought to play a role in the onset, development and progression of atopic diseases. It has been shown that IL-33 induces TSLP and sensitizes mast cells in the pathogenesis of atopic dermatitis. However, it can be also shown that TSLP and IL-33 together induce mast cell production of Th2 cytokines. Studies performed in humans have reported a higher level of IL-25 mRNA in the skin of patients with atopic dermatitis compared with healthy subjects. Researches about childhood allergic diseases resulted in that epithelial cell cytokines, TSLP and IL-33 contribute inflammation-related progress. However, atopic dermatitis is diagnosed by clinical findings. There is no definitive laboratory test to confirm the diagnosis. For this reason, researches continue with the aim of predicting the disease, taking necessary precautions and developing new treatments.

In our study, we aimed to investigate the probability of using the TSLP, IL-33 and IL-25 levels as a biomarker in pregnancy and/or cord blood so that patients who are likely to develop AD can be diagnosed early and the control measures can be planned.

Our study performed on pregnant women who were being followed by the outpatient clinic between October 2018-March 2019. Blood samples were driven just before the birth, from cord blood and 6-12 months of age. TSLP, IL-33, IL-25, and eosinophil levels were measured. And a survey contains 25 questions asked to pregnant women. Babies who have been taken their cord blood samples followed to check for AD

diagnostic criteria between 6 months to 1-year-old. The criteria used for diagnosis were Hanifin-Rajka criteria.

TSLP, IL-25, IL-33 levels were obtained significantly higher in AD improved babies' cord blood and their mothers. These results revealed, Trigger Levels Sensitivity for AD, as 58,33% and specificity is 100% for the TSLP>507,53 pg/ml in mother's and >600,87 pg/ml in cord blood. The sensitivity obtained for the level of mother serum IL-25>752,32 pg/mL is 83,33% and the specificity is 83,33%. The sensitivity for cord blood IL-25>686,09 pg/mL is 58,33% and specificity is 100,00%. As for the sensitivity for mother serum IL-33>16,24 pg/mL is 66,67% and for the specificity is 91,67% obtained.

Our study proved that mothers whose babies developed AD, have significantly high TSLP, IL-25, IL-33 in their blood and also their cord blood TSLP and IL-25 levels are found significantly higher. Through this enlightenment, available biomarkers can be used but this subject should be supported by numerous studies.

Keywords: Atopic dermatitis, Cord blood, TSLP, IL-33, IL-25, IgE

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiv
RESİMLER LİSTESİ	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Atopik Dermatit	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etyopatogenez	5
2.1.3.1. Genetik	6
2.1.3.2. İmmünolojik değişiklikler.....	7
2.1.3.3. Derinin Bozulmuş Bariyer Fonksiyonu	13
2.1.3.4. Çevresel faktörler	14
2.1.3.5. Enfeksiyöz Tetikleyiciler	16
2.1.4. Klinik	17
2.1.4.1. Bebeklik dönemi (infantil atopik dermatit).....	17
2.1.4.2. Çocukluk dönemi	18
2.1.4.3. Adölesan ve erişkin dönem	18
2.1.5. Tanı	20
2.1.5.1. Öykü.....	23
2.1.5.2. Fizik Muayene.....	23
2.1.5.3. Laboratuvar Bulguları	24
2.1.6. Atopik Dermatitin Ağırlığının Değerlendirilmesi.....	26
2.1.7. Komplikasyonlar	30
2.1.7.1. Deride S. aureus Kolonileşmesi	30
2.1.7.2. İnvazif S. aureus Enfeksiyonu.....	30
2.1.7.3. Dermatitis Herpetiformis (Egzama Herpetikum).....	31
2.1.7.4. Egzama Vaccinatum.....	32

2.1.7.5. Eritroderma	32
2.1.7.6. M. Sypmopodialis enfeksiyonları	32
2.1.7.7. Molluscum Contagiosum (Molluscum Dermatitis)	33
2.1.7.8. Oküler Problemler	33
2.1.7.9. Psikososyal Etki	33
2.1.8. Ayırıcı Tanı	34
2.1.9. Tedavi.....	36
2.1.9.1. Non-farmakolojik tedavi	37
2.1.9.1.1. Korunma.....	37
2.1.9.1.2. Cilt Bakımı	38
2.1.9.1.3. Eğitim ve destek.....	38
2.1.9.1.4. Cildin nemlendirilmesi.....	39
2.1.9.2. Topikal tedavi.....	40
2.1.9.2.1. Topikal kortikosteroidler.....	40
2.1.9.2.2. Topikal kalsinörin inhibitörleri	42
2.1.9.2.3. Islak pansuman.....	43
2.1.9.2.4. Topikal antimikrobiyal ve antiseptikler	43
2.1.9.3. Sistemik Tedavi.....	44
2.1.9.3.1. Oral antihistaminikler.....	46
2.1.9.3.2. Oral antimikrobiyaller	46
2.1.9.3.3. Fototerapi-fotokemoterapi.....	46
2.1.9.3.4. Sistemik steroidler.....	47
2.1.9.3.5. Siklosporin.....	47
2.1.9.3.6. Azatiyoprin.....	48
2.1.9.3.7. Metotreksat.....	48
2.1.9.3.8. Mikofenolik asitler	48
2.1.9.3.9. İntravenöz immunglobulinler (IVIG).....	49
2.1.9.3.10. Alerjen immünoterapisi.....	49
2.1.9.3.11. Vitamin ve eser elementler.....	49
2.1.9.3.12. Alternatif tedaviler	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM	51
3.1. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri.....	51
3.2. Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri.....	52
3.3. Çalışma Programı.....	52
3.4. Hemogram ölçümü.....	53
3.5. Çalışmada Kullanılan İmmünokimyasal Kitler ve Deney Protokolü.....	53

3.6. Total IgE Çalışılması	54
3.7. İstatiksel Analiz.....	54
4. BULGULAR	55
4.1. Çalışma gruplarının özellikleri.....	55
4.2. Çalışma gruplarının karşılaştırılması	57
4.3. Serum belirteçleri	64
4.4. Serum belirteçlerinin gruplar arasında karşılaştırılması	66
4.5. Receiver Operating Characteristic (ROC) Analizi.....	67
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇLAR	81
7. KAYNAKLAR	83
8. EKLER	107
EK-1: Etik Kurul Onayı	107
EK-2: Anket Formu 1	108
EK-3: Anket Formu 2	110

SİMGELER VE KISALTMALAR

SPSS	: Statistical Package For The Social Science
AD	: Atopik dermatit
TSLP	: Timik stromal lenfopoietin
SCORAD	: Atopik Dermatit Ağırlık Ölçeği
IgE	: İmmunglobulin E
sIgE	: Alerjen spesifik immunglobulin E
DPT	: Deri prick testi
FLG	: Filaggrin
LEKTI	: Lenfoepitelyal kazal tipi tripsin inhibitörünü
Th	: T yardımcı
IL	: İnterlökin
ECP	: Eozinofil katyonik protein
MBP	: Majör basic protein
LH	: Langerhans hücreleri
SC	: Stratum corneum
UV	: Ultraviyole
CLA	: Kutanöz lenfosit ilişkili antijen
NK	: Natural killer
RAST	: Radyoallergosorban testi
POEM	: Patient-Oriented Dermatit Measure
EASI	: Eczema Area and Severity Index
TIS	: Tree Item Severity
HSV	: Herpes Simpleks Virus
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
STAT3	: Signal Transducer and Activator of Transcription 3
TKS	: Topikal kortikosteroidler
TKİ	: Topikal kalsinörin inhibitörleri
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
Cs	: Siklosporin
MTX	: Metotreksat

AZA	: Azatiyoprin
8-MOP	: 8-metaksipsoralen
EKF	: Ekstrakorporeal fototerapi
Tbc	: Tüberküloz
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
IVIG	: İntravenöz immunglobulinler
SCIT	: Subkutan immünoterapi
SLIT	: Sublingual immünoterapi
ROC	: Receiver operating characteristic



TABLolar LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Atopik dermatitte gözlenen immünolojik değişiklikler	12
Tablo 2. AD patogenezinde rol alan bazı sitokin ve kemokinler	13
Tablo 3. Atopik dermatit lezyonlarını tetikleyen faktörler	15
Tablo 4. Ekstrinsik ve intrinsik AD'nin özellikleri.....	20
Tablo 5. Hanifin ve Rajka tanı ölçütleri.....	21
Tablo 6. Williams UK tanı kriterleri	22
Tablo 7. Amerikan Dermatoloji Akademisi atopik dermatit tanı ölçütleri	22
Tablo 8. AD' de skorlama yöntemleri ve dereceleri	29
Tablo 9. Hiper IgE sendromu ile atopik dermatit farkları.....	35
Tablo 10. Atopik dermatit ayırıcı tanısı	36
Tablo 11. Kortikosteroidlerin etki potenslerine göre sınıflandırılması.....	41
Tablo 12. Atopik dermatit tedavisinde sistemik tedaviler	45
Tablo 13. Hastaların demografik özellikleri	55
Tablo 14. AD gelişen ve gelişmeyen bebeklerin mama alımı açısından karşılaştırılması.....	61
Tablo 15. AD gelişen ve gelişmeyen bebeklerin bronşiolit geçirme öyküleri açısından karşılaştırılması	61
Tablo 16. AD gelişen ve gelişmeyen bebeklerin cilt kuruluğu açısından karşılaştırılması.....	63
Tablo 17. AD bakımından demografik özelliklerin karşılaştırılması.....	63
Tablo 18. Serum belirteçlerinin değerlendirilmesi (Atlas Biyoteknoloji lab.).....	655
Tablo 19. Serum belirteçlerinin gruplar arasında karşılaştırılması (Atlas Biyoteknoloji lab.)	67
Tablo 20. Serum belirteçleri için yapılan ROC analiz sonuçları	711

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Atopik dermatitin etyopatogenezi.....	5
Şekil 2. Atopik dermatitin patogenezi üzerinde deri bariyerinin yeri.....	6
Şekil 3. Atopik dermatitte immünolojik değişiklikler.....	8
Şekil 4. Atopik dermatitin ana mekanizmaları.....	11
Şekil 5. Atopik dermatitte immünolojik değişiklikler.....	12
Şekil 6. İnfant, çocuk ve adölesan dönemde AD tutulum bölgeleri	19
Şekil 7. SCORAD indeks.....	29
Şekil 8. AD tedavisinde basamak yönetimi	37
Şekil 9. Gebe TSLP için ROC analizi.....	68
Şekil 10. Kord kanı TSLP için ROC analizi	68
Şekil 11. Gebe IL-25 için ROC analizi	69
Şekil 12. Kord kanı IL-25 için ROC analizi	70
Şekil 13. Gebe IL-33 için ROC analizi	70

RESİMLER LİSTESİ

Sayfa

- Resim 1. Fleksüral bölgede atopik dermatit lezyonu 19
- Resim 2. Atopik dermatitte tipik yanak tutulumu ve kurutlanma 24



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atopik dermatit (AD), sıklıkla atopik hastalık öyküsü olan ailelerde ortaya çıkan, sıklıkla çocuklarda karşılaşılan, alevlenme ve iyileşme dönemleriyle kendini gösteren, kaşıntılı, kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Patofizyolojisi henüz net açıklanamayan bu hastalıkta; genetik yapı, kişisel/psikososyal ve çevresel etmenler, enfeksiyöz ajanlar, alerjenler, deri bariyerinde bozulma gibi, sonucunda kronik enflamasyona yol açan, immünolojik bir süreç söz konusudur (1). Prevalansı çocuklarda yaklaşık %20-25 ve erişkinlerde %2-3'dür (2,3). Son birkaç dekatta prevalansında 2-3 kat artış olmuştur. En sık 3-6 ay arasında bebeklik döneminde başlar. Hastaların çoğu ergenlik döneminde iyileşirken, %10-30'luk bir hasta grubunda iyileşme görülmez. Daha küçük oranda bir hasta grubunda ise ilk bulgular erişkin dönemde başlar (4).

Atopik dermatitte klinik bulgular hastanın yaşına ve lezyonların durumuna göre farklılık göstermektedir. Akut deri lezyonları; yoğun kaşıntılı, sulu, kabuklu eritematöz papül ile karakterize olup daha çok bebeklerde görülmekle beraber yanaklar, saçlı deri ve ekstremitelerin ekstensör yüzeyi tutulur. Kronik deri lezyonları ise, kalınlaşmış plaklar ve likenifikasyon ile karakterize olup, çocuk ve erişkinde ekstremitelerin fleksör yüzeylerinde yerleşmektedir (5). Atopik dermatite özgü bir tanı koydurucu laboratuvar testi yoktur. Tanısı öykü ve klinik özelliklere dayanarak konulmaktadır ve tanıda bu özelliklere göre Hanifin ve Rajka tarafından hazırlanmış olan tanı ölçütleri kullanılmaktadır (6). Klinik şiddetinin belirlenmesinde pek çok skorlama sistemi kullanılmaktadır, fakat en yaygın kullanılan ölçme yöntemi Atopik Dermatit Ağırlık Ölçeği (SCORAD; Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index)'dir (7). Laboratuvar bulgularından total immunglobulin E (IgE), alerjen spesifik immunglobulin E (sIgE), total eozinofil sayımı, deri prick testi (DPT), intradermal test, atopi yama testi tanıya yardımcı olan testlerdir.

Hastaların tedavisinde epidermal bariyerin güçlendirilmesi ve kserozisin giderilmesi en önemli basamaktır ve hastanın yaşı, cinsiyeti, lezyonların yerleşim yeri ve hastalığın şiddetine göre tedavi seçimi yapılmaktadır. Bireylerde yaşam kalitesi olumsuz bir şekilde etkilenmektedir. Hastalar veya aileleri için ve hatta bütün

olarak düşünöldüğünde sağlık hizmetleri için azımsanmayacak bir finansal yük olarak görölmektedir (8).

Çalışmamız ile gelişmekte olan ölkelerde gün geçtikçe sıklığı arttığı bilinen AD'nin, doğumdan itibaren öngörölerek gerekli önlemlerin erkenden alınması için patogeneğinde rolü olduğu gösterilmiş olan TSLP, IL-33 ve IL-25 gibi belirteçler kullanılmasını amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atopik Dermatit

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Atopik dermatit, süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde başlayan, genetik faktörlerin eşlik ettiği, çeşitli alerjenlerle tetiklenebilen, kaşıntı, kuruluk ve egzama ile karakterize kronik enflamatuvar deri hastalığıdır (9, 10).

İlk kez Romalı bir tarihçi Suetonius tarafından, Roma imparatoru ve ailesinde kaşıntılı kronik deri hastalığı olarak tanımlanmıştır. Trousseau 1850 yılında, deride kaşıntının astımla birlikte olabileceğini bildirmiştir (9). Besnier 1892’de astım ve alerjik rinite ailesel olarak eğilimli kişilerde deri bulgularıyla birlikte seyreden kaşıntılı bir hastalık tarif etmiştir. Daha sonra Coka ve Cooke 1923’de Yunanca tuhaf, acayip anlamına gelen ‘atopos’ sözcüğünden atopi tanımlamasını türetmiş ve çevresel alerjenlere karşı yüksek düzeyde sIgE üretimi ile ailesel eğilimi tanımlamıştır. Wise ve Sulzberger 1933’de hastalığı detaylı bir şekilde tarif etmiş ve atopik dermatit olarak tanımlamıştır (11). 1980 yılında Hanifin ve Rajka’nın AD’nin karakteristik özelliklerinin listesini oluşturmasıyla hastalığın klinik kavramında bir bütünlük oluşturuldu. 1994’te Williams ve arkadaşları tarafından klinik çalışmalarda kullanılmak amacıyla Hanifin ve Rajka kriterleri basitleştirilmiştir. Bu hali ile son 12 aydır devam eden kaşıntılı cilt hastalığına (ana ölçüt) eşlik eden 5 yardımcı ölçütten 3 veya daha fazlasının varlığı ile tanı konur. Yardımcı ölçütler, hastalığın 2 yaşından önce başlaması (4 yaşından küçük çocuklarda bu ölçüt kullanılamaz), kuru cilt yapısı, eşlik eden diğer atopik hastalıkların varlığı (4 yaşından küçük çocuklarda 1. derece akrabalarda atopik hastalık varlığı) ve eklem iç yüzünde tutulum gösteren dermatit olarak tanımlanmıştır (12). Amerikan Dermatoloji Akademisi tarafından 2001 yılında tanı ölçütleri tekrar düzenlenmiş ve 2003 yılında pediatrik atopik dermatit tanı ölçütleri olarak Eichenfield ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (13).

2.1.2. Epidemiyoloji

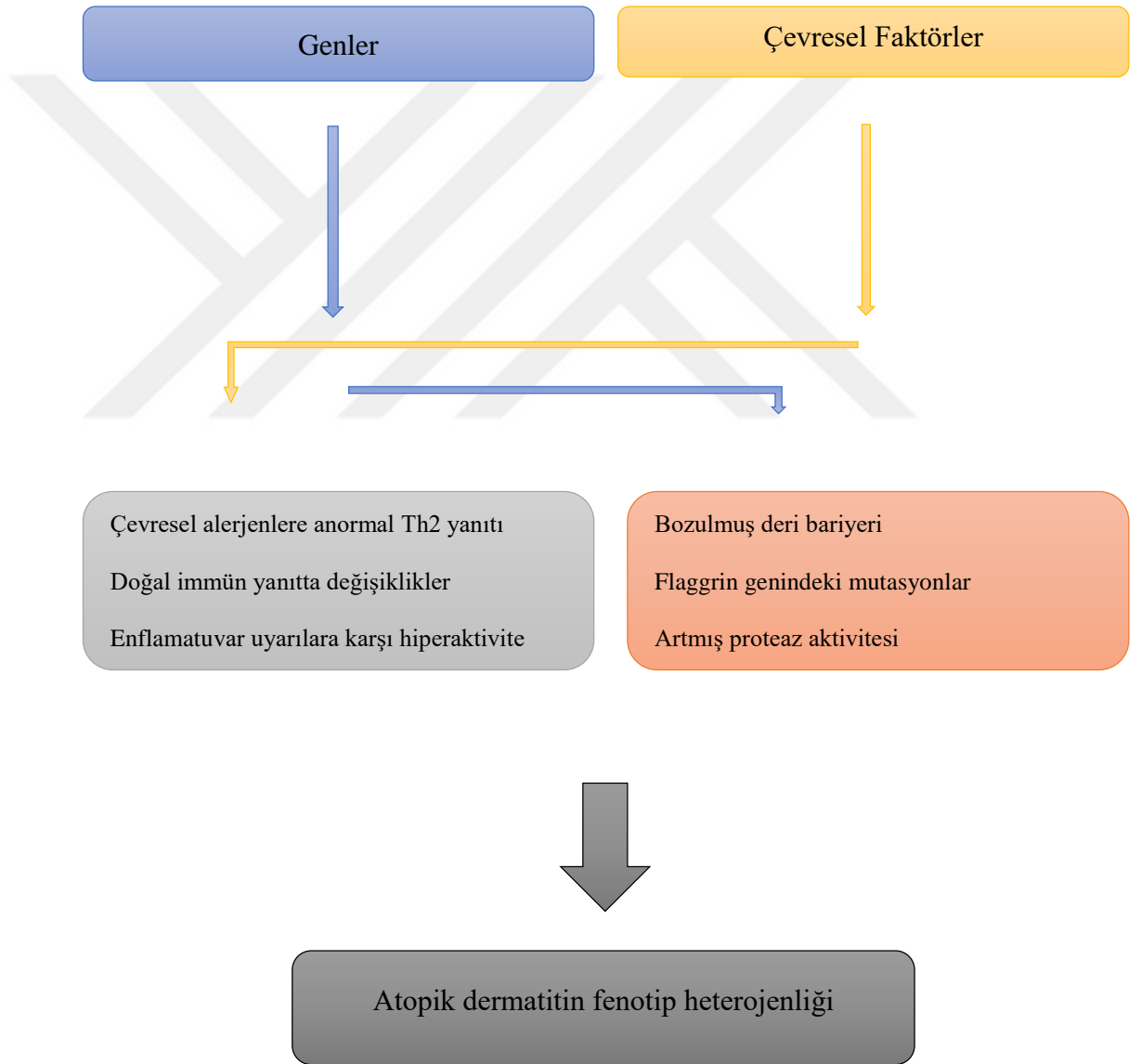
Atopik dermatit her yaşta görülmekle birlikte hastaların %45'inde ilk 6 aylık dönemde, %60'ında hayatın birinci yılında, %85'inde 5 yaşından önce başlamaktadır (14). Küçük bir hasta grubunda (%2) ise semptomlar 20 yaşından sonra başlangıç gösterir (15). Genel olarak atopik dermatit, çocukların %25'ini, erişkinlerin ise %2-3'ünü etkilemektedir. Atopik dermatit tüm dünyayı kapsayan bir toplum sağlığı problemi olup Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa, Afrika'nın kentsel bölgeleri, Japonya, Avustralya ve diğer endüstrileşmiş ülkelerdeki çocuklarda sıklığı % 10-30 arasındadır (16). 1960'lardan sonra AD prevalansında 3 kattan fazla artış gözlenmiştir. Bu artışa öncelikli olarak çevresel faktörler ve beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklerin neden olduğu düşünülmektedir (17). Özellikle ev içi alerjen (akar, küf gibi) maruziyetinin artması ve anne sütü alımının azalması da bu artışa katkıda bulunmaktadır. Hijyen hipotezinin de AD gelişiminde etkili olabileceğini gösteren epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur (18). Atopik dermatit kızlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir ve kız/erkek oranı 1.3/1.0'dır (19).

Son zamanlarda AD'nin gıda alerjisi, astım ve alerjik rinit gelişmesi açısından artmış riskle ilişkisi olduğu anlaşılması üzerine toplum sağlığı problemi olarak önem kazanmıştır. 'Atopik marş' terimi sıklıkla AD ile başlayıp diğer alerjik hastalıklara ilerlemeyi anlatmak için kullanılır. Atopik dermatit bu yürüyüşün ilk adımıdır. Küçük çocuklarda AD'ye gıda alerjisi eşlik ediyorsa ilerleyen yaşlarda sırasıyla astım ve alerjik rinit gelişebilir. Bu çocukların atopik hastalık bakımından yüksek riskli olanlarının %34,1'inde astım gelişmekte olup %57,6'sında ise alerjik rinit gelişir (20-26).

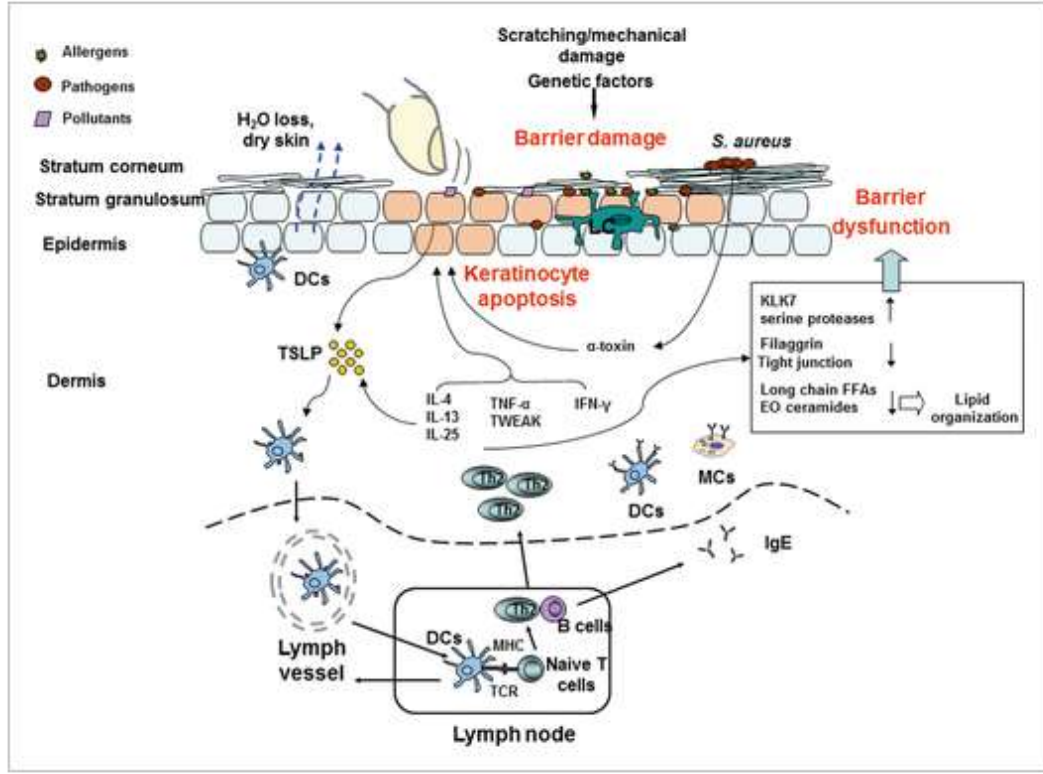
Doğruel ve arkadaşlarının Adana'da yaptığı doğum kohort çalışmasında yaşamın ilk 1 yılındaki süt çocuklarında AD prevalansı % 4,5 olarak bildirilmiştir (27). Ülkemizde yapılmış olan çok merkezli bir çalışmada, 10-11 yaş arasındaki çocuklarda doktor tanılı atopik dermatit sıklığı % 2,6 olarak bulunmuştur (28). Akçay ve arkadaşlarının İstanbul'da 13-14 yaşlardaki adölesanlarda yaptıkları çalışmada ise doktor tanılı atopik dermatit prevalansı % 2,8 saptanmıştır (29). Erkuş ve arkadaşları, Zonguldak il sınırları içerisinde yaptıkları 2000 çocuğun dâhil edildiği çalışmada doktor tanılı AD prevalansını % 5,8 olarak bildirmişlerdir (30).

2.1.3. Etyopatogenezi

Atopik dermatitin etyopatogenezi halen tamamıyla aydınlatılamamıştır. Multifaktöriyel bir hastalık olup genetik yatkınlık ön koşul olarak bilinmektedir. Genetik yatkınlık sonucu oluşan bozulmuş deri bariyeri, çevresel ve kişisel/psikososyal faktörler, doğal bağışıklık yanıtındaki bozukluklar, sanayileşme, alerjenler ve bazı mikrobiyal antijenlere verilen artmış yanıtın etkili olduğu karmaşık bir ilişki söz konusudur (Şekil 1 ve 2) (27, 31-36).



Şekil 1. Atopik dermatitin etyopatogenezi



Şekil 2. Atopik dermatitin patogenezi üzerinde deri bariyerinin yeri

2.1.3.1. Genetik

Atopik dermatit genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan karmaşık bir hastalıktır (37). Çoğu AD hastasının astım, alerjik rinokonjonktivit, gıda alerjileri, ebeveynlerde, kardeşlerde ve kendi çocuklarında atopik hastalıklar için aile öyküsü pozitif saptanmaktadır. Ebeveynlerin birinde AD varsa çocuklarında prevalansın %56 oranında, ebeveynlerin her ikisinde varsa %81 oranında olduğu gösterilmiştir. Aile ve ikizler üzerinde yapılan çalışmalar genetik temeli olduğunu işaret etmektedir. İkizlerde yapılan son çalışmalara göre monozigotik ikizlerde %75, dizigotik ikizlerde %20 konkordans oranı olduğu gösterilmiştir (38).

Atopik dermatit gelişiminde yirmiden fazla genin sorumlu olduğu düşünülmektedir. 3q21, 1q21, 16q, 17q25, 20p ve 3p26 kromozom lokusları gösterilmiş kromozomlardır (39). IgE üretiminin kontrol edildiği geni bulmak için yapılan çalışmalarda 6. ve 11. kromozomlar üzerinde bazı bulgular saptanmıştır fakat kesin bulgular elde edilememiştir. Bazı çalışmalarda ise IgE reseptörlerine karşı

yüksek afinitesi olan beta subünitesi saptanmış ve bu genin 11q13 kromozomu altında uzandığı ve atopide rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (40-42).

İmmün sistemde görevli gen mutasyonlarının yanı sıra epidermal bariyer fonksiyonu için gerekli olan filaggrin (FLG) proteinini kodlayan genlerde de mutasyon olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Filaggrin geni ilk olarak 1989'da klonlanmıştır ve bu gen keratinizasyon bozuklukları için önemli bir aday olarak öne sürülmüştür. FLG geni kromozom 1q21'de lokalize olup gendeki mutasyonlar erken başlangıçlı, ağır AD ile ilişkilidir ve atopik yürüyüş için önemli bir risk faktörüdür. Çoklu FLG mutasyonlarının görülmesi mümkündür. Çoğunlukla R501X ve 2282del4 FLG mutasyonlarının, FLG ürünlerinin tamamen kaybedilmesine neden olduğu bulunmuştur. Gen yapımındaki bozulma sonucu derinin hidrasyonu ve asit yapımı azalarak deri pH'sı artar. Bunun sonucunda epitelden proteaz salınır ve enflamasyon gelişir. Deri bariyerinde oluşan bozulma sonucu mikroorganizmalar, alerjenler, kimyasallar derinin alt tabakalarına girerek enflamasyonun ilerlemesine sebep olur (21, 43, 44).

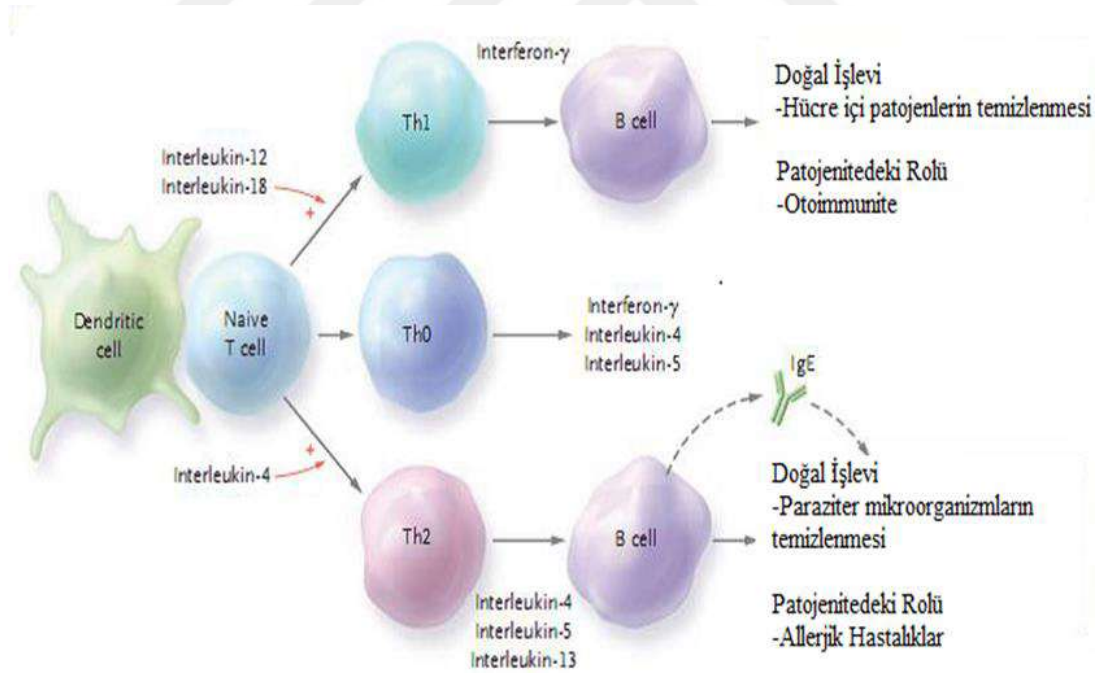
Filaggrin mutasyonlarına ek olarak, patogeneizde rol oynayan başka genetik yollar da mevcuttur. Serin peptidaz inhibitörü lenfoepitelyal kazal tipi tripsin inhibitörünü (LEKTI) kodlayan SPINK5 geninde fonksiyonel bir mutasyon kaybı, belirgin derecede ağır seyreden Netherton Sendromu olarak bilinen klinik semptomlar kümesine neden olur (45,46). Yüksek afiniteli IgE reseptörü (FcεRI; 11q13), mast hücre kimaz (14q11), interlökin 4 reseptör alfa (IL-4RA) zinciri, Toll benzeri reseptör 2 polimorfizmleri AD ile ilişkili bulunmuş diğer mutasyonlardır (43, 47).

2.1.3.2. İmmünolojik değişiklikler

Atopik dermatit immünopatolojisinde T hücrelerinin aracılık ettiği tip 4 reaksiyon ve Ig E aracılı tip 1 reaksiyonun rol oynadığı düşünülmektedir. İmmün sistemin aşırı aktif olduğu durumda baskın olan hücreler T yardımcı (Th) hücreleridir. Deri bariyer bozukluğuna bağlı gelişen proteaz aktivasyonu ile hasarlanmış keratinositlerden timik stromal lenfopoietin (TSLP), interlökin 25 (IL-25) ve interlökin 33 (IL-33) üretilmektedir. Bu sitokinler Th2 hücre aktivasyonuna neden olur. Th2 hücreler, birçok farklı immün sistem hücresi ile birlikte AD lezyonlarında artmış IL-4 ve IL-

13 seviyelerinden sorumludur. Artan interlökin seviyeleri deri bariyer fonksiyonlarının bozulmasına neden olur (48).

Fetal yaşamda Th2 hücre baskınlığı vardır. Doğumdan hemen sonra atopik olmayan infantlarda mikrobiyal stimulus ve alerjenlerle temas sonucu Th1 baskınlığı oluşmaktadır. Buna “immün sapma” denir. Atopik kişilerde bu sapma gerçekleşmemekte, Th2 baskınlığı doğum sonrasında artan bir şekilde devam etmektedir. Beklenenden farklı olarak bazı atopik kişilerde hem Th1 hem de Th2 sitokinlerini üreten Th0 hücrelerinin mevcudiyeti bilinmektedir (49). Antijen, dendritik hücreler tarafından işlendikten sonra naif T hücrelerine sunulmaktadır. Naif T hücreleri ya IL-12 ve IL-18 ya da IL-4 etkisi altında Th1 ve Th2’ye dönüşür. Th2 hücrelerinden IL-4, IL-5 ve IL-13 salgılanırken Th1 hücrelerinden IFN- γ salgılanır. 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 baskınlığı oluşmaktadır (Şekil 3) (50,51).



Şekil 3. Atopik dermatitte immünolojik değişiklikler

Hastaların %75-80’inde IgE yüksekliği görülürken, son yapılan çalışmalarda erken başlangıçlı AD’nin genellikle saptanabilir bir IgE duyarlaşma bulgusu olmadan geliştiği görülmektedir (52). IgE duyarlaşması erken başlangıçlı AD’li hastalarda

lezyonlardan birkaç ay sonra da oluşabilmekte, hatta bazı çocuklarda duyarlaşmanın hiç olmadığı bilinmektedir. Hastalık remisyona girdiğinde bile IgE seviyelerinin yüksek kalabildiği görülmüş olup AD'nin aktivitesi ile IgE seviyeleri ilişim göstermemektedir (53).

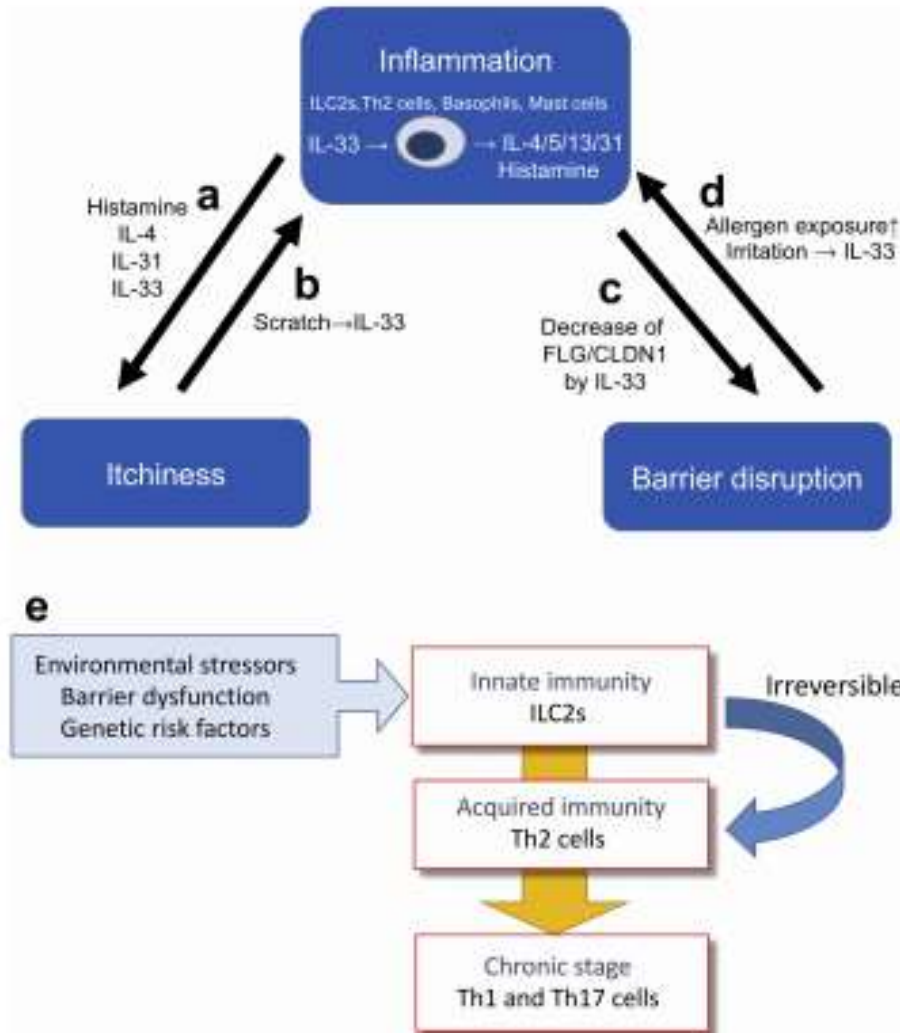
Eozinofiller alerjik reaksiyonlarda önemli etkileri olan enflamatuvar hücrelerdir. Eozinofil peroksidaz, eozinofil katyonik protein (ECP), eozinofil kaynaklı protein, eozinofil kaynaklı nörotoksin, majör basic protein (MBP), fazla miktarda katyonik granül proteinler içerirler ve bu mediatörler doku defektlerine neden olurlar (54). Eozinofil sayısı da AD'de her zaman aktivite ile korele değildir. Eotaksin ya da eozinofil kemotaktik protein, insan eozinofil, bazofil ve Th2 lenfositleri için etkili bir kemotaktik proteindir. Yapılan son çalışmalarda bu kemokinin IL-4 ile uyarılan fibroblastlardan fazlaca salındığı gösterilmiştir (55). Normal sağlıklı bireyler ile AD'li bireyler karşılaştırıldığında, AD'li bireylerde eotaksin ve reseptörü CCR3 ekspresyonu arttığı görülmüştür.

Epidermiste, langerhans hücreleri (LH) ve enflamatuvar dendritik epidermal hücreler bulunmaktadır (56). Normal deride LH bulunurken, enflamatuvar dendritik epidermal hücreler sadece enflamasyonun olduğu deride bulunur. Bu hücreler alerjenleri Th1, Th2 ve regülatör T hücrelerine sunarlar. Langerhans hücrelerine IgE bağlanması sonucu IL-16 üretimi ile derideki Th2 hücrelerini aktive eder (57). Enflamatuvar dendritik epidermal hücreler Th1'in IL-12 ve IL-18 sentezine neden olur ve proenflamatuvar sitokinler salınır.

Timik stromal lenfopoietin, atopik hastalıkların başlangıcı, gelişmesi ve ilerlemesinde rol oynadığı düşünülen bir moleküldür. Kromozom 5q22.1 üzerinde lokalize IL-2 sitokin ailesinin bir parçasıdır ve IL-4, IL-5, IL-9, IL-13'ü kodlayan atopik sitokin geni kümesinin (5q31) yanında yer alır (58). Bu molekül akciğer, bağırsak ve deri bariyer yüzeylerindeki epitel hücreler tarafından salgılanır. Timik stromal lenfopoietin, Th2 immün yanıtın oluşturulmasında dendritik hücreleri aktive etmektedir. AD ve dermatitin alerjik formlarına sahip olan hastalarda lezyon bulunan derinin epidermisinde yüksek miktarda TSLP salgılandığı gösterilmiştir. Bu hastalarda lezyonlu deride yüksek miktarda bulunan IL-1 β , TNF- α , IL-4 ve IL-13 gibi sitokinler sinerjistik biçimde etkileşerek keratinositler tarafından TSLP salgılanmasına da neden olabilirler (59, 60). Ayrıca keratinosit kaynaklı TSLP

molekülünün Th2 hücrelerini enflamasyon bölgesine çeken TARC/CCL17 molekülünü üretmesi için dendritik hücrelerini uyardığı belirtilmiştir (61). Timik stromal lenfopoietin reseptör aracılığı ile TSLP'nin CD8+T lenfositler üzerinde proliferatif, CD4+T lenfositler üzerinde ise hem proliferatif hem olgunlaştırıcı etkisi vardır (62, 63). İnsan bazofillerinin TSLP ile inkübasyonunun Tip2 sitokin salınımını (IL-4, IL-5, IL-13) ve epitelyal sitokinler (TSLPR, IL-17 reseptör B ve ST2L) için reseptör ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada, bazofillerde CD203c ekspresyonunun ve bazofillerin degranülasyonu ile histamin, lökotrien C4 salınımını arttığı bulunmuştur (64). Yapılan çalışmalarda proalerjik sitokin olan TSLP molekülünün sensör nöronları uyardığı ve kaşıntıya neden olabileceği bildirilmektedir (65).

Epitel kaynaklı IL-33, IL-1 ailesinin 11. üyesi olup ilk olarak köpeklerde subaraknoid kanama sonrasında vazospastik serebral arterlerde up-regüle edilen bir gen ve yüksek endotel venüllerin çekirdeğinden eksprese edilen nükleer faktör olarak tanımlandı (66, 67). Yapılan bir çalışmada, IL-33'ün hücrelerden salındığı zaman bir sitokin gibi hareket ettiği ve aynı zamanda gen transkripsiyonunu düzenleyen nükleer faktör olarak görev aldığı ve bu nedenle çift fonksiyonu olduğu gösterildi (68). Endotel, epitel ve düz kas hücreleri, keratinositler, astrositler, adipositler, fibroblastlar, hepatik ve pankreatik yıldız hücreleri, monositler, makrofajlar ve hepatositlerden salınan IL33'ün sitokin fonksiyonları, hücrelerden serbest bırakıldıktan sonra ST2 (IL-1 reseptör benzeri 1) ve IL 1RAcP (IL-1 reseptör yardımcı protein) de dahil olmak üzere spesifik reseptörleri ile etkileşim yoluyla olur (69-72). İnterlökin-33'ün hedef hücreleri; B hücreleri, Th2 hücreleri, CD4+T hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler, mast hücreleri ve bazofillere ek olarak akciğer, bağırsak, karaciğer, dalak veya deri de dâhil olmak üzere farklı dokularda innate tip 2 lenfositler (ILC2)'dir (73-75). IL-33'ün ST2 reseptör aracılığıyla hematopoietik hücreleri uyarması sonucundan Tip2 sitokinler (IL-4, IL-5, IL-13) ortama salınır ve mast hücrelerinde ve Th2 lenfositlerde proenflamatuvar ve Th2 sitokinlerin üretimini yönlendirir, kemotaksisini artırır, eozinofillerin ve bazofillerin adezyonunu, eozinofillerin hayatta kalmasını ve bazofillerin migrasyonunu artırır. Alerjik hastalıklarda IL-33 salınımı ile ILC2'den, Th2 lenfositlerden neredeyse 10 kat fazla IL-5, IL-13 salınımına neden olabilir (Şekil 4) (76, 77).

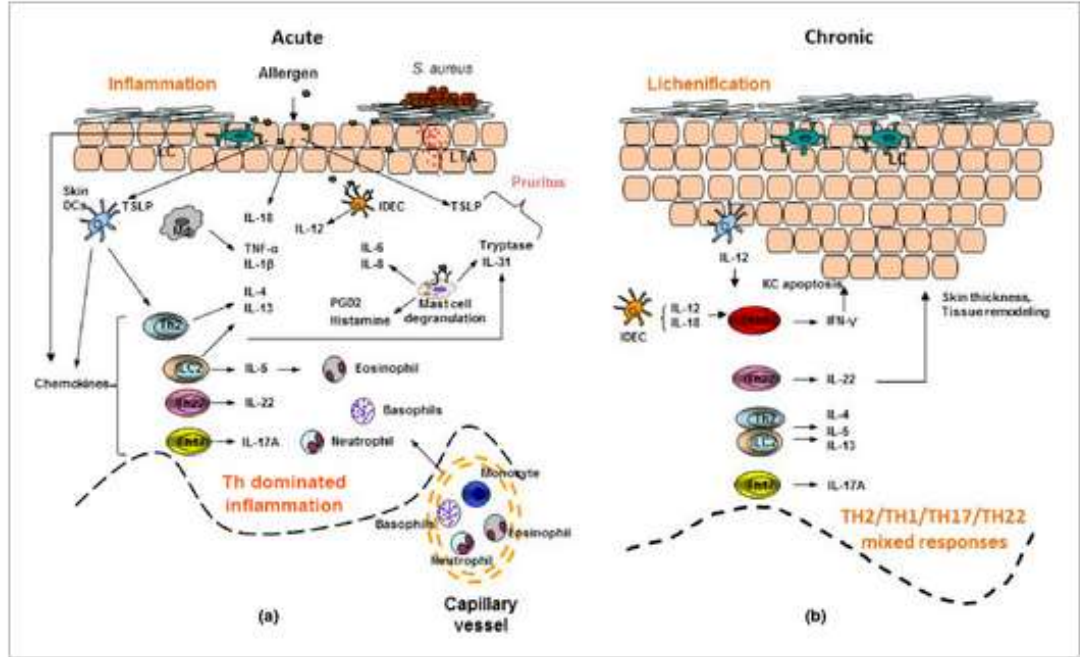


Şekil 4. Atopik dermatitin ana mekanizmaları.

Epitel kaynaklı IL-25, aynı zamanda IL-17E olarak da bilinir ve hava yolu epitel hücreleri, Th-2 hücreler, aktive mast hücreleri, bazofiller ve eozinofiller tarafından eksprese edilir. Tip 2 sitokinlerin (IL-4, IL-5 ve IL-13) ekspresyonunu ve salınımını başlatır ve Th17 hücre farklılaşmasına karşı antagonist etki gösterir (58, 78). İnterlökin-25, IL-5 ve IL-13 salınımına yol açan ILC2 gelişimini ve aktivasyonunu yönlendirir. Bununla birlikte, IL-25'e karşı ILC2 yanıtları, IL-33'ten daha yavaş ve daha zayıftır (Tablo 1 ve 2) (Şekil 5) (58, 79-84).

Tablo 1. Atopik dermatitte gözlenen immünolojik değişiklikler

• IgE sentezinde artış
• Gıdalar, aeroalerjenler, mikroorganizmalar ve enterotoksinlere karşı sIgE düzeyinde artış
• B hücreleri ve monositlerde CD-23 ekspresyonunda artış
• Bazofillerden histamin salınımında artış
• Geç tip hipersensitivite yanıtında yetersizlik
• CD8 süpresör/sitotoksik T hücre oranında azalma
• Th2 hücrelerinde ve bu hücrelerden salınan IL-4, IL-5 ve IL-13 salınımında artış
• IL-10 ve prostaglandin E2 (PGE2) artışı ile birlikte monosit cAMP-fosfodiesteraz düzeyinde artış
• IL-2 reseptör düzeyinde artış
• Th1 hücrelerinden INF salınımında azalma



Şekil 5. Atopik dermatitte immünolojik değişiklikler

Tablo 2. AD patogenezinde rol alan bazı sitokin ve kemokinler

Sitokin/Kemokin	Atopik Dermatitteki Rolü
IL-4	Th2 ve B hücrelerinin farklılaşması ile IgE sentezini uyarma
IL-5	Kronik AD'de eozinofil üretim ve fonksiyonunun devamlılığını sağlama
IL-11	Akut faz hücrelerini uyarma, kronik AD'de tip-1 kollajen sentezi
IL-12	T ve NK hücrelerini uyarma, IFN- γ üretimini arttırma
IL-13	B hücrelerinin farklılaşmasını ve IgE sentezini uyarma
IL-14	Aktive olmuş B lenfositlerini uyarma
IL-17	Akut AD'de derinin yeniden yapılanması
TGF- β	Derinin yeniden yapılanması ve antienflamatuvar cevabın gelişmesi
IFN- γ	Makrofaj aktivasyonu, IgE sentezini baskılama, kronik AD'de keratinositlerdeki RANTES üretimini arttırma
TNF- α	Kronik AD'de keratinositlerdeki RANTES üretimini arttırma
GM-CSF	Nötrofil, eozinofil, monosit ve makrofaj aktivasyonunu artırma
RANTES	Eozinofil ve T hücre aktivasyonu ve göçü, endotel yüzeyine lenfosit adhezyonunu arttırma
CCL22/MDC	T hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasını uyarma, T hücrelerinden IL-4, IL-5, IL-13 ve TNF- α salınımını arttırma
CCL17/TARC	T hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasını uyarma, T hücrelerinden IL-4, IL-5, IL-13 ve TNF- α salınımını arttırma
CCL27/CTACK	Lenfosit olgunlaşması ve göçünü uyarma
TSLP	Dendritik hücreleri aktive ederek TARC ve MDC üretimini arttırma
Periostin	Doku gelişimi ve remodelleme için sinyal üretimi

2.1.3.3. Derinin Bozulmuş Bariyer Fonksiyonu

Deri, insan vücudunun sahip olduğu, onu patojen ve alerjenlerden, termal ve fiziksel yaralanmalardan koruyan en geniş organdır. Atopik dermatit ile ilgili temel patofizyolojik teorilerden biri, doğal cilt bariyerinin işlev bozukluğudur. Normal işlevini yerine getiren bir cilt bariyerinin temeli, tabakalı bir matriksle desteklenmiş anükleat korneositlerden oluşan bir tabaka olan stratum corneum (SC) ile başlar. Stratum corneumun temel işlevleri, buharlaşan su kaybını önlemek, antimikrobiyal

bariyer oluşturmak, ayrıca patojenik olmayan bakteri florasıyla kolonizasyonu sağlayan geçirgen bir bariyer gibi davranmaktadır (85). Lamellar tabakalar ise yüksek konsantrasyonlarda seramid, kolesterol ve serbest yağ asitlerinden oluşur ve SC'de destekleyici bir matriks görevi görür.

Derinin bariyer fonksiyonunda bozulmanın nedenleri olarak; kornifiye tabaka genleri olan filaggrin, lorikrin ve involucrin mutasyonu, seramid düzeylerinde azalma, endojen proteolitik enzimlerin artması ve transepidermal su kaybının artışı gösterilmektedir. Savunmanın ilk basamağını oluşturan SC'deki bir hasarın AD'nin enflamatuvar yolağını tetikleyerek transepidermal su kaybının artmasına, iritan ve alerjenlerin girişine, sekonder enfeksiyona ve enflamasyonun artmasına neden olduğu düşünülmektedir (86).

Esansiyel yağ asitleri diyet ile oleik ve linoleik asit şeklinde alınarak karaciğerde gama-linoleik asit ve dihomolinoleik asit haline dönüşürler (87). Bu iki yağ asidinden gama-linoleik asit deriden su kaybını önlerken, dihomolinoleik asit deskuamasyonu azaltır. Atopik dermatitli hastalarda linoleik asidi dihomogamalinoleik aside çeviren delta-6 desaturaz enzim eksikliği saptanmıştır. Esansiyel yağ asidi metabolizmasındaki bozukluklar sonucu AD'li hastaların derisinde bariyer fonksiyonunun bozulduğu ve su kaybının arttığı böylece alerjen ve iritanların girişini kolaylaştıran hassas ve kuru bir derinin olduğu düşünülmektedir (88). Bununla birlikte derideki yağ bezlerinin boyutlarında azalma ve buna bağlı SC'de seramid azalması lezyon olmayan deride bile transepidermal su kaybı ile kuruluğa yol açmaktadır.

2.1.3.4. Çevresel faktörler

Etkileyen birçok çevresel faktör mevcuttur (Tablo 3). Hastalarda sıklıkla ev tozu akarlarına (%65-85), gıdalara (%20-40), daha az oranda Stafilokok ve mantarlara (%3-70) özgül antikorlar saptanır (89).

Hastaların duyarlaşmasında rol alan solunumsal alerjenler arasında ev tozu akarları, kedi-köpek tüyü, hamam böceği, polenler, küf mantarları yer almaktadır. Çalışmalarda akar alerjenlerinin evlerden yoğun eradikasyonu ile hastalarda klinik düzelme olduğu gösterilmiştir (89). Atopik dermatitli vakalarda reaksiyona neden olan gıdalar yaşa göre değişmektedir. Çocuklarda bu gıdaları % 75-90 oranında

yumurta, inek sütü, balık, yer fıstığı, buğday ve soya oluştururken, büyük çocuklarda ve yetişkinlerde fındık, ceviz, yer fıstığı, balık ve kabuklu deniz hayvanları oluşturmaktadır (90). Ek olarak çoklu doymamış yağ asitleri ve şekerden zengin batı tarzı beslenme AD gelişiminde risk faktörü olarak bildirilmiş, hazır gıda tüketiminin şiddetli egzama ile ilişkili olduğu, taze meyve tüketiminin koruyucu olduğu gösterilmiştir (2, 91).

Mevsimsel değişiklikler de AD'yi tetikleyen önemli faktörler arasındadır. Kış aylarında derinin kurumaması ve yetersiz havalandırma koşulları nedeni ile alevlenmeler gözlenebilir. Güneşli iklimlerde ısı ve terleme bazen derinin durumunu daha da kötüleştirirse de genellikle AD'nin kendiliğinden iyileştiği gözlenir. İlkbahar ve yaz aylarında görülen nükslerde solunum yolu alerjenlerinin rol oynadığı düşünülebilir (92).

Emosyonel stresle AD sıklığının arttığı ve patogeneizde psikosomatik faktörlerin rolü olduğu kabul edilmektedir. Psikolojik faktörlerin deride bir takım nöropeptitlerin salınımına yol açarak alerjik mekanizmaları tetiklediği savunulmaktadır (93).

AD gelişimine neden olan çevresel faktörler arasında emzirme ve süten kesme zamanı, obezite, sedanter yaşam, hava kirliliği ve tütün dumanı, gebelik sırasında ve bebeklik döneminde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, batılı tarzı yaşam, bağırsak florasındaki değişiklik, sık deterjan kullanımı, deri pH'sını yükselten sabunların kullanımı, suyun sertliği, nem azlığı ve düşük ultraviyole (UV) ışın maruziyeti de yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (2, 94-96).

Tablo 3. Atopik dermatit lezyonlarını tetikleyen faktörler

Aeroalerjenler	Ev tozu akarları, polenler, hayvan tüy ve döküntüleri
Besin alerjileri	İnek sütü, yumurta, balık, fıstık, soya, buğday
Mikroorganizmalar	Bakteriler (<i>S. aureus</i> , <i>streptokoklar</i>), Mantarlar (<i>Malesia furfur</i> , <i>Trikofiton</i> , <i>Plasmodium ovale</i> , <i>Candida</i>), Virüsler (<i>Herpes Simplex Virüs</i> , <i>Molluskum</i> , <i>Varisella</i>)
İrritanlar	Sıcak su ve sabun ile banyo, terleme, deterjanlar, sentetik ve yün giysiler
İklim şartları	Sıcak kuru iklim
Emosyonel stres	Panik, stresin artması

2.1.3.5. Enfeksiyöz Tetikleyiciler

Atopik dermatit hastalarının bakteriyel, viral ve fungal deri enfeksiyonlarına duyarlılığı artmıştır. Hastaların lezyonlarında %90 oranında *S.aureus* mevcut olduğu gösterilmiştir ve derinin bu şekilde kolonize olması, doğal immün sisteminin süpresyonu ile alerjik duyarlaşma ve enflamasyona katkıda bulunmaktadır (97, 98). Ciltte bulunan antimikrobiyal peptid ailesinden İnsan β defensini HBD- 2 ve katelisin LL-37, *S. aureus* çoğalmasının kontrolüyle ilgili proteinlerdendir (99). *S. aureus* ve ürünleri birkaç mekanizmayla duyarlaşmaya ve yangıya 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*'un hücre duvarındaki komponentleri, keratinositlerden TSLP sentezlenmesine neden olur. TSLP daha önce de bahsedildiği gibi makrofaj ve dendritik hücrelerden CCL17 ve CCL20 üretimi ve Th2 infiltrasyonu ile IL-4 ve IL-13 salınımına neden olur. Stafilokok ekzotoksinleri deri langerhans hücresi ve makrofajları, IL-1 ve TNF- α 'yı da içeren keratinosit enflamatuvar mediyatörleri üretmesi için aktive eder. Bu mediyatörlerin görevi endotel hücre adezyon reseptörlerinin ekspresyonunu sağlamak ve T hücre göçüne neden olan kemokinleri artırmaktır. E-selektin derideki kutanöz lenfosit ilişkili antijen (CLA) pozitif hafıza T hücrelerine bağlanır ve Th2 sitokinleri üretilir. Hastalarda stafilokok ekzotoksine karşı oluşan sIgE antikorları bazofil ve mast hücrelerine bağlanıp histamin salınımına neden olur ve böylelikle kaşıntılı deri oluşur (100, 101).

İmmunolojik olarak CD8+ sitotoksik T hücrelerinin sayısı ve aktivitesi ile birlikte AD'de natural killer (NK) hücrelerinin de aktivitesi azalmaktadır. Gecikmiş tip hipersensitivite yanıtı azalmakta, ayrıca azalmış plazmositoid dentritik hücre popülasyonu nedeniyle bu olgularda HSV, molluskum kontagiozum, HPV enfeksiyonları gibi viral enfeksiyonlar ile yüzeysel fungal enfeksiyonlar daha sık gelişmektedir (14, 102).

2.1.4. Klinik

Atopik dermatitteki klinik belirtiler geniş bir spektrum oluşturur ve hastanın yaşına göre bebeklik, çocukluk dönemi, adölesan ve erişkin dönem olarak sınıflandırılır (Şekil 6) (103). Şiddetli kaşıntı AD'nin başlıca özelliğidir. Hastalığın her döneminde akut, subakut ve kronik egzamatöz lezyonlar görülebilir. Akut atopik dermatitin karakteristik özellikleri, ciddi kaşıntı, sızıntı ve seröz kurutun eşlik ettiği ödemli, eritematöz papül ve plaklarla karakterizedir. Subakut atopik dermatit eritematöz, eksskoryasyonlu pullanma ile seyrederken, kronik atopik dermatitte ise cilt kalınlığında artış, likenifikasyon ve fibrotik papüller ön plandadır. Kronik atopik dermatitli hastalarda her üç evrenin de klinik özellikleri gözlenebilmektedir. AD lezyonlarında postenflamatuvar hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon ve depigmentasyon gelişebilmektedir (101, 104-106).

2.1.4.1. Bebeklik dönemi (infantil atopik dermatit)

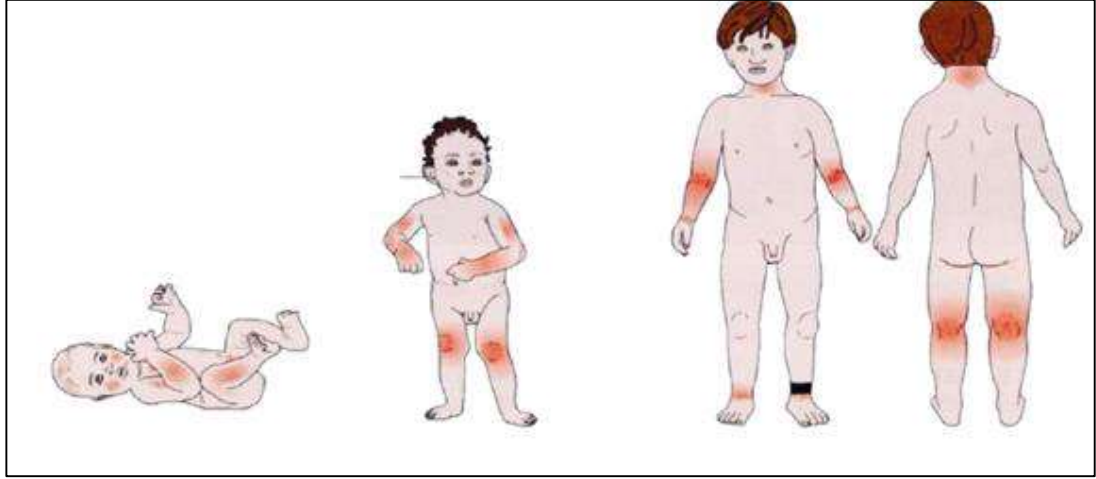
Bebeklik döneminde görülen atopik dermatit 0-2 yaş arasındadır ve genellikle hayatın ikinci ayından sonra ortaya çıkar (107). Bu dönemde eritematöz papüller ve veziküller tipik olarak yanaklar, ağız sekresyonlarının etkisi ile çene ve alın üzerinde başlar ve yoğun olarak kaşıntılıdır. Yüzde oluşan lezyonlarda burun ve ağız çevresinin korunduğu sınırları belirgin olmayan eritem gözlenmektedir. Emekleme başladıktan sonra ise lezyonlar ekstremitelerin ekstensör yüzleri ve gövdede oluşabilir. Karakteristik olarak bez bölgesi tutulmaz. Bu durum teşhiste önemli olup patognomonik değildir ve tutulduğu zaman candida türleri ile sekonder enfeksiyonlar düşünülmelidir (108). Bunun yanında infragluteal tutulum oldukça sık görülür. Antekübital ve popliteal fossa, periorbital bölgeler ve boyun bölgesi dermatiti daha büyük çocuklarda ve adölesanlarda daha sık olmasına rağmen, bu bölgeler bebeklerde ve küçük çocuklarda da etkilenebilir (109). Bu dönemdeki olguların yarısından azı ortalama 2 yaşına kadar tamamen iyileşirken, geri kalan kısmı AD'nin çocukluk dönemine geçer (110).

2.1.4.2. Çocukluk dönemi

İnfantil dönemin hemen ardından başlayabildiği gibi sonra da ortaya çıkabilen bu dönem 2-10 yaş arasında görülmektedir. 10-12 yaşlarında kaybolabilir veya adölesan ve yetişkin dönemi ile devam edebilir (111). Subakut lezyonlarla karakterizedir. Bu dönemde lezyonlar daha az eksudasyona sahip olup genellikle papüler ve infiltrate likenifikiye plaklar şeklinde görülür. Antekubital ve popliteal fossa, bilekler ve boyun gibi fleksural bölge tutulumu tipiktir (Resim 1) (112). Yüz tutulumu mevcut olduğunda bebeklik döneminin aksine, lezyonlar perioral ve periorbital yayılım göstermektedir (109). Kaşıntı şiddetlidir ve kaşıntı-çizilme döngüsü nedeniyle eksskoriyasyonlar ve likenifikasyon gibi ikincil değişiklikler sıklıkla görülmekte olup özellikle geceleri ya da egzersiz sonrası artmaktadır ve hastayı uykusundan uyandırarak zayıf uykuya ve kronik yorgunluğa neden olabilir.

2.1.4.3. Adölesan ve erişkin dönem

Bu dönemde hastalık ilk defa çıkabileceği gibi çocukluk döneminden ataklar ve remisyonlarla seyrederek gelebilir. Genellikle 12 yaşından büyük çocuklarda görülür. Bu dönemin karakteristik belirtileri özellikle antekübital ve popliteal fossalarda görülen, birbirleriyle birleşerek likenifiye alanlar yapma eğiliminde olan papüllerdir. Likenifiye plaklar keskin kenarlı değildir ve pembe-kırmızı, kahverengi veya gri-kahverengi renkler alabilir. Bu plakların çevresinde sıklıkla dağınık yerleşimli eksskoriye papüller yer alır ve irritasyon veya enfeksiyon sonucunda sulanma, eksudasyon ve krutlar oluşur (113). Boyun, göz kapakları, alın, saçlı deri, göğüs, bilekler, el-ayak dorsalleri sıklıkla tutulur. Atopik dermatitli erişkinler non-spesifik el dermatitine de eğilimlidirler (90, 114). Ellerdeki lezyonlar rekürren palmar veziküllerle olabildiği gibi genellikle tipik irritan kontakt dermatit şeklinde olan ve ellerin dorsalinde yerleşen, el bileklerini de tutabilen karakterdedir (114).



Şekil 6. İnfant, çocuk ve adölesan dönemde AD tutulum bölgeleri



Resim 1. Fleksüral bölgede atopik dermatit lezyonu

Atopik dermatit fizik muayene bulgularında fark olmasa da patofizyolojik ve immunolojik mekanizmalara göre iki grup olarak sınıflandırılır (Tablo 4) (115). Buna göre AD; öncelikle alerjik alt yapının tetiklediği ekstrinsik (atopik) ve tetiklemediği intrinsik tip (non-atopik) olarak ayrılmaktadır. Ekstrinsik AD, vakaların %70-85' ini, intrinsik AD ise %15-30'unu oluşturmaktadır. Ekstrinsik AD; serum IgE yüksekliği, aeroalerjenler ve gıdalara karşı alerjen sIgE pozitifliği ile ilişkilidir. İntrinsik tip AD'de ise serum IgE düzeyleri genellikle normaldir, deri prick testleri negatif saptanır, aeroalerjenlere ve gıdalara karşı alerjen sIgE yanıtı gözlenmez (115).

Tablo 4. Ekstrinsik ve intrinsik AD'nin özellikleri

	Ekstrinsik (atopik)	İntrinsik (non-atopik)
Fizik muayene	Tipik görünüm	Tipik görünüm
Görülme Sıklığı	% 70-85	% 15-30
Aile öyküsü	Var	Var
Başlangıç yaşı	Erken(süt çocukluğu)	İleri yaşlarda
Diğer atopik hastalıklarla ilişkisi	Sıklıkla	Nadir
Serum IgE düzeyi	Yüksek	Normal
Aeroalerjenler ve gıdalara karşı DPT pozitifliği	Pozitif	Negatif
Aeroalerjenler ve gıdalara karşı sIgE pozitifliği	Var	Yok
Tetikleyici faktörler <ul style="list-style-type: none">• Gıda• Aeroalerjenler• İrritanlar	Var Var Var	Yok Yok Var
Sitokin yanıtı <ul style="list-style-type: none">• IL-4• IL-5• IL-13• IFN γ	Yüksek Fark yok Yüksek Fark yok	Düşük Fark yok Düşük Fark yok

2.1.5. Tanı

Atopik dermatit tanı konması güç bir hastalıktır. Çünkü tanısında kullanılacak spesifik ve objektif bir laboratuvar testi yoktur. Tanı, klinik bulgulara ve öyküye dayanılarak koyulur. Kaşıntılı, kronik tekrarlayan dermatit, tipik yerleşim ve atopi öyküsü tanıda esastır. Ayrıca yüksek IgE değeri ve deri testi pozitifliğinin de önemi vardır. Günümüzde tüm dünyada yaygın olarak kullanılmakta olan AD'nin klinik tanı kriterleri *Hanifin* ve *Rajka* tarafından 1980 yılında belirlenmiştir. Bu tanı kriterleri majör ve minör kriterlerden oluşmaktadır (Tablo 5) (34, 116).

Tablo 5. Hanifin ve Rajka tanı ölçütleri

Majör Kriterler	<ol style="list-style-type: none">1. Kaşıntı2. Deri lezyonlarının tipik morfoloji ve dağılımı3. Kronik, yineleyen dermatit4. Kişisel ya da ailesel atopi öyküsü
Minör Kriterler	<ul style="list-style-type: none">- Deride kuruluk- Dennie-Morgan infraorbital kıvrımı- İktiyozis, avuç içi çizgilerinde artış, keratosis pilaris- Keratokonus- Deri testi pozitifliği- Anterior subkapsüler katarakt- Artmış serum total IgE- Orbital koyulaşma- Erken başlangıç- Yüzde solukluk ve eritem- Deri enfeksiyonlarına yatkınlık (S. Aureus, Herpes Simplex)- Pitriazis alba- Hücrel immünitede bozukluk- Terleyince kaşıntı- El ve ayak dermatitleri- Yüne ve lipit çözücülerine karşı intolerans- Meme başı egzaması- Perifoliküler belirginleşme- Ağızda keilitis (dudaklarda çatlaklar, desquamasyon)- Besinlere aşırı duyarlılık- Tekrarlayıcı konjonktivit- Çevresel faktörlerden etkilenen klinik seyir- Beyaz dermografizm, gecikmiş kızarma

Hastalığın tanısı için kaşıntının yanı sıra en az üç majör kriter olmalıdır. Ayrıca üç minör kriterin bir majör kriter varlığı yerine geçtiği kabul edilmektedir. Bu durumda 5 majör kriterden 3'üne ilaveten 3 minör kriter varlığı teşhis için yeterlidir (34).

1994'te Williams ve arkadaşları tarafından klinik çalışmalarda kullanılmak amacıyla Hanifin ve Rajka kriterleri basitleştirilmiştir. Bu hali ile son 12 aydır devam eden kaşıntılı cilt hastalığına (ana ölçüt) eşlik eden 5 yardımcı ölçütten 3 ve daha fazlasının varlığı ile tanı konur. Yardımcı ölçütler, hastalığın 2 yaşından önce başlaması (4 yaşından küçük çocuklarda bu ölçüt kullanılamaz), kuru cilt yapısı, eşlik eden diğer atopik hastalıkların varlığı (4 yaşından küçük çocuklarda 1. derece akrabalarda atopik hastalık varlığı) ve eklem iç yüzünde tutulum gösteren dermatit olarak tanımlanmıştır (Tablo 6) (12).

Tablo 6. Williams UK tanı kriterleri

Olmazsa olmaz	Son 12 ayda yaşanan kaşıntılı deri hastalığı (ebeveyn tarafından belirtilen kaşıntı /sürtme/ovalama bildirilmesi)
Ek olarak bu bulgulardan 3 ya da daha fazlası bulunmalıdır	1. Fleksural tutulum varlığı (popliteal fossa, antekubital bölge, boyun, ayak bileğinin ön yüzü; 10 yaşından küçüklerde ayrıca yanakların tutulması) 2. Kişisel astım veya saman nezlesi öyküsü (4 yaşından küçük çocuklarda 1. derece yakınlarından birisinde atopik hastalık öyküsü) 3. Yaygın deri kuruluğu öyküsü (son 1 yılda) 4. Görünür fleksural egzama (4 yaşından küçüklerde ayrıca yanakların, alın ve ekstremitelerin dış yüzeylerinin tutulması) 5. Döküntünün 2 yaşından önce başlamış olması (4 yaşından küçüklerde bu özellik kullanılmamaktadır.)

Amerikan Dermatoloji Akademisi tarafından 2001 yılında tanı ölçütleri tekrar düzenlenmiş ve 2003 yılında pediatrik atopik dermatit tanı ölçütleri olarak Eichenfield ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (Tablo 7) (13).

Tablo 7. Amerikan Dermatoloji Akademisi atopik dermatit tanı ölçütleri

Tanımlayıcı özellikler (mutlaka olmalı)	1. Kaşıntı 2. Egzama (akut, subakut, kronik) a. Tipik morfoloji ve yaşa özel dağılım şekli i. Süt çocuklarında ve çocuklarda yüz, boyun ve ekstensör yüz tutulumu ii. Her yaş grubunda önceden veya aktif olarak fleksör bölge tutulumu iii. Aksiller ve kasık bölgesinin tutulmaması b. Kronik veya tekrarlayıcı olması
Önemli özellikler (çoğu vakada görülür, tanıyı destekler)	1. Erken yaşta başlangıç 2. Atopi a. Hastada ve/veya ailede atopi öyküsü b. Yüksek IgE 3. Kserozis
İlişkili özellikler (tanıyı destekler, ama non-spesifik)	1. Atipik vasküler yanıt (yüzde solukluk, beyaz dermografizm, gecikmiş kızarma) 2. Keratozis pilaris, pitriyazis alba, avuç içinde aşırı çizgilenme, iktiyozis 3. Oküler/periorbital değişiklikler 4. Diğer bölgesel lezyonlar (perioral/periauriküler lezyonlar) 5. Likenifikasyon, prurigo
Dışlanması gereken hastalıklar	1. Skabies 2. Seboreik dermatit 3. Alerjik kontakt dermatit 4. İktiyoz 5. Kutanöz lenfoma 6. Psöriyazis 7. İmmün sistemdeki yetersizlikler ile ilgili hastalıklar vb.

AD tanısı koyarken oldukça iyi tanımlanmış bu kriterlerden herhangi birisini kullanmak önemlidir.

2.1.5.1. Öykü

Atopik dermatit tanısı öykü ve fizik muayene bulgularının değerlendirilmesi ile konur. Atopik dermatit şüphesi ile gelen bir çocuğu değerlendirirken ailesine mutlaka belirtilerin başlangıç zamanı, lezyonların ilk olarak vücudun hangi bölgesinde başladığı, mevsimsel değişiklikler, güneş ışınları, sıcaklık değişimleri, terleme, katkı maddesi içeren gıda alımı, fizik aktivite, kozmetikler ve kimyasallar, giysilerin kalitesi ile yakınmaların arasındaki ilişki, ailede alerjik hastalık/atopi varlığı, evcil hayvanla temasının olup olmadığı, ebeveynlerin sigara kullanımı, çocuğun kıyafetsiz iken kaşınıp kaşınmadığı, uyku düzeni ve uykusundan kaşınma sebebiyle uyanıp uyanmadığı sorulmalıdır. Atopik dermatitte tanıyı ve sebepleri aydınlatmak aynı zamanda da ayırıcı tanı yapabilmek için büyüme gelişme geriliği, hışıltı atakları, tekrarlayan enfeksiyonlar, kronik ishal, gece veya fiziksel aktivite sırasında öksürük/nefes darlığı, hapşırık, gözlerde sulanma, burun tıkanıklığı ve kaşıntının varlığı da birlikte değerlendirilmelidir (117).

2.1.5.2. Fizik Muayene

Fizik muayenede değerlendirilmesi gerekenler eritem, ödem/papülyasyon, sulanma/kabuklanma, ekskoriyasyon, likenifikasyon ve cilt kuruluğudur. Eritem, kılcıl damarlarda konjesyon sonucunda derinin kızarmasıdır. Papülyasyon akut kızarıklık cilt lezyonlarının yüzeyden kabarıklığını ve dokunulduğunda ele gelebilir olduğunu belirtmek için kullanılan bir terimdir. Sulanma ve kabuklanma epidermal ödem nedeniyle sıvının doku dışına sızmasını belirtir. Ekskoriyasyon, kronik kaşıntı sonucunda görülen yüzeysel lezyonlardır. Likenifikasyon, kronik AD lezyonlarında görülen epidermal kalınlaşmaya verilen isimdir. Kalınlaşmış cilt yüzeyi baklava dilimi şeklinde parlak çizgiler ile bölünmüştür (Resim 2) (118). Yüzey gri-kahverengi renkte olabilir. Yaygın cilt kuruluğu, AD'de olmazsa olmaz bir bulgudur. Cilt sağlıklı görünse bile yaygın cilt kuruluğu AD'li tüm hastalarda görülür. Hastanın

cildine dokunmak bu nedenle oldukça önemlidir. Atopik dermatite ait akut lezyon görülmediği zamanlarda bile vücutta çoğu zaman kaşıntı ve bazen kaşıntı sonrasında tırnak izleri ve ekskoriyasyon alanları görülebilir (119). Hastalığın yaşlara göre tutulum bölgeleri değiştiğinden muayenede hastanın yaşına göre lezyonların yerlerine dikkat edilmelidir. Kaşıntıya bağlı gece uykusuzluğu, yorgunluk, dikkat dağınıklığı ve psikosomatik rahatsızlıklar da hastalığa eşlik edebilir (120).



Resim 2. Atopik dermatitte tipik yanak tutulumu ve kurutlanma

2.1.5.3. Laboratuvar Bulguları

Hastalığın tanısında kullanılacak özgün ve rutin bir laboratuvar testi yoktur.

Laboratuvar değerlerinin özellikleri şu şekilde sıralanabilir;

- Eozinofili
- Serum IgE değerlerinde kısmen yükselme
- Deri testlerinde (prick ve yama) pozitiflik
- CD4/CD8 oranında artma
- Serum eozinofilik katyonik protein (ECP) düzeyinde artma
- VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) düzeyinde artma
- ICAM-1 (intercelluler adhesion molecule-1) düzeyinde artma

- Çözünen E-selektin düzeyinde artma
- Lenfosit reaktivitesinde kalitatif azalma
- CD3, CD4 ve CD8 taşıyan kan lenfositlerinde azalma

Bu laboratuvar testleri kesin tanı koydurmazlar ancak tanı konulmasında ve hastalığın aktivitesinin izlenmesinde yardımcı olurlar (121).

Bu testler içerisinde AD'li hastaların %5-20' sinde periferik kanda eozinofili ve %80' inde de serum IgE düzeyleri yüksek saptanmış olup, AD tanılı olguların %20-30' undaysa bu değerler normal sınırlarda saptanabilir (122). Normal popülasyonun %15' inde, scabies, kutanöz T hücreli lenfoma gibi hastalıklar ve parazitozlarda da total IgE düzeyi yüksek bulunur. Dolayısıyla tanı için yeterli spesifite ve sensitiviteye sahip olmamakla birlikte tanıyı destekleyici testlerdir (123).

Radyoallergosorban testi (RAST) ile spesifik IgE antikorları saptanmaktadır. Spesifik IgE antikorları atopiyi gösterip, ekstrinsik tipte pozitif, intrinsik tipte negatiftir. Test pahalı olduğu için kullanımı tartışmalıdır (124).

Prick test, alerjik reaksiyonların değerlendirilmesinde en elverişli ve ucuz tarama testidir. Test AD'li kişilerde yaklaşık %90 oranında pozitiflik gösterdiğinden tanı ölçütleri arasında bulunmaktadır. Bu testte deriye hasar verilerek belirli bir alerjen içeren solüsyon uygulaması ile alerjenlerin epidermise sızması ve tip 1 hipersensitivite reaksiyonu oluşması sağlanır. 5 dakika içerisinde mast hücrelerinden histamin ve triptaz salınımı başlar ve 30 dakikada pık yapar. Histamin, eritem ve ödem gelişiminden majör sorumlu mediyatördür. Pozitif sonuçlar klinik yakınmalar ile uyum gösterirken testin sensitivitesindeki düşüklükten kaynaklı yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Test aktivitesinin bozulmaması için antihistaminik, immünsüpresif, trankilizan ve antidepresan ilaçların yarılanma süresine göre kesilmiş olması gerekir. Aeroalerjenler gıda alerjenlerine göre daha güvenilir sonuçlar verir (92, 125, 126).

Atopi yama testi, normal yama testine benzer alerjenlerin sırtta uygulanmasının ardından 24 - 48 saatte IgE aracılı tip 1 hipersensitivite reaksiyonu ile gelişmesi beklenen egzamatöz lezyonlar değerlendirilir. Atopisi olmayanlara göre anlamlı oranda yüksek pozitiflik saptanan test AD hastalarının %15-70' inde pozitifdir (127).

Kazıma testinde (Scratch Test) ise, kanama oluşturmada yapılan çiziklerin üzerine alerjenler uygulanır. Dermografizm nedeniyle yanlış pozitiflik görülebilirken sistemik reaksiyonlara da yol açabilir (92).

Yapılan deneysel çalışmalarda, çözünebilen E-selektinin ve timus ve aktivasyon-düzenleyici kemokinin (thymus and activation-regulated chemokine, TARC) AD' nin ağırlığı ile orantılı olarak serumda arttığı ve lokal kortikosteroid uygulanması ile seviyesinin düştüğü gösterilmiştir. Gelecekte bu tetkiklerin AD tanı ve takibinde kullanabileceği umut edilmekte, bu konuda devam etmekte olan çalışmaların sonuçları beklenmektedir (128).

2.1.6. Atopik Dermatitin Ağırlığının Değerlendirilmesi

Atopik dermatitin ağırlığının değerlendirilmesinde kullanılan birçok test mevcut olup bu testlerden en iyi bilinenler, “Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index (SCORAD)”, “Patient-Oriented Dermatit Measure (POEM)”, “Eczema Area and Severity Index (EASI)” ve “Tree Item Severity (TIS)” skorlamalarıdır. EASI'nin uygulaması kolaydır, SCORAD gibi iyi uyarlanmıştır ve hekim değerlendirmesine uygun bir indekstir. Temelde 4 vücut bölgesinde (baş/boyun, kollar, gövde ve bacaklar) 4 belirteç (kızarıklık, kalınlaşma, kaşıntı izleri ve ödem) değerlendirilir. POEM hasta ve yakınları tarafından ifade edilen belirtilerin değerlendirildiği bir testtir, bu nedenle güvenilirliği tartışmalıdır. TIS ise geliştirilmiş en basit skorlama yöntemidir. Bu testte, kızarıklık, şişlik ve yüzeysel epidermal lezyon değerlendirilir. Her madde için en belirgin lezyon seçilir ve her değerlendirme için 0-3 arası puan verilir. Toplam skor 0-9 arasındadır. Tek dezavantajı, vücut yüzey alanının değerlendirilememesidir. Eğer test geliştirilerek vücut yüzey alanı da skorlamaya eklenebilirse günlük uygulamada kullanılabilecek en basit yöntem TIS gibi gözükmetedir. SCORAD bu testler içinde nesnel (A ve B verileri) ve öznel (C verileri) değerlendirmeleri birlikte içeren, sonucunda hesaplama gerektiren ve günümüzde halen en yaygın kullanılan ve en güvenilir olan testtir (Şekil 7) (21, 120, 129).

A. Lezyonların yayılımının derecelendirilmesi 9' lar kuralına göre yapılmalıdır. Vücut ön ve arka yüze bölündükten sonra her bir yüzey 9' un katlarına bölünür. Eller ve genital bölgeye 1'er puan verilir. Böylece lezyonların vücutta tuttuğu alan yüzde olarak hesaplanabilir.

B. Doktor tarafından değerlendirilen nesnel bulgular sırasıyla 1. Eritem, 2. Ödem/Papülasyon, 3. Sulanma/Kabuklanma, 4. Ekskoriyasyon, 5. Likenifikasyon, 6. Kuruluktur. Her bir belirteç 0-3 arasında (0=yok; 1=hafif; 2=orta; 3= ağır) derecelendirilir. Değerlendirme yapılırken en kötü cilt lezyonlarından ziyade ortalama ağırlıktaki lezyonlar seçilmelidir. Aynı alan 2 veya daha fazla kez değerlendirilmeye alınabilir.

Eritem: Deri yüzeyindeki basmakla solan yüzeyel kızarıklık anlamına gelmektedir. Açık renk deride değerlendirmek kolaydır.

Ödem veya papülasyon: Derinin palpabl infiltrasyonu anlamına gelmektedir. Alevlenmeler sonrasında kronik lezyonların yanı sıra akut eritematöz ve derideki soyulan lezyonlarda da görülebilir.

Sızıntı ve kabuklanma: Epidermal ödem ve vezikülasyondan kaynaklanan eksüdatif lezyonlara karşılık gelmektedir. Eksüdasyonun kantitatif özelliği ayrıca klinik muayene ve ailelerle görüşme sırasında değerlendirilebilir.

Deride soyulma: Bu madde tek başına kaşıntının objektif bir belirtecidir ve likenifiye olmayan lezyonlarda görülebilir.

Likenifikasyon: Kronik lezyonlarda görülen epidermal kalınlaşma ile eş anlamlıdır. Yoğun şekilde kalınlaşmış deri katmanları parlak alanlar oluşturarak grimsi veya kahverengimsi renk oluştururlar. Prurigo lezyonları ve geniş deri katlarının tutulumu likenifikasyona doğru ilerler.

Kuruluk: En iyi değerlendirmeyi yapabilmek için enflamasyonlu lezyonlardan uzak ve daha önce nemlendirici veya yumuşatıcı uygulanmamış yerleri seçmek gerekir. İyileşen enflamatuvar lezyonlardan kaynaklanan kuruluk hesaba katılmamalıdır. Fissürlerin varlığı genellikle ekstremitelerdeki kuruluğu iyi yansıtan bir fizik muayene bulgusudur. Hastanın cildine dokunmak ve cildin nemlenme durumunu anlamak bu nedenle oldukça önemlidir (120).

C. Hasta tarafından öznel olarak değerlendirilen belirteçler kaşıntı ve uyku bozukluğudur. Yedi yaşından büyük çocuklar son 3 gün/geceki şikâyetlerinin ağırlığına göre 0-10 arasında bir değerlendirme yapar.

Sonuçta tüm sayısal veri $A/5+7B/2+C$ formülü ile hesaplanır. Skor <25 ise AD hafif; $25 <$ ve <50 ise orta; >50 ise ağırdır (130).

Atopik dermatit skorlamasında, SCORAD haricinde sık kullanılan yöntemlerden bir diğeri Objektif SCORAD'dır. Objektif SCORAD yönteminde; olgu veya ailesi tarafınca skorlanan ve SCORAD değerlendirmesi içerisinde 20 puanlık son bölümü oluşturan subjektif yakınmalar değerlendirmeye alınmaz. Bu sebeple objektif SCORAD'da maksimum skor 83 olarak belirlenmiştir (Tablo 8) (7).

SCORAD INDEX
EUROPEAN TASK FORCE
ON ATOPIC DERMATITIS

Last Name: First Name:
Date of Birth: DD/MM/YY
Date of Visit:

Figures in parenthesis for children under two years

A: EXTENT Please indicate the area involved

B: INTENSITY

C: SUBJECTIVE SYMPTOMS
PRURITUS + SLEEP LOSS

A/5 + 7B/2 + C

CRITERIA	INTENSITY
Erythema	
Oedema/Papulation	
Oozing/crust	
Excoriation	
Lichenification	
Dryness*	

* Dryness is evaluated on uninvolved areas

MEANS OF CALCULATION	
INTENSITY ITEMS	
(average representative area)	
0 = absence	
1 = mild	
2 = moderate	
3 = severe	

Visual analog scale (average for the last 3 days or nights)

PRURITUS (0 to 10) 0 10

SLEEP LOSS (0 to 10) 0 10

Şekil 7. SCORAD indeks

Tablo 8. AD' de skorlama yöntemleri ve dereceleri

Egzama derecesi	Hafif	Orta	Ağır
SCORAD	<25	25-50	>50
Objektif SCORAD	<15	15-40	>40
TIS	<3	3-6	>6

2.1.7. Komplikasyonlar

Atopik dermatitte görülebilecek komplikasyonlar arasında en sık rastlananlar ciltte bakteriyel kolonileşme ve cilt enfeksiyonlarıdır. Dermatitis herpetiformis, streptokok ve *M. sympodialis* enfeksiyonları, molluscum contagiosum, dermatitis vaccinatum ve eritroderma diğer bilinen komplikasyonlardır (1).

2.1.7.1. Deride *S. aureus* Kolonileşmesi

Atopik dermatitli hastaların aktif lezyonlarının %90'ında, sağlıklı görünen cildin de %60'ında *S. aureus* saptanmıştır. Kolonileşmenin oluşum mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte deride sınırlı immün yetmezlik sonucu oluştuğu düşünülmektedir. “*S.aureus* süperantijeni” olarak tanımlanan toksinlerin makrofaj ve T hücreleri uyardığı ve bu süperantijenlere karşı spesifik IgE yanıtı oluştuğu bilinmektedir. Kolonileşmenin yoğunluğu ve süperantijen miktarının klinik bulguların şiddeti ile uyumlu olduğu da gösterilmiştir. Kronik kolonileşmenin, tetikleyici etkenlerin deriye verdikleri hasarı kolaylaştırdığı ve bu durumun hastalığın sık alevlenmesine neden olduğu düşünülmektedir (131).

2.1.7.2. İnvazif *S. aureus* Enfeksiyonu

İnvazif *S. aureus* enfeksiyonu ağır AD' li hastalarda her zaman gelişebilir. Nedeni bilinmeyen ateş, cilde sınırlı ağrı ve ısı artışı varsa mutlaka *S.aureus* enfeksiyonlarından şüphelenilmelidir. Küçük yaş grubunda ve tedaviye erken başlanmayan çocuklarda tablo sepsise ilerleyebilir. Cochrane meta-analizine göre, AD' li hastalarda bakteri kolonileşmesinin giderilmesinde antibiyotik tedavilerinin etkili olduğu gösterilememiştir ancak invazif *S. aureus* enfeksiyonunun tedavisi her zaman sistemik antibiyotikler ile olmalıdır (132). Fluktuasyon veren abse geliştii ise drene edilmeli, selülit gelişmişse de intravenöz antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Atopik dermatitli çocuklarda Streptokok enfeksiyonlarına da sık rastlanır. Streptokoklar genel olarak impetigoya neden olur. Sıklıkla, püstül, bal rengi kabuklanmış papüller görülürken, nadiren abse veya selülit gelişebilir. Cilt

enfeksiyonlarının sepsis, endokardit, septik artrit ve osteomyelitte ilerleme riski nedeniyle iyi tedavi edilmeleri gerekmektedir (133). Grup A streptokok ile infekte hastalarda S. Aureus ile infekte hastalara göre 4 kat fazla yüz ve periorbital bölge tutulumu, 3-4 kat fazla ateş, 3 kat fazla hastaneye yatışı ve 3,7 kat fazla invazif enfeksiyon (bakteriyemi, selülit, peritonit) gözlemlendiği bildirilmiştir (134).

2.1.7.3. Dermatitis Herpetiformis (Egzama Herpetikum)

Dermatitis herpetiformis, Herpes Simpleks Virus-1 (HSV-1) veya ender olarak Herpes Simpleks Virus-2 (HSV-2)'nin neden olduğu yaşamı tehdit edebilen en ciddi komplikasyondur. Dermatitis herpetiformis için risk faktörleri arasında, ağır ve tedavi edilmemiş AD varlığı, erken yaşta başlaması, baş ve boyun dermatiti, önceden geçirilmiş dermatitis herpetiformis veya HSV enfeksiyonu, total serum IgE yüksekliği ve diğer alerjen duyarlılıkları ile M. sympodialis enfeksiyonları sayılabilir (135). Dermatitis herpetiformis lezyonlarının ortasında küçük bir çukur bulunur ve bu lezyonlar küme oluşturmaya, kanamaya ve kabuklanma eğilimlidir. Çok sayıda, kaşıntılı, vezikülopüstüler lezyonlar dissemine bir şekilde 5-12 günlük inkübasyon periyodundan sonra ortaya çıkar (136). Antibiyotik tedavisine dirençli zımba ile delinmiş gibi erozyonlar, veziküller ve infekte cilt alanları görüldüğünde bu lezyonlardan HSV için polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction, PCR) viral kültür veya Tzank yayması yapılmalıdır. Egzama herpetikum tüm vücudu etkileyebilmesine rağmen en çok baş, boyun ve gövdeyi etkiler. Sıklıkla ateş, halsizlik, lenfadenopati eşlik eder (16). Bakteri enfeksiyonları HSV lezyonları üzerine eklendiğinde yanlışlıkla impetigoyu düşündürebilir (137). Hafif enfeksiyonlarda oral, yaygın enfeksiyon varlığında veya hasta toksik görünümlü ise zaman kaybetmeden intravenöz asiklovir verilmelidir (135). Lezyonlar göz çevresinde yerleşmiş ise uzman bir göz doktoru tarafından değerlendirilmeli, menenjit şüphesi varsa da lomber ponksiyon yapılmalıdır. Antiviral profilaksi tekrarlayan HSV atakları olan hastalara başlanmalıdır (138).

2.1.7.4. Egzama Vaccinatum

Egzama vaccinatum, suçiçeği enfeksiyonu ve suçiçeği aşısında bulunan canlı Vaccinia virüsü ile AD' li hastaların teması sonrasında görülen yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Vaccinia virüsü atopik dermatitli hastalardan alınan doku örneklerine ekildiğinde, viral replikasyonun sağlıklı kontrollere göre çok daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Atopik hastalarda Th2 yanıtına bağlı olarak artan IL-4 ve IL-13 seviyelerinin antiviral etkinliği olan cathelicidini (LL-37) azalttığı ve böylece viral enfeksiyonlara yatkınlığı arttırdığı düşünülmektedir. Bu konudaki bilinmezlikleri aydınlatıcı çalışmalar devam etmektedir (139). Ağır AD'li hastalarda virüs ile karşılaşma sonrasında lokal veya yaygın veziküler döküntü gelişir. Cilt enfeksiyonuna ateş, yüz veya supraglottik alanda ödem eşlik eder. Hayatı tehdit edici boyutlara ulaşma riski nedeni ile ağır AD tanısı ile takip edilen çocuklara ve yakınındaki kişilere suçiçeği aşılması yapılmamalıdır (140).

2.1.7.5. Eritroderma

Eritroderma, vücut yüzeyinin % 80' inden fazlasında eritem ve soyulmalar görülen ender ve yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Yaygın nedenlerinden biri AD' dir, ancak farklı birçok nedeni vardır. Olguların büyük bir kısmında S. aureus enfeksiyonu saptanır. Laboratuvar parametrelerinde ise IgE yüksekliği ve eozinofili vardır. Vücut ısısında dengesizlik, hipoproteinemi, hipovolemi, hipernatremi ve kalp yetmezliği tabloya eşlik edebilir. Eritroderma şüphesi olan hastalar mutlaka hastaneye yatırılmalı, tedavide sıvı elektrolit dengesi korunmaya çalışılmalı ve intravenöz antibiyotik tedavisi en kısa zamanda başlanmalıdır (133).

2.1.7.6. M. Sypmpodialis enfeksiyonları

Kronik enfeksiyonlara neden olan bir diğer etken mantarlardır. Baş ve boyun dermatiti olan hastalarda M. sypmpodialis'e karşı IgE tipi antikorlar saptanmıştır. Bu hastalarda topikal kortikosteroidler altta yatan enflamasyonun kontrol altına alınmasını sağladıkları için, topikal veya sistemik antimikotiklerden daha yararlıdır (109).

2.1.7.7. Molluscum Contagiosum (Molluscum Dermatitis)

Atopik dermatitli çocuklarda sık gelişen enfeksiyonlardan biri de göbekli papüllerle seyreden Molluscum contagiosum'dur. En sık fleksüral bölgelere yerleşir ve otoinokülasyonla yayıldığı için her yere yayılabilir. Tedaviye yanıtız lezyonlarda ve giderek çevreye yayılan lezyonlarda yüzeyel mantar enfeksiyonları akla gelmelidir (141). Molluscum contagiosum, AD'li hastalarda daha yaygın ve ağır seyreder. Bu hastalar, hiper IgE sendromu açısından tetkik edilmeli ve sistemik antiviral ilaçlar ile tedavi edilmelidir (133).

2.1.7.8. Oküler Problemler

Atopik dermatitli hastaların konjonktiva epitelinde IgE taşıyan langerhans hücrelerinin sayısı artmaktadır. Bu hücreler aeroalerjenleri yakalar ve onları infiltre eden T hücrelerine sunar, böylece göz iltihabına katkıda bulunurlar. Oküler komplikasyonların insidansı %25-50 arasında bildirilmiştir ve kronik blefarit ve korneada skar gelişimi ile sonuçlanabilmesi nedeni ile önemli bir morbidite nedenidir (142). Atopik keratokonjonktivit daima bilateraldir ve semptomlar eritem, kaşıntı, yanma, yırtılma ve bol miktarda mukoid akıntı içerir (143). Kornea tutulumu olduğunda fotofobi, sulanma, yabancı cisim hissi, kaşıntı ile seyreder. Keratokonus, korneada AD ve alerjik rinitli hastalarda gözlerin kalıcı sürtünmesinden kaynaklandığı düşünülen konik bir deformitedir. Erken subkapsüler katarakt ergenlik döneminde veya erken erişkin yaşta ortaya çıkabilir, yapılan çalışmalarda %5-35 oranında katarakt gelişimi bildirilmiştir (142, 144).

2.1.7.9. Psikososyal Etki

Çocukların yaşam kalitesi üzerinde atopik dermatitin birçok yönden etkisi vardır. Kaşıntı, uyku problemleri ve lezyonların görüntüsüne bağlı çekingenlik, hastaların ve yakınlarının psikososyal durumu üzerinde önemli etkilere sahiptir ve davranışsal problemlere neden olabilmektedir (145). Atopik dermatiti olan çocuklar ve ergenler, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu için yaklaşık 1,5 kat artmış bir risk altındadır

ve bu da uyku sorunlarından kaynaklanabilir (146). Özellikle ağır şekilde etkilenen çocuklarda depresyon, anksiyete, davranış bozukluğu ve otizmin yaygınlığı artmaktadır (147).

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Atopik dermatitin morfolojik ve klinik bulgularının çeşitliliği göz önüne alındığında, geniş bir ayırıcı tanısı olup diğer kronik dermatozlar, enfeksiyonlar, maligniteler, metabolik, genetik ve otoimmün hastalıkları içerir (Tablo 10). Özellikle öykü, morfoloji ve deri lezyonlarının dağılımı atipikse hastanın yaşı ve kliniğine göre ayırıcı tanıları gözden geçirilmelidir.

Seboreik dermatit, bebeklik döneminde yaygın görülür ve AD ile benzer bir dağılım göstererek veya eş zamanlı olarak ortaya çıkarak teşhisi zor hale getirir. Genellikle yaşamın ilk bir ayında saçlı deriye yapışık kalın, sarı, yağlı skuamla başlayıp yüz, retroauriküler ve intertrijinal bölgeleri de etkilemektedir. Seboreik dermatitin geniş lezyonlarına rağmen çocuk mutlu ve huzurludur, AD'li çocuklara kaşınan, huzursuz çocuklardır (122, 148).

Bebeklerde skabiyes yaygın bir tutulum ile AD'yi taklit edebilir. Sillionların, küçük kurutlu papüllerin varlığı, dermoskopla yumurta ve akarın görülmesi, aksilla ve bez bölgesi tutulumu, akral vezikülopüstüllerin görülmesi ve ailede başka bireylerde lezyonların varlığı ile AD'den ayrılır.

Bebeklik döneminde hastalık şiddetli seyrediyorsa sık enfeksiyon geçirme, gelişim geriliği, ishal, malabsorpsiyon, pamukçuk, trombositopeni gibi sistemik bulgularla birliktelik varsa daha az sıklıkta karşılaştığımız primer immün yetmezlik durumları da aklımıza gelmelidir. Wiskott-Aldrich sendromu, X'e bağlı resesif geçiş gösteren, egzamatöz döküntü, trombositopeni, rekürren ciddi bakteriyel enfeksiyonlar gözlenen, hümorale ve hücreli immünitede defekt ile seyreden bir hastalıktır.

Ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken başka bir hastalık ise Signal Transducer and Activator of Transcription 3'ü (STAT3) kodlayan gende mutasyon ile seyreden hiper IgE sendromudur. Bebek ve çocukluk çağında görülür ve AD'ye benzemektedir. Atopik dermatitten farklı olarak özellikle saçlı deri, aksilla

ve kasıkları etkiler. Multisistemik otozomal dominant geçiş gösteren bu hastalık yüksek serum IgE seviyesi, T hücre fonksiyonlarında bozukluk, kontakt ürtiker, tekrarlayan derin bakteriyel enfeksiyonlar, kutanöz soğuk abseler, bronşit, pnömoni ve osteopeni ile seyreder (Tablo 9) (149, 150). Primer immün yetmezlik sendromlarından Omenn sendromu, selektif IgA eksikliği ve bozulmuş bariyer fonksiyonu genetik bozukluğu Comel-Netherton sendromu, biyotin eksikliği ve fenilketonüri gibi metabolik bozukluklar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir (151).

Tablo 9. Hiper IgE sendromu ile atopik dermatit farkları

Özellik	Hiper IgE Sendromu	Atopik dermatit
Başlangıç yaşı	2 aylıktan önce	2 aylıktan sonra
IgE düzeyi	5000 /ml'nin üstünde	Daha düşük
Eozinofili	Sık	Sık
Keratokonjunktivit	Nadir	Nadir
Dermatit	Atipik	Tipik
S. aureus enfeksiyonu	Derin (abse)	Yzeyssel (piyoderma)
Sıklık	Nadir	Daha sık

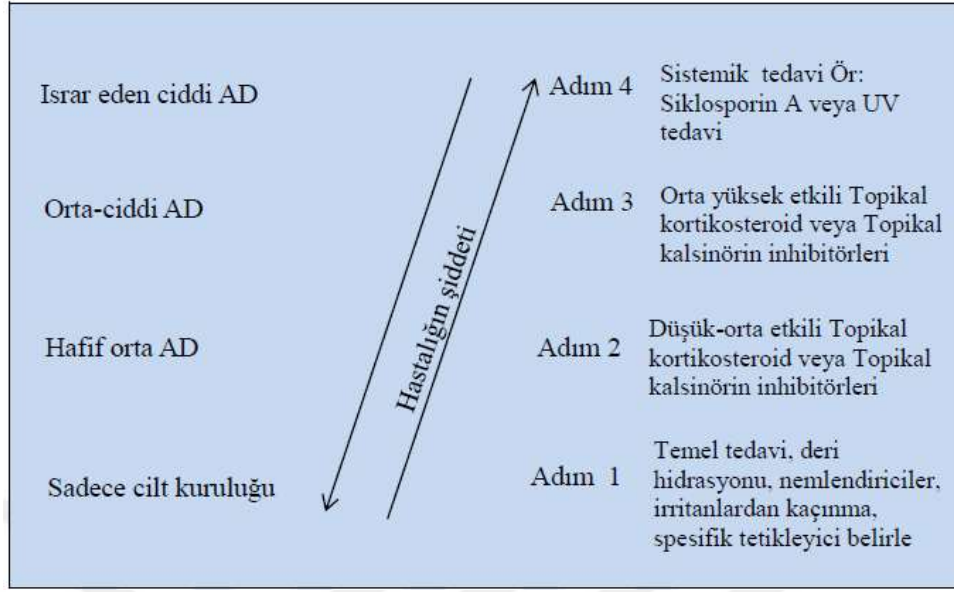
Kişisel ve ailesel atopi öyküsü olmayıp adölesan ve erişkin dönemde egzamatöz döküntüyle başvuran hastalar alerjik ve irritant kontakt dermatit açısından değerlendirilmeli ve gerektiğinde yama testi yapılmalıdır. Tedaviye cevap vermeyen veya atipik dağılımlı lezyonları olan ocuk ve erişkinlerde nemlendirici, lokal steroidler veya kalsinörin inhibitörlerine karşı kontakt dermatit gelişebilir. Bu dönemde benzer öyküye sahip hastalarda kutanöz T hücreli lenfoma ve Sezary sendromunun ekartasyonu da ihmal edilmemelidir. Aynı zamanda AIDS hastalığında da atopik dermatite benzeyen cilt döküntülerinin görülebildiği unutulmamalıdır (150).

Tablo 10. Atopik dermatit ayırıcı tanısı

Diğer dermatitler	Seboreik dermatit Numuler dermatit Alerjik kontakt dermatit İrritan dermatit Dermatomiyozit
Enfeksiyonlar	Skabiyes Dermatofitoz HIV ilişkili dermatozlar HTLV-1 ilişkili infektif dermatit Kronik mukokutanöz kandidiyazis İmpetigo Konjenital sifiliz Molluscum contagiosum ilişkili dermatit
İmmün yetmezlikler	Hiper IgE sendromu Wiskott-Aldrich sendromu Omenn sendromu
Keratinizasyon bozuklukları	İktiyozis vulgaris Netherton sendromu
Maligniteler	Kutanöz T hücreli lenfoma Langerhans hücreli histiyositoz Mikozis fungoides
Metabolik ve genetik bozukluklar	Ektodermal displaziler Keratozis pilaris Hartnup hastalığı Fenilketonüri Akrodermatitis enteropatika

2.1.9. Tedavi

Atopik dermatit, remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik bir hastalık olduğu için tedavisi de kişinin ihtiyaçlarına göre bireyselleştirilmiş, sistematik, çok yönlü ve uzun süreli bir planlamayı gerektirir. Tedavideki amaç günlük yaşantıda belirtilerin hiç olmaması ya da en aza indirilmiş olması ve bu durumun devamlılığının sağlanmasıdır. Temel tedavi, hastaya özgü olan ve olmayan tetikleyici faktörlerin tanımlanması ve önlenmesiyle birlikte, nemlendiricilerin düzenli kullanımı sağlanarak cildin hidrasyonu ve cilt bariyer defekti göz önüne alınarak ideal bir cilt bakımını içermelidir (152). Tedavi planlanırken ailelere mutlaka hastalığın kronik bir hastalık olduğu, tedavinin küratif olmadığı, belirtilerin azaltılmasında tedaviye uyumun önemi anlatılmalıdır. Atopik dermatitte tedavi seçimi hastanın yaşı, cinsiyeti, lezyonların yerleşim yeri ve hastalığın şiddetine göre değişir (Şekil 8) (109, 153).



Şekil 8. AD tedavisinde basamak yönetimi

2.1.9.1. Non-farmakolojik tedavi

2.1.9.1.1. Korunma

Atopik dermatitte tetikleyici faktörlerden korunmak tedavinin temel basamaklarından biridir. Ev tozu akarlarına karşı alınacak etkili önlemlerin faydalı olduğu görülmektedir. Bebeklik ve çocukluk döneminde besin alerjilerinde saptanan besinlerin, beslenme yetersizliğine yol açmadan eliminasyon diyeti ile uzaklaştırılması önerilmektedir. Terlemeye ve irritasyona yol açması nedeniyle aşırı sıcaktan, uzun süre güneşte kalmaktan kaçınılmalıdır. Bebeklerde kaşıntı ve çizik oluşumuna engel olabilmek için tırnaklar kısa kesilmelidir ayrıca eldiven de kullanılabilir. Yeni alınan çamaşırlar yıkandıktan sonra giydirilmeli ve deterjan kalıntısını önlemek için sıvı deterjan kullanılıp iki kez durulama yapılmalıdır. Naylon içerikli ve sentetik kıyafetler yerine pamuklu, bol, sıkmayan rahat kıyafetler tercih edilmelidir. Sıcak su ve uzun süreli banyodan kaçınılmalı, temizleyici olarak deterjan içermeyen nötral pH'lı ürünler kullanılmalı ve banyodan sonra nemlendirici uygulanmalıdır. Kapalı ortamlarda sigara dumanından, açık alanlarda araç egzozundan kaçınılmalıdır. Emosyonel stres de hastalığı tetikleyebildiği için gerekli ise psikiyatri konsültasyonu önerilmelidir (10, 16, 125).

2.1.9.1.2. Cilt Bakımı

Tedavinin temel basamaklarından biri cilt temizliği ve bakımındır. Özellikle enfekte olan cilt bakteriyel artıklardan ve kabuklardan nazikçe arındırılmalıdır. Atopik dermatitli çocuklar, sağlıklı çocuklardan farklı olarak cildin bariyer yağ tabakasını kaybetmeye eğilimli olması nedeni ile haftada en fazla iki veya üç kez yıkanmalıdır. Temizleyici olarak alerjen ve katkı maddesi içermeyen vücut şampuanları veya antiseptikler kullanılmalıdır. Banyo suyuna çamaşır suyu (sodyum hipoklorit, NaClOH) eklenmesi ciltteki bakteriyel kolonileşmeyi azaltabileceği için her yıkanmada önerilmektedir. Ancak fazla oranda kullanılması ciltte tahriş neden olabilmektedir. Yıkama sırasında kese kullanılmamalıdır. Banyoda geçen süre ortalama beş dakika kadar olmalı, yıkama işleminin son iki dakikasında epidermisten su kaybını önlemek için banyo yağları kullanılmalıdır. Banyo yağları küvetin içine doldurulan suya eklenerek uygulanır. Çocuk yavaşça sudan çıkarılırken vücuduna yağın yayılması amaçlanır. Sonrasında, cilt yumuşak bir havlu aracılığı ile nazik uygulamalarla tamponlanarak kurulur, kurulamayı takiben tüm vücuda nemlendirici uygulanmalıdır (154).

2.1.9.1.3. Eğitim ve destek

Atopik dermatit remisyon ve alevlenmelerle giden kronik seyirli bir hastalık olduğu için aile eğitimi tedavi sürecinin ayrılmaz bir parçasıdır. Hasta ve ailesi iyi bilgilendirilerek hastalığın takibinde uygun koşulların sağlanması ve tedavi gereksiniminin azaltılması sağlanabilir. Deri nemlendirilmesinin önemi ailenin her ziyaretinde özellikle vurgulanması gereken bir husustur. Hastalığı tetikleyen alerjenler, iritanlar ve emosyonel stresten kaçınılmasına ilişkin gerekli tedbirlerin alınması gerektiği anlatılmalı, yaşam kalitesi etkilenmiş hasta ve aile bireyleri gerekli durumlarda psikososyal destek temini için ilgili birimlere yönlendirilmelidir. Bu konuda destek ve yardım programları, hastalık dernekleri ya da bilgilendirme broşürleri yardımcı olabilir (155).

2.1.9.1.4. Cildin nemlendirilmesi

Yaygın cilt kuruluğu AD' nin önemli özelliklerinden biridir. Cilt kuruluğu kaşıntıya, kaşıntı da epidermiste mikrofissür gelişimine ve sonrasında ciltte bakteriyel kolonileşmeye neden olur. Bu nedenle epidermal bariyeri güçlendirmek, kserosizi gidermek tedavinin en önemli basamağıdır. Nemlendiricilerin, atopik bireylerde cildin bariyer işlevini iyileştirdiği bilinmektedir ve AD' nin her formunda tedaviye yardımcıyken, hafif formunda tek başına tedavi edicidir (156-158).

Nemlendirici tipi seçilirken, kullanılacak alan, cildin yapısı, kserosizin şiddeti ve mevsim özelliklerine dikkat edilmeli ve aynı zamanda duyarlılık oluşturma olasılığı düşük, içinde koruyucu madde miktarı az olan, parfümsüz, kokusuz olanlar tercih edilmelidir. Üre içeren nemlendiriciler çocuklar için uygun değildir ve 2 yaşından küçük çocuklarda propilen glikol içeren nemlendiriciler irritasyona neden olduğu için ve özellikle atopi eğilimi olan bu yaş grubu çocuklarda temas alerjisinin sık görülmesi nedeniyle de protein yapısındaki alerjen ve hapten içeren ürünlerin kullanımına dikkat edilmelidir (2, 159, 160).

Nemlendiriciler günde 3 kez vücuda sürülmelidir. Deriden emilimi daha iyi olması nedeni ile en etkin uygulama banyodan çıktıktan sonraki 5 dakika içerisinde, vücut hafifçe kurulandıktan sonra yapılan uygulamadır. Eğer nemlendirici ile beraber farklı bir topikal ilaç kullanıyorsa aynı anda sürülmemeli, nemlendirici sürüldükten sonra bir saat beklenmelidir. Nemlendirici krem ve merhemler özellikle kış aylarında bol miktarda kullanılmalıdır. Çocuklar haftada en az 200-250 gram, erişkinler 500 gram nemlendirici kullanılmalıdır. İyi kalite ürünler oldukça pahalıdır ve sağlık sistemlerinin bu tedaviyi ülkemizde olduğu gibi birçok ülkede de karşılamamasından dolayı nemlendiriciler istenilen sıklıkta ve miktarda kullanılamamaktadır (161).

Sonuçta, nemlendiriciler düzenli aralıklarla bol miktarda kullanıldığında cilt bariyerini iyileştirir ve cildin tahriş edici etkenlere duyarlılığını azaltır. Kısa süreli etkinliğe bakıldığında nemlendiriciler, çocuklarda hafif-orta dermatitte 3-6 hafta süre ile topikal steroid ihtiyacını azaltır, uzun dönemde nemlendiricilere haftada 2 kez devam edildiğinde ise AD' nin alevlenme sıklığı belirgin olarak azalır (157, 162).

2.1.9.2. Topikal tedavi

2.1.9.2.1. Topikal kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler (TKS), antienflamatuvar etkileri sayesinde atopik dermatitin akut ve kronik fazında mevcut yangı ve kaşıntıyı azaltmada önemli ilaçlardır. Ciltteki bakteri kolonizasyonunu ve yoğunluğunu da azaltırlar. Kortikosteroidler etki güçlerine göre hafiften en güçlüye olacak şekilde 7 gruba ayrılır (Tablo 11) (163). Etki gücüne göre tedavi, hastalığın şiddeti, hasta yaşı ve lezyonların yaygınlığı gibi çeşitli faktörler göz önünde bulundurularak seçilmelidir. Derinin ince olduğu göz kapağı, yüz, aksilla ve genital bölgede etki gücü düşük, palmoplantar bölgede ve likenifiye plaklarda etki gücü yüksek topikal kortikosteroidler tercih edilmelidir (163). AD' nin alevlenme dönemlerinde günde 2 kez bir parmak ucu ünitesi kadar (yetişkin işaret parmağında, distal interfalangeal eklemden parmak ucuna kadar olan alan), 3-7 gün kullanılarak, daha sonra uygulama sıklığı azaltılarak idame tedaviye geçilir. Bir parmak ucu ünitesi yaklaşık 0,5 grama eşdeğerdir. Bu miktar vücudun %2'si (yaklaşık iki avuç içi kadar alana denk gelmektedir) için yeterli ilaç miktarını gösterir. Alevlenme döneminde uygulanan bu kullanım ile kontrol altına alınan AD vakalarında, haftada iki kez lezyonlu bölgeye uzun süreli steroid kullanılması sayesinde yan etki görülmeden daha uzun remisyon sağlandığı görülmüştür (164-166). Bazı ülkelerde bir yaş altı çocuklarda kullanılabilen steroidler sadece hidrokortizon asetat ve butirattır. Mometazon furoat ve flutikazon propionat ise ancak 2 yaş ve üzeri kullanılabilir. Diğer topikal tedaviler 12 yaş üstünde uygulanabilmektedir (167). Tedavide doz azaltma için farklı uygulamalar mevcuttur. İlacın etki gücüne göre basamak düşürülür ve bu şekilde tedaviye her gün devam edilir ya da ilaç değiştirilmez, aynı etki gücünde devam edilir ancak gün atlayarak ilaç uygulanır (163, 168-170).

Steroidler hem lokal hem de sistemik yan etkilerinden dolayı dikkatli kullanılmalıdır. Özellikle yüksek potensli topikal steroidlerin uzun süre kullanımı ile ciltte incelme, peteşi, stria, telenjektazi, hipopigmentasyon, akne, uygulama bölgesinde enfeksiyonlar gibi lokal yan etkiler yanında büyüme geriliği, kemik yoğunluğunda azalma, hipotalamohipofizer aksın baskılanması gibi sistemik yan

etkiler ortaya çıkabileceği gibi tedavinin aniden kesilmesiyle birlikte alevlenme veya taşiflaksi denilen tedaviye rağmen etkinlik kaybı gelişebilir (167).

Tablo 11. Kortikosteroidlerin etki potenslerine göre sınıflandırılması

Sınıf 1 (ultra güçlü)	Betamethasone dipropionate 0.05% Clobetasol propionate 0.05% Diflorasone diacetate 0.05% Fluocinonide 0.1% Flurandrenolide 4 mg/m ² Halobetasol propionate 0.05%
Sınıf 2 (güçlü)	Amcinonide 0.1% Güçlendirilmiş betamethasone dipropionate 0.05% Betamethasone dipropionate 0.05% Desoximetasone Diflorasone diacetate 0.05% Fluocinonide 0.05%
Sınıf 3 (orta güçlü)	Amcinonide 0.1% Aetamethasone dipropionate 0.05% Fluticasone propionate 0.005% Triamcinolone acetonide 0.5%
Sınıf 4-5 (orta güçlü)	Betamethasone valerate Desoximetasone 0.05% Fluocinolone acetonide 0.025% Fluticasone propionate 0.05% Hydrocortisone butyrate 0.1% Hydrocortisone probutate 0.1% Hydrocortisone valerate 0.2% Mometasone furoate 0.1% Triamcinolone acetonide 0.025% Triamcinolone acetonide 0.1%
Sınıf 6 (zayıf)	Alclometasone dipropionate 0.05% Desonide 0.05% Fluocinolone 0.01% Hydrocortisone butyrate 0.1%
Sınıf 7 (en zayıf)	Hydrocortisone 1%, 2.5%

2.1.9.2.2. Topikal kalsinörin inhibitörleri

Topikal kalsinörin inhibitörleri (TKİ), sitoplazmik bir enzim olan kalsiyum kalmodulin (serin-treonin fosfataz) bağımlı kalsinörin aktivitesini ve dolayısıyla T hücrelerinde, keratinositlerde ve langerhans hücrelerinde proenflamatuvar sitokinler ve mediyatörlerin üretimini baskılayarak etki gösterirler (171). Antipruritik etkileri ise mast hücre degranülasyonunu inhibe etmelerine bağlıdır (172). Takrolimus merhem (%0,1 ve %0,03) ve pimekrolimus krem (%1) bu gruptaki ilaçlardır ve henüz klinik çalışma olmaması nedeni ile 2 yaşın altındaki çocuklar için ruhsatlı değildir. Pimekrolimus %1 krem, 2 yaş ve üzeri, hafif ve orta düzeydeki AD' li hastalarda kullanım için uygundur. Takrolimus ise, orta ve ciddi AD' li hastalardan 2-16 yaş arasındakilere %0,03' lük formu, 16 yaş üzerindeki tüm hastalara %0,1' lik formu kullanılır (166, 171). Topikal kalsinörin inhibitörleri TKS' lerden farklı olarak cilt atrofisi yapmaz. Bu nedenle, periorbital, genital, aksiller ve inguinal bölgeler gibi hassas ve ince deri bölgelerinde rahatlıkla uygulanabilir (173). Akut alevlenme tedavisinden daha çok TKS yan etkilerinin azaltılması amacıyla tercih edilirler. Uzun dönemde, AD' nin alevlenme sıklığını azalttıkları ve tedavi maliyetini düşürdükleri gösterilmiştir (174).

Yapılan çalışmalarda takrolimus merhem SCORAD indeksini %72-81 oranında, pimekrolimus kremin ise %50-75 oranında azalttığı gösterilmiştir (175, 176). Tedaviye günde 2 kez başlanıp aktif dermatit bulguları geriledikten sonra dermatitin en sık tekrarladığı alana haftada 2-3 kez olacak şekilde devam edilebilir (160, 171, 177). Uygulama sırasında ilk dakikalarda bölgesel yanma ve batma hissedilebilir ancak genellikle şikâyetler bir hafta içerisinde kaybolur (174). Tedavinin bu yan etkilerden dolayı aksamaması için hasta bilgilendirilmelidir. Ayrıca HSV gibi viral enfeksiyonlara yatkınlık oluşturma, alerjik kontakt dermatit ve rozase benzeri granümatöz reaksiyon nadir bildirilen yan etkiler arasındadır. Topikal kalsinörin inhibitörü kullanımı ile ilgili en tartışmalı konulardan biri uzun süreli kullanımının maligniteye yatkınlık oluşturup oluşturmadığıdır. Az sayıda da olsa bu ajanlarla tedavi sırasında tanı alan deri kanseri ve lenfoma hastalarının bildirilmesi 2006 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin (U.S. Food and Drug Administration, FDA) kutu uyarısı koymasına neden olmuştur (171, 178). Fakat bu

ilişki yapılan 10 yıllık takip çalışmalarında desteklenmemiştir (179). AD ve lenfoma gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların irdelendiği yakın zamanda yapılan bir metaanalitik çalışmada ciddi AD hastalarında lenfoma riskinin bir miktar artmış olduğu, bu riskin kullanılan topikal tedavilerle anlamlı bir ilişkisinin olmadığı görülmüştür (180). Yine de sistemik dolaşıma geçen düzeyi artırmamak için topikal kalsinörin inhibitörleri eritrodermik hastalara önerilmemeli ve oklüzyon şeklindeki uygulamalardan ve uygulama sonrası ultraviyole maruziyetinden kaçınılmalı, fototerapi ile birlikte kullanılmamalıdır (164, 171, 181). Ayrıca hasta ve/veya hasta yakınlarının ilaç kutusundaki uyarı konusunda bilgilendirilmesi bu konuda oluşabilecek gereksiz endişeyi engelleyecektir.

2.1.9.2.3. Islak pansuman

Islak sargı uygulaması orta ve ağır AD' li hastaların tedavisinde önerilebilecek, topikal uygulanan ajanın emilimini artırmayı amaçlayan etkili bir tedavi yöntemidir (182). Uygulamada deri banyo yoluyla ıslatılır. Topikal ajan (nemlendirici, TKS ya da TKİ) istenilen alana sürülüp ılık suyla ıslatılıp sıkılmış bir sargı bezi ya da pamuklu giysi ile sarılır. Bu ıslak katın üzeri kuru bir sargı bezi ile tekrar sarılarak yaklaşık 8 saat bekletilir. En fazla 2 hafta uygulanmalıdır (181, 183). Ülkemizde şiddetli atakların ya da dirençli lezyonların tedavisinde, sistemik tedavi başlanmadan önce, tedavi uyumunu sağlamak amaçlı yatırılarak uygulanabilecek bir yöntemdir.

2.1.9.2.4. Topikal antimikrobiyal ve antiseptikler

Atopik dermatitli hastalarda hem fiziksel bariyerin yetersiz olması hem de antimikrobiyal peptid üretiminin bozuk olması deri enfeksiyonlarının daha sık görülmesine yol açmaktadır. Özellikle S. aureus bu hastalarda kolonizasyona ve klinik enfeksiyona yol açan en önemli etkidir. Klinik enfeksiyona yol açmadan sadece kolonize olması bile AD' li hastalarda enflamasyonu tetiklemektedir. Bu durum süperantijen gibi etki eden toksin salgılaması ve ekzojen proteaz inhibitörlerinin epidermal bariyeri hasarlayarak alerjen penetrasyonunu artırması nedeniyle olmaktadır (171). Antimikrobiyal tedavi için Avrupa' da topikal fusidik

asit ve eritromisin yaygın olarak kullanılmaktadır. Fusidik asidin doku penetrasyonu iyi olması nedeniyle *S. aureus*' a çok etkili olduğu gösterilmiştir ancak uzun süreli kullanımının direnç gelişimini arttırdığını gösteren çalışmalar da vardır (184, 185). İlaç direnci oluşturmamak amacıyla antimikrobisyonların rutin olarak kullanımı AD tedavisinde önerilmemektedir (171). Antimikrobiyal ajanlar sadece klinik olarak enfeksiyon bulgularının olduğu olgulara saklanmalıdır. Akıntı, püstül ve fissürlerin izlendiği bakteriyel enfeksiyon düşündüren akut AD alevlenmelerinde topikal antiseptikler önerilmektedir. Son zamanlarda uygun şekilde hazırlanmış çamaşır suyu banyoları *S. aureus* kolonizasyonuna ve enfeksiyonuna yönelik uygulanan popüler bir yöntemdir (186, 187).

2.1.9.3. Sistemik Tedavi

Topikal tedavi ile hastalığın tam olarak kontrol altına alınmadığı orta ve şiddetli AD' li hastalarda sistemik tedavi gereksinimleri ortaya çıkabilir. Sistemik tedavilerin başlanması için hastanın deri bulgularının önemli fiziksel, duygusal ve sosyal etkilere yol açtığı görülmesi gereklidir. Bu ilaçlar hastalığı kontrol altına alan en düşük dozlarda kullanılmalıdır ve idame de mümkün olan en düşük dozlarla yapılmalıdır. AD' nin tedavisinde kullanılan sistemik tedaviler Tablo 12' de belirtilmiştir. Her hastanın durumuna göre hastalık hikâyesi, eşlik eden sağlık koşulları ve o anki durum göz önüne alınarak o hastaya özgü tedavi kararı alınmalıdır.

Tablo 12. Atopik dermatit tedavisinde sistemik tedaviler

- Sistemik antihistaminikler
- Sistemik antimikrobiyaller
- İmmünomodülatör ajanlar
- Sistemik steroid
- Siklosporin A (CsA)
- Azatiyoprin
- Mikofenolat mofetil
- Metotreksate
- İnterferon gama
- Lökotrien inhibitörleri
- Oral kalsinörin inhibitörü
- Kriserebol (fosfodiesteraz inhibitörü)
- Biyolojik ajanlar
- Dupilumab
- Omalizumab
- Ustekinumab
- Rituksimab
-TNF- α inhibitörleri (Etanercept İnfliksimab)
- Fototerapi ve fotokemoterapi
- Diğer tedaviler

Siklosporin (Cs), metotreksat (MTX), mikofenolik asitler ve azatiyoprin (AZA) en çok kullanılan ve etkinliği bilinen tedavilerdir. Lökotrien inhibitörleri ve oral kalsinörin inhibitörleri hakkındaki veriler ise sınırlıdır ve rutin kullanımda az yer bulmaktadırlar. Sistemik kortikosteroidler akut enflamasyon ve alevlenmeyi baskılamakta kullanılan önemli ajanlar olmakla birlikte, tedavinin kesilmesi durumunda hızlı alevlenmelere yol açmaları ve yan etkileri nedeniyle kısa süreli bile olsa sık tercih edilmemektedir, uzun süreli kullanımı ise hiç önerilmemektedir. Sistemik immünomodülatör ilaçlar yaygın olarak kullanılmalarına rağmen kullanımları ile ilgili uygun doz, tedavi süresi ve izleme protokolleri açısından yeterli veri yoktur. IFN- γ , sistemik tedavi ve fototerapinin kullanıldığı veya diğer tedavilerin uygun olmadığı dirençli AD hastalarında kullanılmaktadır ve etkinliği hastaya göre değişmekte olup başarısı orta derecededir. Biyolojik ilaçlarla ilgili oldukça fazla beklenti oluşmuştur. Bazı yeni ajanlar dışında denenilenlerden yeterli

sonuç alınamamış ayrıca yeni olmaları ve henüz etkinliğini gösteren çalışmaların yetersizliği nedeniyle AD' de az oranda kullanılmaktadır (160, 188).

2.1.9.3.1. Oral antihistaminikler

Kaşıntı, AD' de görülen en önemli belirtilerden biridir. Hastalarda uyku düzeninde bozulmaya neden olarak yaşam kalitesini düşürdüğü bilinmektedir. Anti-pruritik tedavi bu hastalarda belirtilerin ve hastalığın psikosomatik yükünün azaltılması için çok önemlidir. Ancak histamin AD patogeneğinde direk rol oynamamaktadır. Bu yüzden antihistaminiklerin tedavideki yeri kısıtlıdır (189). Kısa süreli, sedatif antihistaminikler aralıklı olarak yararlı olabilir, ancak topikal antihistaminikler tercih edilmemelidirler. Oral antihistaminikler klasik dozlarda kullanılmaktadır, ancak özellikle kaşıntı için 4 kata kadar doz yükseltilebilir. En sık görülen yan etkileri sedasyon, ağız kuruluğu, bulanık görme ve taşikardidir (190-192).

2.1.9.3.2. Oral antimikrobiyaller

Sistemik antibiyotik tedavisi yaygın sekonder bakteriyel enfeksiyon (özellikle S.aureus) varlığında endikedir. Birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler ve penisilinlerin 7-10 gün boyunca kullanılması önerilmektedir. Eritromisine dirençli mikroorganizmaların yaygın olarak görülmesi nedeni ile makrolidler daha az tercih edilir (153, 185). Tedavi sonrasında rekolonizasyon tekrar hızlıca oluşabilmektedir. Metisiline dirençli organizmaların kolonizasyonu ile sonuçlanabileceği için sürekli antibiyotik tedavisinden kaçınılmalıdır (109).

2.1.9.3.3. Fototerapi-fotokemoterapi

Foto(kemo)terapi, ciddi kısa dönem yan etkiler olmaksızın, 6 aya varan remisyon süreleriyle, AD hastalarında deri lezyonlarını, kaşıntıyı ve uykusuzluğu iyileştirmek için iyi bir terapötik seçenektir (193). Bu amaçla değişik dozlarda ultraviyole (UV) A, UVB, dar bant UVB, oral ve banyo şeklinde PUVA, ekstrakorporeal fotoferez gibi yöntemleri içeren protokoller hazırlanmıştır. Fototerapi, nemlendiriciler, TKS ve TKİ

içeren birinci basamak tedavide başarısızlık durumunda ikinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Ayrıca kronik hastalığın kontrolü amacıyla idame tedavisi olarak da kullanılabilir (194). Ultraviyole ışın tedavisi 12 yaş altındaki çocuklarda, akut alevlenme döneminde (UVA1 hariç) ve güneş ışığı ile kliniği kötüleşen olgularda uygulanmamalıdır. Her seans öncesinde kesinlikle nemlendirici ve TKS deriye uygulanmalıdır (109).

PUVA tedavisi oral yoldan verilen 8-metaksipsoralen (8-MOP) ile UVA 'nın kombinasyonundan oluşur. PUVA özellikle kortikosteroid yan etkileri gözlenmiş hastaların tedavisinde tercih edilmektedir. Haftada 3 kez 0,5mg/kg/gün 8-MOP ve UVA 'nın 3 hafta süre ile uygulanması önerilmektedir. Eritem, pigmentasyon artışı, pruritus gibi yan etkilerin yanı sıra deri yaşlanması, malignite gibi geç yan etkiler de izlenebilmektedir (195, 196).

2.1.9.3.4. Sistemik steroidler

Kortikosteroidler etkilerini hücre içi reseptörlere bağlanarak birçok gende translokasyona neden olarak gösterirler. AD tedavisinde kullanılmasının en büyük nedeni, antienflamatuvar etkilerinin olmasıdır. Hem erişkin, hem de çocuk hasta gruplarında orta ve ağır AD için FDA tarafından onaylanmış olsa da birçok rehber yan etkilerinden dolayı önermemektedir (197). Akut atak dönemlerinde kısa süreli kullanım için tercih edilmelidir. En sık tercih edilen kullanım, oral prednizolon ve intramüsküler triamsinolon asetonittir. Sistemik steroid kullanımına bağlı yan etkiler iyi bilinen ve sık görülen hipertansiyon, glukoz intoleransı, gastrit, kilo artışı, azalmış kemik yoğunluğu, adrenal süpresyon ve duygusal değişkenliktir (187). Prepubertal dönemde kortikosteroidlerin büyüme üzerine olan etkileri daha belirgin olması nedeni ile bu dönemde kullanımında daha dikkatli olunmalıdır.

2.1.9.3.5. Siklosporin

Siklosporin A (CsA), T hücrelerinin interlökin-2 yapımını bloke eden bir kalsinörin inhibitörüdür. Siklosporinin limfokin sentezini azaltarak T hücre aktivasyonunu

engellediğine ve dolaylı yoldan keratinosit proliferasyonunu inhibe ettiğine inanılmaktadır (198).

2.1.9.3.6. Azatiyoprin

Pürin analogu olan azatiyoprin, DNA sentezini inhibe ederek, enflamatuvar durumlarda hem B, hem de T lenfositleri baskılar. Yaygın ve şiddetli AD tedavisinde siklosporinin etkisiz ya da kontrendike olduğu durumlarda, ikinci sırada tercih edilmelidir. Randomize kontrollü çalışmalarda etkinliği gösterilmişse de, uzun dönem etkinlik ve güvenlik verileri sınırlıdır (199). Henüz AD için lisanslı bir tedavi olmamakla birlikte, çocuklarda kullanılabilir (200). Kullanım genellikle; dermatiti inatçı veya hasta ve ailesinin fizikososyal bütünlüğünü önemli ölçüde etkileyen çocuklarda önerilmektedir. Tedavi süresi, tedavi sonrası relaps oranı ve uygun doz aralığı ilgili bilgiler yetersizdir (201).

2.1.9.3.7. Metotreksat

Metotreksat (MTX), folik asit antimetaboliti olarak etki gösteren antineoplastik bir ilaçtır. Çocuklarda MTX kullanımına ilişkin prospektif çalışma bulunmamaktadır. On iki haftalık MTX kullanımını düşük doz CsA ile kıyaslayan tek bir retrospektif çalışmada MTX'in yavaş başlangıçlı, az relapsa neden olan etkili bir tedavi olduğu sonucuna varılmıştır (202).

2.1.9.3.8. Mikofenolik asitler

Mikofenolik asitler, inozin monofosfat dehidrogenaz inhibisyonu yoluyla pürin biyosentez yolağını bloke eden immünosupresif ilaçlardır. Selektif olarak B ve T hücrelerini etkileyerek enflamatuvar bozuklukları direkt tedavi eden bir mekanizmaya sahiptir. AD' de dirençli olgular için endikasyon dışı kullanılabilir (194, 203, 204).

2.1.9.3.9. İntrevenöz immunglobulinler (IVIG)

Antienflamatuvar ve immün düzenleyici etkisinden faydalanmak amacıyla şiddetli AD' li olgularda kullanılmaktadır. Tedavi protokolü 2mg/kg/gün ayda bir olmak üzere toplam 7 kere olmalıdır (205). İntrevenöz immunglobulin ile bakteri ve bakterilerden salgılanan toksinlerin etkisiz hale getirilmesi ve T hücrelerin baskılanması amaçlanmaktadır. Ancak, bu konuda kontrollü çalışmalar yoktur ve diğer mevcut çalışmalar az sayıda hasta içermektedir (206).

2.1.9.3.10. Alerjen immünoterapisi

Orta ve ağır AD için umut vaat eden tedavi yaklaşımlardan biri alerjenlerle yapılan aşı tedavisidir. Subkutan immünoterapi (subcutaneous immunotherapy, SCIT) ve sublingual immünoterapinin (sublingual immunotherapy, SLIT) AD' deki etkinliği mevcut verilerin kısıtlı olması nedeniyle tartışmalıdır (207). Kılavuzlar, yalnızca spesifik alerjenler ile duyarlılığı yüksek olan AD' li olgularda bu tedavinin denenebileceğini belirtmektedir. Ayrıca, alerjen immünoterapisinin yeni alerjen duyarlılıkların gelişimini engellediği eskiden beri bilinmektedir. Bu nedenle AD olan hastalara erken dönemde immünoterapi başlanması belki de atopik yürüyüşü engelleyebilir. Bu düşünce ile bu konudaki çalışmalar tüm hızıyla devam etmektedir (159).

2.1.9.3.11. Vitamin ve eser elementler

Vitaminlerin AD tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Selenyum, çinko ve pridoksinin (B6) etkisiz olduğu gösterilmiştir. Vitamin E' nin yararlı olabileceği düşünölmekle birlikte B2 vitamini ile kombinasyonunun tek başına kullanımından daha etkili olabileceği, vitamin D' nin de yararlı olduğu bildirilmektedir. Ancak, henüz hiçbir vitaminin AD tedavisinde etkili olduğunu gösteren kanıt düzeyinde veri bulunmamaktadır (159).

2.1.9.3.12. Alternatif tedaviler

Kronik dermatoz hastalıklarının çoğunda olduğu gibi AD tedavisinde de alternatif tedaviler denenmiştir. Gamalinoleik asit, primrose oil, gorage oil gibi esansiyel yağ asitleri epidermal bariyer fonksiyonunu etkileyerek pruritus, eritem ve vezikülasyon gelişmesini önleyebilmektedirler (208).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmada, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi gebe polikliniğine Ekim 2018 ile Mart 2019 tarihleri arasında başvuran gebelerden doğumdan hemen önce, doğumda kord kanından alınan serum örneklerinde TSLP, IL-33, IL-25, total IgE ve eozinofil düzeyleri çalışıldı ve demografik özellikler için gebelere 26 soruluk bir anket uygulandı. Kord kanı alınan bebekler bir yaşına kadar atopik dermatit tanı ölçütleri için izlendi. İzlemde tüm hastaların anamnezleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Tanı Hanifin-Rajka ölçütlerine göre değerlendirilerek koyuldu. Bu kontrollerde annelere tekrar 21 soruluk bir anket uygulandı. İzlemde bebeklerden alınan kan örnekleri TSLP, IL-33, IL-25, total IgE düzeyleri ve eozinofili açısından çalışıldı. Sonuçlar karşılaştırılarak çalıştığımız sitokinlerin çocukluk çağı atopik dermatiti açısından tanı belirteci olarak kullanılabilirliği değerlendirildi. Bu amaçla gebelerden doğumdan önce bir adet düz biyokimya tüpü, doğumda kord kanından bir adet düz biyokimya tüpü ve bebeklerden izlemde bir adet düz biyokimya tüpüne 2 ml kan alınıp, 4500 rpmde 5 dakika santrifüj edildikten sonra -80 derecede muhafaza edildi ve Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İmmünoloji laboratuvarında çalışılmasının ardından yaşanan sorun nedeni ile çalışılmaya uygun bulunan 24 kan örneği Atlas Biyoteknoloji laboratuvarında yeniden çalışıldı.

Çalışmaya başlamadan önce Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden etik kurul onayı (Karar no: 2018-181-12/09) alınmıştır. Çalışmaya katılacak ailelere çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler anlatılarak sözlü ve yazılı onamları alınmıştır.

3.1. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- Çalışmaya katılmaya gönüllü olup bilgilendirilmiş olur formunu imzalayan anneler ve yeni doğan term bebekleri

3.2. Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

- Prematüreler,
- Konjenital ve kromozom anomalili fenotiple doğan tüm yeni doğanlar,
- Araştırmadan ayrılmak isteyen gönüllüler,
- İzlemden çıkan hastalar

3.3. Çalışma Programı

- 1) Tüm hastalar Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi gebe polikliniğinde takipli hastalar arasından seçildi.
- 2) Hastalardan doğumdan hemen önce bir adet düz biyokimya tüpüne 2 ml ve tam kan sayımı için EDTA'lı tüpe venöz kan örneği alındı.
- 3) Aynı gebelerin doğumunda bebeklerin kord kanından rutin kord kanı alımı esnasında bir adet düz biyokimya tüpüne 2 ml ve tam kan sayımı için EDTA'lı tüpe venöz kan örneği alındı.
- 4) Gebelere doğum sonrası 26 soruluk bir anket uygulandı.
- 5) Kord kanı alınan bebekler ilk bir yıl atopik dermatit tanı kriterleri için izlendi. Tüm hastaların anamnezleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı.
- 6) İzlemden annelere tekrar 21 soruluk bir anket uygulandı.
- 7) İzlemden bebeklerden bir adet düz biyokimya tüpüne 2 ml ve tam kan sayımı için EDTA'lı tüpe venöz kan örneği alındı.
- 8) Düz biyokimya tüpüne alınan tüm kanlar 20 dakikayı geçmeyecek bir süre oda sıcaklığında bekletildikten sonra 4500 rpmde 5 dakika santrifüj edildi ve analizin yapılacağı zamana kadar kandan ayrıştırılan serum -80 derecede saklandı.
- 9) Eozinofil düzeyleri için alınan tam kan sayımı Beckman Coulter LH 780 Analyzer hemogram cihazı ile alındıktan hemen sonra çalışıldı. Hastaların eozinofil yüzdesi ve mutlak eozinofil sayıları kayıt edildi.
- 10) Hastalardan toplanan ve uygun koşullarda saklanan serum örnekleri Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İmmünoloji laboratuvarında uygun ELISA kitleriyle çalışıldı. Total IgE değerleri ise Unicap 100 Alergia cihazında fluoroenzimimmünoassay yöntemi ile çalışıldı.

11) Bir kez çalışılmak üzere -80 dereceden eritilen kanlar tekrar -20 derecede saklandı. Ardından izlemde AD gelişen ve saklanan kanı tekrar çalışmaya uygun bulunan 12 bebeğin ve AD gelişmeyen 12 bebeğin kanları Ankara Atlas Biyoteknoloji laboratuvarında uygun ELISA kitleri ile tekrar çalışıldı.

3.4. Hemogram ölçümü

Hastalardan standart olarak hazırlanmış EDTA'lı tüpe 2 cc kan alınarak bekletilmeden merkez laboratuvarında tam kan sayım cihazında (Beckman Coulter LH 780 Analyzer), tam kan sayımı yapıldı. Hastaların eozinofil yüzdesi ve mutlak eozinofil sayıları kayıt edildi.

3.5. Çalışmada Kullanılan İmmünokimyasal Kitler ve Deney Protokolü

Human TSLP (Thymic Stromal Lymphopoietin) ELISA Kit: Bt-Laboratory
(Katalog No: E0426Hu)

Human Interleukin 25 (IL-25) ELISA Kit: Bt-Laboratory
(Katalog No: E0054Hu)

Human Interleukin 33 (IL-33) ELISA Kit: Bt-Laboratory
(Katalog No: E0044Hu)

Deney Protokolü: Kit içerisinde gelen plate, araştırılan biyomolekülün antikoruna ile önceden kaplanmıştır. Örnekte bulunan biyomolekül kuyucuklara eklendiğinde, kuyucuklardaki önceden kaplanan antikorlara bağlanır. Sonra araştırılan biyomolekülün biyotinle işaretlenmiş antikoruna eklenir ve numunedeki biyomoleküle bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklendiğinde biyomolekülün biyotinle işaretlenmiş antikoruna bağlanır. Bir inkübasyondan aşamasından sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP yıkama işlemiyle uzaklaştırılır. Daha sonra substrat çözeltisi ilave edilir ve araştırılan biyomolekülün miktarıyla orantılı olarak renklenme oluşur. Renklenme reaksiyonu, asidik durdurma çözeltisi ilave edilerek sonlandırılır. Optik dansite (OD), 450 nm \pm 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. OD değeri, araştırılan molekülün konsantrasyonuyla orantılıdır.

Numune içerisindeki araştırılan biyomolekülün seviyesini belirlemek için, kullanılan standartların konsantrasyonu ve bu standartların OD değeri yatay-dikey eksen üzerine grafik çizilerek hesaplanabilmektedir. Standart konsantrasyonların ve OD değerlerinin grafikteki kesiştiği noktalara göre en uygun eğri çizilerek standart bir eğri oluşturulmuştur. Numunelerin OD'si standart eğriyle karşılaştırılarak numunelerdeki araştırılan molekülün konsantrasyonu hesaplanmıştır.

3.6. Total IgE Çalışması

Düz biyokimya tüpüne alınan tüm kanlar 20 dakikayı geçmeyecek bir süre oda sıcaklığında bekletildikten sonra 4500 rpmde 5 dakika santrifüj edildi ve analizin yapılacağı zamana kadar kandan ayrıştırılan serum -80 derecede saklandı. Serumlar çalışma günü sadece bir kez çözüldü. Unicap 100 Alergia cihazında fluoroenzimimmünoassay yöntemi ile çalışıldı.

3.7. İstatiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), sözel yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sözel yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar Pearson Ki-kare, Yates Düzeltmeli Ki-kare ve Fisher Kesin Ki-kare testleri ile incelendi Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. En iyi kesim noktalarının bulunmasında ROC analizinden faydalanıldı ve tüm değerlendirmeler için $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma gruplarının özellikleri

Araştırmaya, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi gebe polikliniğine Ekim 2018 ile Mart 2019 tarihleri arasında başvuran gebelerden 76 gebe ve aynı gebelere ait 4'ü ikiz olmak üzere 80 bebek dâhil edildi. Doğumdan itibaren takip edilen 80 bebeğin 6 ila 12 ay arasında değişen zamanlarda yapılan kontrolünde 14'ünde (%17,5) atopik dermatit geliştiği, 66'sında (%82,5) atopik dermatit gelişmediği görüldü. Çalışma gruplarının özellikleri Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13. Hastaların demografik özellikleri

		Ortalama ± Std. Sapma	Min – Maks
Yaş (yıl)		30,9 ± 5,2	18-42
Doğum Haftası		37,4 ± 1,1	36-41
Kilo (gram)		3099,2 ± 493,3	1520-4220
Anne sütü alma süresi (ay)		7,6 ± 1,9	0-11
		n	%
Atopik dermatit	Var	14	17,5
	Yok	66	82,5
Cinsiyet	Erkek	41	51,3
	Kadın	39	48,8
Doğum şekli	Nsvy	2	2,6
	C/s	74	97,4
Üreme tekniği kullanımı	Var (İvf)	6	7,5
	Yok	74	92,5
Gebe eğitim düzeyi	İlkokul	14	18,4
	Ortaokul	16	21,1
	Lise	23	30,3
	Üniversite	23	30,3
Gebe çalışma durumu	Çalışıyor	23	30,3
	Çalışmıyor	53	69,7
Gelir düzeyi (TL)	<1000	3	3,9
	1000-3000	46	60,5
	3001-5000	16	21,1
	>5000	11	14,5
Eş akrabalığı	Evet	6	7,5
	Hayır	74	92,5
Yaşanılan yer	Köy	17	21,3
	İlçe merkezi	26	32,5
	Şehir merkezi	37	46,3
Yaşanılan ev tipi	Müstakil ev	39	48,8
	Apartman dairesi	41	51,3

Evde yaşayan kişi sayısı	1-3	25	31,3
	4-6	47	58,8
	7-10	8	10
Isınma şekli	Soba	22	27,5
	Kalorifer	58	72,5
Evcil hayvan	Var	21	26,3
	Yok	59	73,8
Egzoz dumanı maruziyeti	Var	32	40
	Yok	48	60
Sigara dumanı maruziyeti	Aktif	10	12,5
	Pasif	40	50
	Yok	30	37,5
Gebelikte alkol alımı	Var	1	1,3
	Yok	79	98,8
Gebelikte enfeksiyon geçirilme öyküsü	Var	55	68,6
	Yok	25	31,3
Gebelikte antibiyotik kullanım öyküsü	Var	16	20
	Yok	64	80
Atopik yatkınlık	Annede var	25	31,3
	Babada var	10	12,5
	Kardeşte var	15	18,8
Anne sütü alımı	Var	79	98,8
	Yok	1	1,3
Mama alımı	Var	45	56,3
	Yok	35	43,8
Ek gıda alımı	Var	76	95
	Yok	4	5
Bronşit geçirme öyküsü	Var	19	23,8
	Yok	61	76,3
Bebeklerin sigara maruziyeti	Var	37	46,3
	Yok	43	53,8
Pre/Pro/Simbiyotik alımı	Var	38	47,5
	Yok	42	52,5
Bebek enfeksiyon geçirme öyküsü	Var	61	76,3
	Yok	19	23,8
Bebek antibiyotik kullanma öyküsü	Var	40	50
	Yok	40	50
Rutin aşı takvimine uyma	Evet	80	100
	Hayır	0	0
Özel aşı yaptıırma(rotavirüs ve/veya meningokok)	Evet	22	27,5
	Hayır	58	72,5
Bebekte cilt kuruluğu	Var	17	21,3
	Yok	63	78,8
Nemlendirici kullanımı	Var	43	53,8
	Yok	37	46,3
Hijyen hipotezi	Evet	31	38,8
	Hayır	49	61,3

Nsvy: Normal spontan vajinal yol C/s: cesarean section Ivf: İn vitro fertilizasyon Tl: Türk lirası

4.2. Çalışma gruplarının karşılaştırılması

Araştırmaya dâhil edilen 76 gebe ve aynı gebelere ait 4'ü ikiz olmak üzere takip edilen 80 bebeğin 14'ünde (%17,5) atopik dermatit geliştiği, 66'sında (%82,5) atopik dermatit gelişmediği görüldü.

Çalışmaya dâhil edilen 18-42 yaş arası 76 gebenin yaş ortalaması $30,9 \pm 5,2$ yıl, bebeklerinde atopik dermatit gelişen gebelerin yaş ortalaması $31,1 \pm 5,4$ yıl, bebeklerinde atopik dermatit gelişmeyenlerin yaş ortalaması $30,9 \pm 5,2$ yıl olarak saptanmış ve atopik dermatit gelişimi ile gebelerin yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.887$).

Bebeklerin doğum haftası ortalama 37 (36-41) hafta, takibinde atopik dermatit gelişen 14 bebeğin doğum haftası ortalama 37,5 (36-40) hafta, atopik dermatit gelişmeyen 66 bebeğin doğum haftası ortalama 37 (36-41) hafta olarak saptanmıştır ve gebelik haftası bakımından gruplar benzerdi. ($p=0.450$).

Bebeklerin doğum kiloları ortalama 3099 (1520-4220) gram idi. Takibinde AD gelişen bebeklerin doğum kiloları ortalama 3095 (2400-3980) gram, AD gelişmeyen bebeklerin doğum kiloları ortalama 3120 (1520-4220) gram olarak saptanmış ve AD gelişimi ile bebeklerin doğum kiloları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,980$).

Bebeklerin 39'u kız (%48,8), 41'i erkek (%51,3) idi. AD gelişen bebeklerin 6'sı kız (%42,9), 8'i erkek (%57,1), AD gelişmeyen bebeklerin 33'ü kız (%50) ve 33'ü erkek (%50) idi. Bebeklerin cinsiyeti ile AD gelişimi açısından gruplar arasında fark bulunmadı ($p=0.848$).

Takibe alınan gebelerin 2'si normal spontan vajinal yol ile doğum yaparken (%3,2), 74'ü sezaryen ile (%96,8) doğum yaptı. AD gelişimi açısından gruplar benzerdi ($p=1.000$).

Gebelerin 6 tanesi (%7,5) yardımcı üreme teknikleri (IVF) ile gebe kalırken, 74'ü (%92,5) doğal yollar ile gebe kalmıştı. AD gelişen bebeklerin 2'si (%14,3) IVF, 12'si (%85,7) doğal yollar ile AD gelişmeyenlerin ise 4'ü (%6,1) IVF, 74'ü (%92,5) doğal yollar ile oluşmuştu ve gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.281$).

Çalışmaya katılan gebelerin eğitim seviyelerine bakıldığında; 14'ü ilkökul (%8,4), 16'sı ortaokul (%21,1), 23'ü lise (%30,3) ve 23'ü üniversite (%30,3) mezunu idi. Bebeklerinde takipte AD gelişen ve gelişmeyen annelerin eğitim seviyeleri gruplar arasında benzerdi ($p=0.534$).

Gebelerin 23'ü herhangi bir işte çalışıyor (%30,3), 53'ü (%69,7) çalışmıyordu. AD gelişen bebeklerin 5'inin annesi çalışırken (%35,7), 9'unun annesi çalışmıyordu (%64,3). AD gelişmeyen bebeklerin 18'inin annesi çalışırken (%29), 44'ünün annesi çalışmıyordu (%71). Gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.749$).

Çalışmaya katılan ailelerin gelir dağılımına bakıldığında; 3 ailenin (%3,8) 1000tl altında kazancı olduğu, 50 ailenin (%62,5) 1000-3000tl arasında, 16 ailenin (%20) 3001-5000tl arasında ve 11 ailenin (%13,8) 5000tl üzerinde kazancı olduğu görüldü. Gruplar arasında gelir dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p= 0.793$).

Çalışmaya katılan gebelerin 6'sının (%7,5) eşi ile arasında akrabalık mevcutken, 74'ünde (%92,5) akrabalık yoktu. AD gelişimi açısından gruplar birbiri ile benzerdi ($p=1.000$).

Ailelerin yaşadıkları yer ve ev özellikleri açısından değerlendirilmesinde; 17'si köyde (%21,3), 26'sı ilçe merkezinde (%32,5) ve 37 tanesinin şehir merkezinde (%46,3) yaşadığı görüldü, AD gelişen ve gelişmeyen grupların karşılaştırılmasında fark yoktu ($p=1.000$).

Bu ailelerin 41'inin apartman dairesinde (%51,3), 39'unun müstakil evde (%48,8) yaşadığı öğrenildi. AD gelişen bebeklerin 10'unun (%71,4) apartman dairesinde, 4'ünün (%28,6) müstakil evde yaşadığı, AD gelişmeyen bebeklerin 31'inin (%47) apartman dairesinde, 35'inin (%53) müstakil evde yaşadığı belirlendi ve gruplar benzerdi ($p=0.171$).

Evde yaşayan kişi sayısına bakıldığında, 25 ailenin (%31,3) 1-3 kişi arasında, 47 ailenin (%58,8) 4-6 kişi arasında ve 8 ailenin (%10) 7-10 kişi arasında yaşadığı görüldü. AD gelişen ve gelişmeyen bebeklerin yaşadıkları kişi sayıları açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.746$).

Çalışmaya katılan ailelerin 22'sinin (%27,5) soba ile 58'inin kalorifer ile (%72,5) ısındığı tespit edildi. Gruplar karşılaştırıldığında AD gelişimi ile ısınma şekli açısından farksızdı ($p=0.186$).

Çalışmaya katılan annelerin gebelikleri süresince ve bebeklerin büyüdüğü ortamda evcil hayvan bulunması açısından bakıldığında; 21 ailenin (%26,3) evcil hayvana sahip olduğu, 59 ailenin (%73,8) evcil hayvana sahip olmadığı görüldü. AD gelişen bebeklerin 2'sinin yaşadığı ortamda evcil hayvan bulunduğu (%14,3), 12'sinin bulunmadığı (%85,7) ve AD gelişmeyen bebeklerin 19'unun yaşadığı ortamda evcil hayvan bulunurken (%28,8), 47'sinde bulunmadığı (%71,2) görülmüştür. Gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.334$).

Gebelerin egzoz dumanına maruziyet açısından değerlendirilmesinde; 30 gebenin (%39,5) cadde trafiğine yakın ikameti nedeni ile egzoz dumanına maruz kaldığı, 46'sının (%60,5) ise maruz kalmadığı belirlenmiştir. Bebeklerinde AD gelişen annelerin 4'ünde gebelikte egzoz dumanına maruziyet var iken (%28,6), 10'unda yoktu (%71,4). Bebeklerinde AD gelişmeyen annelerin ise 26'sında gebelikte egzoz dumanına maruziyeti var iken (%41,9), 36'sında yoktu (%58,1). Gruplar arasında fark bulunmadı ($p=0.534$).

Gebelerin sigara dumanına maruziyeti açısından yapılan değerlendirmede; 10 gebenin (%13,2) aktif sigara içicisi olduğu, 38 gebenin (%50) pasif olarak sigara dumanına maruz kaldığı ve 28 gebenin (%36,8) hiç maruziyeti olmadığı belirlendi. Bebeklerinde AD gelişen ve gelişmeyen gruplar benzer bulundu ($p=0.503$).

Gebelikte alkol alımı açısından değerlendirildiğinde ise 1 gebenin (%1,3) alkol alımı olduğu, 75'inin ise alkol almadığı (%98,7) görüldü ve gruplar benzerdi ($p=0.184$).

Çalışmaya katılan anneler, gebelikleri süresince enfeksiyon (üst solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonu, gastroenterit, vb.) geçirmeleri açısından değerlendirildiklerinde; 51'inin enfeksiyon geçirdiği (%67,1), 25'inin geçirmediği (%32,9) belirlendi. Bebeklerinde AD gelişen annelerin 11'i gebelikte bir enfeksiyon geçirirken (%78,6), 3'ü geçirmemişti (%21,4) ve bebeklerinde AD gelişmeyen annelerin 40'ı gebelikte enfeksiyon geçirirken (%64,5), 22'si geçirmemişti (%35,5). Gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.366$).

Gebelikte antibiyotik kullanımları açısından değerlendirildiğinde ise, 16'sının (%20) antibiyotik kullandığı, 64'ünün (%80) kullanmadığı görüldü. Gruplar bu açıdan benzer bulundu ($p=1.000$).

Çalışmaya dâhil edilen bebeklerin anne, baba ve kardeşlerinin atopik yatkınlığı açısından yapılan değerlendirmede; annelerin 23'inin (%30,3), babaların 10'unun (%12,5) ve kardeşlerin 15'inin (%18,8) atopik yatkınlığı olduğu ve annelerin 53'inin (%69,7), babaların 70'inin (%87,5) ve kardeşlerin 65'inin (%81,3) atopik yatkınlığı olmadığı belirlenmiştir. AD gelişen bebeklerin 4'ünde annede atopi öyküsü mevcut iken (%28,6), 10'unda atopi öyküsü yoktu (%71,4). AD gelişmeyenlerin 19'unda (%30,6) öykü mevcut idi ve 43'ünde (%69,4) mevcut değil idi. AD gelişen bebeklerin babasında atopi öyküsü açısından değerlendirildiğinde; 2'sinde (%14,3) öykü olduğu, 12'sinde (%85,7) olmadığı, AD gelişmeyenler değerlendirildiğinde ise; 7'sinde (%11,3) öykü olduğu, 55'inde olmadığı (%88,7) belirlendi. Kardeşte atopi açısından bakıldığında; AD gelişen bebeklerin 1'inde kardeşte atopi öyküsü var olduğu (%7,1) 13'ünde olmadığı (%92,9), AD gelişmeyenlerin ise 13'ünde (%21) öykü olduğu, 49'unda (%79) öykü olmadığı belirlenmiştir. AD gelişip gelişmeme durumu sırasıyla annede-babada-kardeşte atopi öyküsü açısından gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1.000$, $p=0.668$, $p=0.445$).

Çalışmaya dâhil edilen bebeklerden 1 tanesi (%1,3) anne sütü almamış, 79 tanesi (%98,8) almıştı. Bebeklerin anne sütü alma süreleri ortalama 7,5 ay (0-11) idi. Aynı bebeklerin 45'ine (%56,3) mama verilmiş, 35'ine (%43,8) hiç mama verilmemişti. Bebeklerin 76'sında (%95) ek gıdaya geçilmiş, 4'ünde (%5) ek gıda hiç verilmemişti. Gruplar karşılaştırıldığında anne sütü alınması/alınmaması ve ek gıdaya geçilmesi/geçilmemesi ile AD gelişimi/gelişmemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1.000$, $p=0.139$). Mama verilen ve verilmeyen gruplara bakıldığında; AD gelişen bebeklerin 4'üne (%28,6) mama verilirken, 10'una (%71,4) mama verilmemişti ve AD gelişmeyen bebeklerin 41'ine (%62,1) mama verilirken, 25'ine (%37,9) mama verilmemişti. Gruplar karşılaştırıldığında, bebeklerde AD gelişme/gelişmemesi açısından mama verilip/verilmemesi arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0.045$, Tablo 14).

Tablo 14. AD gelişen ve gelişmeyen bebeklerin mama alımı açısından karşılaştırılması

		AD Gelişen n=14	AD Gelişmeyen n=66	p
Mama alımı	Var	4 (%28,6)	41 (%62,1)	0.045
	Yok	10 (%71,4)	25 (%37,9)	

Çalışmaya dâhil edilen bebekler yapılan ilk bir yıllık izlemde doğumdan itibaren bronşiolit geçirilmesi açısından sorgulandığında 19 bebeğin (%23,8) bronşiolit geçirdiği ve 61 bebeğin (%76,3) bronşiolit geçirmediği tespit edildi. AD gelişen bebeklerin yarısında bronşiolit geçirme öyküsü bulunurken, yarısında yoktu. AD gelişmeyen bebeklerin ise, 12'sinde bronşiolit geçirme öyküsü mevcut iken (%18,2), 54'ünde (%81,8) öykü yoktu. Gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bebeklerde AD gelişip/gelişmemesi ile öyküde bronşit geçirip/geçirmemesi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0.018, Tablo 15).

Tablo 15. AD gelişen ve gelişmeyen bebeklerin bronşiolit geçirme öyküleri açısından karşılaştırılması

		AD Gelişen n=14	AD Gelişmeyen n=66	p
Bronşiolit geçirme öyküsü	Var	7 (%50)	12 (%18,2)	0.018
	Yok	7 (%50)	54 (%81,8)	

Çalışmaya dâhil edilen bebekler ilk bir yılda yapılan kontrollerine kadar olan dönemde sigara maruziyeti açısından değerlendirildiğinde; 37 bebeğin pasif olarak sigaraya maruz kaldığı (%46,3), 43 bebeğin ise sigara dumanına maruz kalmadığı (%53,8) görülmüştür. AD gelişen ve gelişmeyen gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0.545).

Çalışmaya dâhil edilen bebekler ilk bir yılda yapılan kontrollerine kadar olan dönemde pre/pro/simbiyotik alımı açısından değerlendirildiğinde; 38'inin aldığı (%47,5), 42'sinin ise almadığı (%52,5) görüldü ve gruplar benzerdi (p=1.000).

Çalışmaya dâhil edilen bebekler ilk bir yılda yapılan kontrollerine kadar olan dönemde enfeksiyon geçirip geçirmemeleri ve antibiyotik kullanımları açısından değerlendirildiğinde; 61 bebeğin enfeksiyon geçirdiği (%76,3), 19 bebeğin herhangi bir enfeksiyon geçirmediği (%23,8), bebeklerin 40' ının (%50) antibiyotik kullanımı olduğu, 40' ının (%50) antibiyotik kullanmadığı belirlendi. AD gelişen ve gelişmeyen gruplar karşılaştırıldığında her iki durum açısından da anlamlı fark saptanmadı ($p=1.000$, $p=0.377$).

Bebeklere doğumdan itibaren nemlendirici uygulanması açısından yapılan sorgulamada; 43 bebeğin nemlendirildiği (%53,8), 37 bebeğin ise nemlendirilmediği (%46,3) belirlendi. Gruplar arasında nemlendirici kullanımı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.565$).

Annelere hijyen hipotezinin ne anlama geldiği anlatılarak, bebeklerine olan davranışlarını değerlendirmeleri istendiğinde; 31 annenin bebeğini hijyen hipotezine uyacak şekilde davrandığı (%38,8) ve 49 annenin ise buna uymadığı (%61,3) belirlendi. Gruplar karşılaştırıldığında aralarında hijyen hipotezi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.516$).

Çalışmaya dâhil edilen 80 bebeğin aşılmasında, tümünde bakanlık tarafından planlanan aşı takvimine uyulduğu görülürken (%100), özel aşuların (rotavirüs ve meningokok aşuları) yapılması açısından değerlendirildiğinde; 22' sine özel aşuların yaptırıldığı (%27,5), 58' ine ise özel aşuların yaptırılmadığı (%72,5) görüldü. AD gelişen ve gelişmeyen gruplar rutin aşular açısından karşılaştırılmadı. Özel aşular açısından ise benzer bulundu ($p=0.514$).

Bebeklerin doğumdan itibaren annelerinin gözlemi ile cilt kuruluğu açısından değerlendirilmesinde; 17 bebeğin cildinin kuru olduğu (%21,3), 63 bebeğin ise cildinin kuru olmadığı (%78,8) belirlendi. AD gelişen bebeklerin 9' unda cilt kuruluğu olduğu (%64,3), 5' inde olmadığı (%35,7) görülürken, AD gelişmeyenlerin 8'inde cilt kuruluğu olduğu (%12,1), 58' inde cilt kuruluğu olmadığı (%87,9) görüldü. Gruplar karşılaştırıldığında AD gelişip gelişmeme durumu ile cilt kuruluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.001$) (Tablo 16).

Tablo 16. AD gelişen ve gelişmeyen bebeklerin cilt kuruluğu açısından karşılaştırılması

		AD Gelişen n=14	AD Gelişmeyen n=66	p
Bebekte cilt kuruluğu	Var	9 (%64,3)	8 (%12,1)	<0.001
	Yok	5 (%35,7)	58 (%87,9)	

Tablo 17. AD bakımından demografik özelliklerin karşılaştırılması

		AD Gelişen n=14	AD Gelişmeyen n=66	p
Yaş (yıl)		31,1±5,4	30,9±5,2	0.887
Doğum haftası		37 (36-40)	37,5 (36-41)	0.450
Kilo (gram)		3095 (2400-3980)	3120 (1520-4220)	0.980
Anne sütü alma süresi (ay)		8 (3-10)	8 (0-11)	0.659
Cinsiyet	Erkek	8 (%57,1)	33 (%50)	0.848
	Kadın	6 (%42,9)	33 (%50)	
Doğum şekli	Nsvy	0 (%0)	2 (%3,2)	1.000
	C/s	14 (%100)	60 (%96,8)	
Yardımcı üreme tekniği kullanımı	Var (Ivf)	2 (%14,3)	4 (%6,1)	0.281
	Yok	12 (%85,7)	74 (%92,5)	
Gebe eğitim düzeyi	İlkokul	1 (%7,1)	13 (%21,0)	0.534
	Ortaokul	2 (%14,3)	14 (%22,6)	
	Lise	6 (%42,9)	17 (%27,4)	
	Üniversite	5 (%35,7)	18 (%29,0)	
Gebe çalışma durumu	Çalışıyor	5 (%35,7)	18 (%29)	0.749
	Çalışmıyor	9 (%64,3)	44 (%71)	
Gelir düzeyi (tl)	<1000	1 (%7,1)	2 (%3,0)	0.793
	1000-3000	8 (%57,1)	42 (%63,6)	
	3001-5000	3 (%21,4)	13 (%19,7)	
	>5000	2 (%14,3)	9 (%13,6)	
Eş akrabalığı	Var	1 (%7,1)	13 (%92,9)	1.000
	Yok	5 (%7,6)	61 (%92,4)	
Yaşanılan yer	Köy	3 (%21,4)	14 (21,2)	1.000
	İlçe merkezi	4 (%28,6)	22 (%33,3)	
	İl merkezi	7 (%50)	30 (%45,5)	
Yaşanılan ev tipi	Müstakil	4 (%28,6)	35 (%53)	0.171
	Apartman	10 (%71,4)	31 (%47)	
Evde yaşayan kişi sayısı	1-3	3 (%21,4)	22 (%33,3)	0.746
	4-6	10 (%71,4)	37 (%56,1)	
	7-10	1 (%7,1)	7 (%10,6)	
Isınma şekli	Soba	3 (%21,4)	19 (%28,8)	0.186
	Kalorifer	11 (%78,5)	47 (%71,2)	
Evcil hayvan	Var	2 (%14,3)	19 (%28,8)	0.334

	Yok		12 (%85,7)	47 (%71,2)	
Egzoz dumanı maruziyeti	Var		4 (%28,6)	26 (%41,9)	0.534
	Yok		10 (%71,4)	36 (%58,1)	
Sigara dumanı maruziyeti	Aktif		3 (%21,4)	7 (%11,3)	0.503
	Pasif		7 (%50)	31 (%50)	
	Yok		4 (%28,6)	24 (%38,7)	
Gebelikte alımı	Var		1 (%7,1)	0 (%0)	0.184
	Yok		13 (%92,9)	62 (%100)	
Gebelikte enfeksiyon geçirilme öyküsü	Var		11 (%78,6)	40 (%64,5)	0.366
	Yok		3 (%21,4)	22 (%35,5)	
Gebelikte antibiyotik kullanım öyküsü	Var		3 (%21,4)	13 (%19,7)	1.000
	Yok		11 (%78,6)	53 (%80,3)	
Atopik yatkınlık	Annede	Var	4 (%28,6)	19 (%30,6)	1.000
		Yok	10 (%71,4)	43 (%69,4)	
	Babada	Var	2 (%14,3)	7 (%11,3)	0.668
		Yok	12 (%85,7)	55 (%88,7)	
	Kardeşte	Var	1 (%7,1)	13 (%21)	0.445
		Yok	13 (%92,9)	49 (%79)	
Anne sütü alımı	Var		14 (%100)	65 (%98,5)	1.000
	Yok		0 (%0)	1 (%1,5)	
Mama alımı	Var		4 (%28,6)	41 (%62,1)	0.045
	Yok		10 (%71,4)	25 (%37,9)	
Ek gıda alımı	Var		12 (%85,7)	64 (%97)	0.139
	Yok		2 (%14,3)	2 (%3)	
Bronşiolit geçirme öyküsü	Var		7 (%50)	12 (%18,2)	0.018
	Yok		7 (%50)	54 (%81,8)	
Bebeklerin sigara maruziyeti	Var		8 (%57,1)	29 (%43,9)	0.545
	Yok		6 (%42,9)	37 (%56,1)	
Pre/Pro/Simbiyotik alımı	Var		7 (%50)	31 (%47)	1.000
	Yok		7 (%50)	35 (%53)	
Bebek enfeksiyon geçirme öyküsü	Var		11 (%78,6)	50 (%75,8)	1.000
	Yok		3 (%21,4)	16 (%24,2)	
Bebek antibiyotik kullanma öyküsü	Var		9 (%64,3)	31 (%47)	0.377
	Yok		5 (%35,7)	35 (%53)	
Özel aşı yaptırma (rotavirüs ve/veya meningokok)	Var		5 (%35,7)	17 (%25,8)	0.514
	Yok		9 (%64,3)	49 (%74,2)	
Bebekte cilt kuruluğu	Var		9 (%64,3)	8 (%12,1)	<0.001
	Yok		5 (%35,7)	58 (%87,9)	
Nemlendirici kullanımı	Var		9 (%64,3)	34 (%51,5)	0.565
	Yok		5 (%35,7)	32 (%48,5)	
Hijyen hipotezi	Var		7 (%50)	24 (%36,4)	0.516
	Yok		7 (%50)	42 (%63,6)	

Nsvy: Normal spontan vajinal yol C/s: cesarean section İvf: İn vitro fertilizasyon Tl: Türk lirası

4.3. Serum belirteçleri

Çalışmaya dâhil edilen 76 gebenin hastanemiz immünoloji laboratuvarında çalışılan kanları yaşanan sorun nedeni ile değerlendirilememiş olup, saklanan kanlardan tekrar çalışmaya uygun bulunan 24 gebenin kanları Atlas Biyoteknoloji laboratuvarında yeniden çalışılarak incelendiğinde; TSLP değeri $804,6 \pm 586,5$ (156,8-2612,2), IL-25 değeri $1079,8 \pm 873,1$ (140,7-3500), IL-33 değeri $207,1 \pm 473,8$ (8,1-2220,3) hemogram çalışmasında bakılan eozinofil yüzdesi $0,9 \pm 0,6$ (0,1-3,5), total IgE değeri $65 \pm 98,2$ (2-514) olarak saptandı.

Çalışmaya dâhil edilen gebelerin doğumu esnasında kord kanından alınan örneklerden tekrar çalışılmaya uygun olan 24 tanesi Atlas Biyoteknoloji laboratuvarında çalışılarak incelendiğinde; TSLP değeri $990,7 \pm 691,7$ (474,1-2800,6), IL-25 değeri $1628,6 \pm 1737,5$ (461,7-8116,2), IL-33 değeri $275,9 \pm 648,8$ (9-3068,8) olarak saptandı. Eozinofil yüzdesi $4,2 \pm 3$ (0,3-16,4) olarak bulundu ve total IgE moleküler özelliğinin sonucu olarak kord kanına geçmemesi nedeni ile çalışılmadı.

Kord kanı alınan bebeklerin ilk bir yıl izleminde alınan örneklerden tekrar çalışılmaya uygun olan 24 tanesi Atlas Biyoteknoloji laboratuvarında çalışılarak incelendiğinde; TSLP değeri 2607 ± 533 (1219,5-3435), IL-25 değeri $5707,4 \pm 1728,9$ (1010,7-8278,2), IL-33 değeri $2203,1 \pm 780,5$ (279-3786,1), total IgE değeri $38,3 \pm 101,2$ (1,8-812) ve eozinofil yüzdesi $4 \pm 2,8$ (0,1-14,5) olarak saptandı.

Tablo 18. Serum belirteçlerinin değerlendirilmesi (Atlas Biyoteknoloji lab.)

	Ortalama \pm Std. Sapma	Min – Maks
Gebe eozinofil yüzdesi (%)	$0,9 \pm 0,6$	0,2-2,3
Gebe TSLP (pg/ml)	$804,6 \pm 586,5$	156,8-2612,2
Gebe IL-25 (pg/ml)	$1079,8 \pm 873,1$	140,7-3500
Gebe IL-33 (pg/ml)	$207,1 \pm 473,8$	8,1-2220,3
Gebe Total IgE	$85,1 \pm 138,2$	2-514
Kord kanı eozinofil yüzdesi (%)	$4,9 \pm 3,6$	1,2-16,4
Kord kanı TSLP (pg/ml)	$990,7 \pm 691,7$	474,1-2800,6
Kord kanı IL-25 (pg/ml)	$1628,6 \pm 1737,5$	461,7-8116,2
Kord kanı IL-33 (pg/ml)	$275,9 \pm 648,8$	9-3068,8
Bebek eozinofil yüzdesi (%)	$4,2 \pm 3,1$	1,1-13,3
Bebek TSLP (pg/ml)	2607 ± 533	1219,5-3435
Bebek IL-25 (pg/ml)	$5707,4 \pm 1728,9$	1010,7-8278,2
Bebek IL-33 (pg/ml)	$2203,1 \pm 780,5$	279-3786,1
Bebek Total IgE	$70,7 \pm 170$	2-812

4.4. Serum belirteçlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Kanları Atlas Biyoteknoloji laboratuvarında yeniden çalışılan 24 gebenin serum belirteçleri AD gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında karşılaştırılarak incelendiğinde; hemogram çalışmasında bakılan eozinofil yüzdesi AD gelişen grupta 1,15 (0,2-2,2), gelişmeyen grupta 0,65 (0,3-2,3), serum örneklerinden çalışılan TSLP değeri AD gelişen grupta 611,60 (513,8-2131,8), gelişmeyen grupta 505 (156,8-2612,2), IL-25 değeri AD gelişen grupta 987 (652,9-2940,4), gelişmeyen grupta 530 (140,7-3500), IL-33 değeri AD gelişen grupta 30,30 (14,5-669,3), gelişmeyen grupta 15,10 (8,1-2220,3) ve total IgE değeri AD gelişen grupta 30,05 (2,99-514), gelişmeyen grupta 30,80 (2-134) olarak saptandı. Elde edilen sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldığında takibinde AD gelişen bebeklerin annelerinde alınan kan örneklerinde TSLP ($p=0,017$), IL-25 ($p=0,006$), ve IL-33 ($p=0,028$) değerleri anlamlı oranda yüksek saptanırken, eozinofil yüzdesi ve total IgE düzeyleri açısından gruplar benzerdi ($p=0,630$, $p=0,291$).

Çalışmaya dâhil edilen gebelerin doğumu esnasında kord kanından alınan örnekler AD gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında karşılaştırılarak yapılan değerlendirmede; hemogram çalışmasında bakılan eozinofil yüzdesi AD gelişen grupta 4,05 (1,2-16,4), gelişmeyen grupta 3,95 (1,5-7,8), serum örneklerinden çalışılan TSLP değeri AD gelişen grupta 719,9 (602,76-2383,59), gelişmeyen grupta 587,3 (474,1-2800,6), IL-25 değeri AD gelişen grupta 1245,3 (876-4410,4), gelişmeyen grupta 633,6 (461,7-8116,2), IL-33 değeri AD gelişen grupta 59,8 (16,5-826,2), gelişmeyen grupta 41,8 (9-3068,8) olarak saptandı ve total IgE moleküler özelliğinin sonucu olarak kord kanına geçmemesi nedeni ile çalışılmadı. Elde edilen sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldığında takibinde AD gelişen bebeklerin doğumunda korddan alınan kan tetkiklerinde TSLP ($p=0,028$), ve IL-25 ($p=0,024$), düzeyleri anlamlı oranda yüksek saptanırken, eozinofil yüzdesi ve IL-33 değerleri benzer bulundu ($p=0,713$, $p=0,551$).

Kord kanı alınan bebeklerin ilk bir yılda yapılan kontrollerinde alınan örnekler incelendiğinde; hemogram çalışmasında bakılan eozinofil yüzdesi AD gelişen grupta 3,9 (1,1-13,3), gelişmeyen grupta 2,55 (1,2-7,4), serum örneklerinden

çalışılan TSLP değeri AD gelişen grupta 2800 (1219,59-3120), gelişmeyen grupta 2646,8 (1327,7-3435,1), IL-25 değeri AD gelişen grupta 6427,7 (1010,7-8151), gelişmeyen grupta 5551,2 (2074,89-8278,2), IL-33 değeri AD gelişen grupta 2534 (959,1-3786,19), gelişmeyen grupta 2162,3 (279-2557,8) ve total IgE değeri AD gelişen grupta 14,70 (2-812) gelişmeyen grupta 9,82 (3,3-62,1) olarak saptandı. Elde edilen sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (p=0,198, p=0,977, p=0,467, p=0,052, p=0,052).

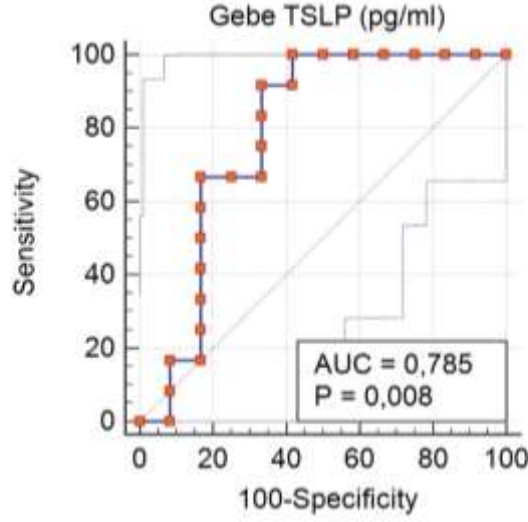
Tablo 19. Serum belirteçlerinin gruplar arasında karşılaştırılması (Atlas Biyoteknoloji lab.)

	AD Gelişen n=12	AD Gelişmeyen n=12	P
Gebe eozinofil yüzdesi (%)	0,65 (0,3-2,3)	1,15 (0,2-2,2)	0,630
Gebe TSLP (pg/ml)	611,60 (513,8-2131,8)	505,00 (156,8-2612,2)	0,017
Gebe IL-25 (pg/ml)	987,00 (652,9-2940,4)	530,00 (140,7-3500)	0,006
Gebe IL-33 (pg/ml)	30,30 (14,5-669,3)	15,10 (8,1-2220,3)	0,028
Gebe Total IgE	30,80 (2-134)	30,05 (2,99-514)	0,291
Kord kanı eozinofil yüzdesi (%)	3,95 (1,5-7,8)	4,05 (1,2-16,4)	0,713
Kord kanı TSLP (pg/ml)	719,90 (602,76-2383,59)	587,30 (474,1-2800,6)	0,028
Kord kanı IL-25 (pg/ml)	1245,30 (876-4410,4)	633,60 (461,7-8116,2)	0,024
Kord kanı IL-33 (pg/ml)	59,80 (16,5-826,2)	41,80 (9-3068,8)	0,551
Bebek eozinofil yüzdesi (%)	2,55 (1,2-7,4)	3,90 (1,1-13,3)	0,198
Bebek TSLP (pg/ml)	2800,00 (1219,59-3120)	2646,80 (1327,7-3435,1)	0,977
Bebek IL-25 (pg/ml)	6427,70 (1010,7-8151)	5551,20 (2074,89-8278,2)	0,467
Bebek IL-33 (pg/ml)	2534,00 (959,1-3786,19)	2162,30 (279-2557,8)	0,052
Bebek Total IgE	14,70 (2-812)	9,82 (3,3-62,1)	0,052

4.5. Receiver Operating Characteristic (ROC) Analizi

Annelerden alınan kanlardan elde edilen sonuçlar ile yapılan ROC analizinde serum TSLP düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmesi için hesaplanan Eğri Altında Kalan Alan (Area Under Curve, AUC) 0,785 (%95 Güven Aralığı (0,571 - 0,924) p=0,0075) bulundu (Şekil 9).

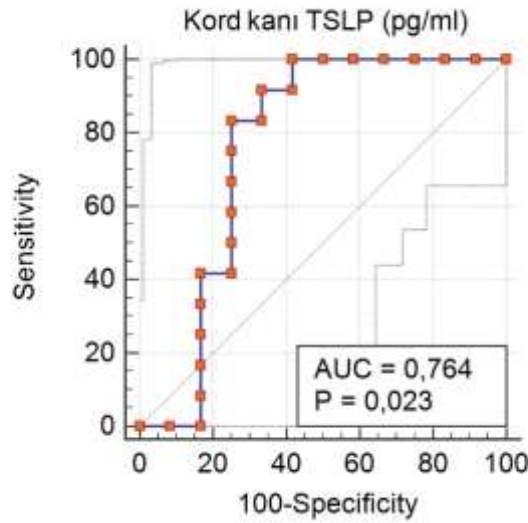
Serum TSLP>507,53 pg/mL düzeyi için atopik dermatit varlığını öngörmedeki duyarlılığı %100,00 ve özgüllüğü %58,33 saptandı.



Şekil 9. Gebe TSLP için ROC analizi

Kord kanından elde edilen sonuçlar ile yapılan ROC analizinde TSLP düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmesi için hesaplanan AUC 0,764 (%95 Güven Aralığı (0,548 - 0,911) p=0,0228) bulundu (Şekil 10).

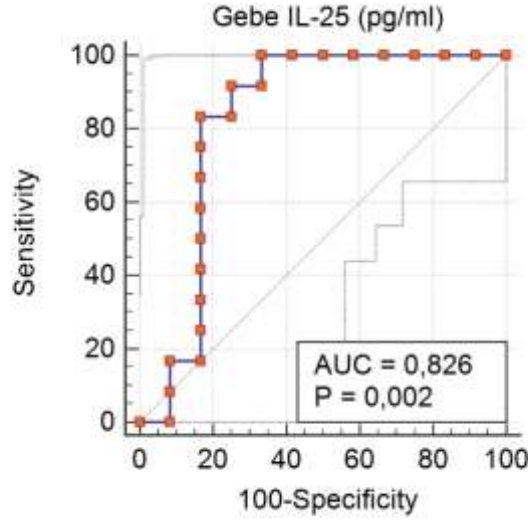
Kord kanı TSLP>600,87 pg/mL düzeyi için atopik dermatit varlığını öngörmedeki duyarlılığı %100,00 ve özgüllüğü %58,33 saptandı.



Şekil 10. Kord kanı TSLP için ROC analizi

Annelerden alınan kanlardan elde edilen sonuçlar ile yapılan ROC analizinde serum IL-25 düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmesi için hesaplanan AUC 0,826 (%95 Güven Aralığı (0,618 - 0,949) p=0,0016) bulundu (Şekil 11).

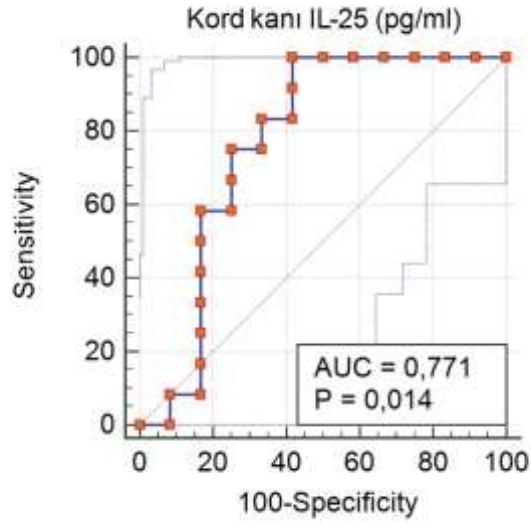
Serum IL-25>752,32 pg/mL düzeyi için atopik dermatit varlığını öngörmedeki duyarlılığı %83,33 ve özgüllüğü %83,33 saptandı.



Şekil 11. Gebe IL-25 için ROC analizi

Kord kanından elde edilen sonuçlar ile yapılan ROC analizinde IL-25 düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmesi için hesaplanan AUC 0,771 (%95 Güven Aralığı (0,555 - 0,916) p=0,0139) bulundu (Şekil 12).

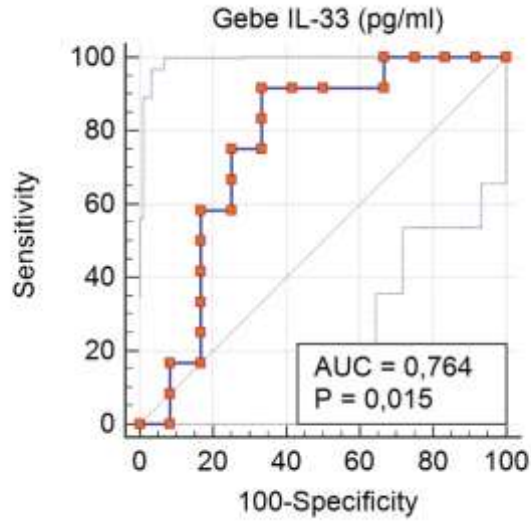
Kord kanı IL-25>686,09 pg/mL düzeyi için atopik dermatit varlığını öngörmedeki duyarlılığı %100,00 ve özgüllüğü %58,33 saptandı.



Şekil 12. Kord kanı IL-25 için ROC analizi

Annelerden alınan kanlardan elde edilen sonuçlar ile yapılan ROC analizinde serum IL-33 düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmesi için hesaplanan AUC 0,764 (%95 Güven Aralığı (0,548 - 0,911) $p=0,0154$) bulundu (Şekil 13).

Serum IL-33>16,24 pg/mL düzeyi için atopik dermatit varlığını öngörmedeki duyarlılığı %91,67 ve özgüllüğü %66,67 saptandı.



Şekil 13. Gebe IL-33 için ROC analizi

Tablo 20. Serum belirteçleri için yapılan ROC analiz sonuçları

	AUC	Kesim Noktası	Duyarlılık	Seçicilik	+PV	-PV	p
Gebe TSLP (pg/ml)	0,785	>507,53	100,00	58,33	70,6	100,0	0,0075
Gebe IL-25 (pg/ml)	0,826	>752,32	83,33	83,33	83,33	83,33	0,0016
Gebe IL-33 (pg/ml)	0,764	>16,24	91,67	66,67	73,3	88,9	0,0154
Kord kanı TSLP (pg/ml)	0,764	>600,87	100,00	58,33	70,6	100,0	0,0228
Kord kanı IL-25 (pg/ml)	0,771	>686,09	100,00	58,33	70,6	100,0	0,0139
Kord kanı IL-33 (pg/ml)	0,576	>22,24	83,33	41,67	58,8	71,4	0,5417
Bebek TSLP (pg/ml)	0,507	>2461,01	83,33	50,00	62,5	75,0	0,9574
Bebek IL-25 (pg/ml)	0,649	>5802,6	66,67	75,00	72,7	69,2	0,2319
Bebek IL-33 (pg/ml)	0,736	>2460,33	58,33	91,67	87,5	68,7	0,0331

5. TARTIŞMA

Atopik dermatit, sıklıkla çocuklarda karşılaşılan, alevlenme ve iyileşme dönemleriyle kendini gösteren, kaşıntılı, kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Çocukluk Çağı Astım ve Alerjileri Uluslararası Araştırması (ISAAC) tarafından yapılan son güncellemede, özellikle Asya, Pasifik ve Batı Avrupa'da çocukluk çağı AD prevalansı giderek artmaktadır (209). Çalışmamızda gelişmekte olan ülkelerde gün geçtikçe sıklığı arttığı bilinen AD'nin, doğumdan itibaren öngörülebilmesi ve bu sayede gerekli önlemlerin erkenden alınıp hastanın yaşam kalitesinin artırılabilmesi için patogenezinde rolü olduğu gösterilmiş olan TSLP, IL-33 ve IL-25'in belirteç olarak kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Atopik dermatit tüm dünyayı kapsayan bir toplum sağlığı problemi olup Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa, Afrika'nın kentsel bölgeleri, Japonya, Avustralya ve diğer endüstrileşmiş ülkelerdeki çocuklarda sıklığı %10-30 arasındadır (16). Çalışmamızda doğumdan itibaren takip edilen 80 bebeğin 6 ila 12 ay arasında değişen zamanlarda yapılan kontrolünde 14'ünde (%17,5) atopik dermatit geliştiği, 66'sında (%82,5) gelişmediği görüldü. Ülkemizde Doğruel ve arkadaşlarının Adana'da yaptığı doğum kohort çalışmasında yaşamın ilk 1 yılındaki süt çocuklarında AD prevalansı % 4,5 olarak bildirilmiştir (27). Erkuş ve arkadaşları, Zonguldak il sınırları içerisinde yaptıkları 2000 çocuğun dâhil edildiği çalışmada doktor tanı AD prevalansını % 5,8 olarak bildirmişlerdir (30).

Takibinde AD gelişen ve gelişmeyen hastalarımızın cinsiyet özelliklerine baktığımızda; AD gelişen 14 hastanın 8'inin erkek (%57,1), 6'sının kız (%42,9) olduğunu gördük. AD ve cinsiyet ilişkisi ile ilgili olarak literatür taramalarında farklı bilgilerle karşılaşılabılır. Son ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların %56'sını, Rottem ve arkadaşları ise bizim sonuçlarımız ile benzer şekilde vakaların %58,7'sini erkek olarak bildirmiştir (210, 211). Ben-Gashir ve arkadaşları ise bu oranı %47 erkek, %53 kız olarak saptamışlardır (212). Ülkemizde Su ve ark.'nın 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada % 43,2 erkek, % 56,7 kız, Civelek ve ark.'nın yaptığı çok merkezli çalışmada % 50,8 erkek, % 49,2 kız, Akan ve ark.'nın çalışmasında % 58,4 erkek, % 41,8 kız olarak tespit edilmiştir (28, 213, 214). Çalışmamıza dâhil edilen hasta sayısı nedeni ile epidemiyolojik özellikler açısından değerlendirme yapmayı uygun bulmadık.

Ailede atopi varlığının çocukta AD veya başka bir alerjik hastalığın gelişmesinde önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (215). Bu konuda yıllar içerisinde yapılan çalışmalar da birbirini desteklemektedir. Ülkemizde İris ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ailesel atopi oranını % 77, Karaman ve arkadaşları ise % 78 olarak saptamıştır (216, 217). Çalışmamızda ise literatür ile uyumsuz şekilde ailede atopi öyküsü ile takip edilen bebeklerde AD gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. AD geliştiği belirlenen 14 hastanın 4'ünde (%28,6) annede atopi öyküsü mevcut iken, 10'unda (%71,4) atopi öyküsü yoktu. Babada atopi öyküsüne baktığımızda AD gelişen hastaların 2'sinde (%14,3) pozitif öykü var iken, 12'sinde (%85,7) öykü yoktu. Benzer şekilde kardeşte atopi öyküsü ile AD gelişen ve gelişmeyen gruplar karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanmadı. Bizim çalışmamızdan yüksek oranda olmakla birlikte, Son ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların % 41,1'inde ailede atopi öyküsü bildirmiştir (210). Literatür ile uyumsuz olan bu durumun takibe alınan ve takibinde AD gelişen hasta sayısının az olması ve hastaların anket soruları cevaplanırken tarif edilen atopi durumunu en doğru haliyle anlamamasına bağlı olabileceğini düşündük. Anne, baba ve varsa diğer kardeşin de atopi varlığı açısından aralıklı takibi ve sorgulama için daha uzun zaman ayrılması ile daha verimli sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmamızda hastaların sosyoekonomik düzeyi gelir dağılımına göre değerlendirilmiş olup, AD gelişimi ile ailelerin sosyoekonomik düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Akpınar ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastalar sosyoekonomik olarak düşük, orta ve yüksek sınıflar olarak ele alınmış ve çalışmaya alınan hastalarda en fazla atopik dermatit görülen grup yüksek sosyoekonomik sınıf olmuştur. Düşük ve orta sosyoekonomik sınıf birbirine yakın olmuştur (218). Bu durum literatürde 'hijyen hipotezi' ile açıklanmaktadır. Hastalarımızda değerlendirilen hijyen hipotezi ile bağlantılı olabilecek yaşadığı yer ve ev özellikleri, evde yaşayan kişi sayısı, evcil hayvan teması, annenin gebelikte ardından bebeğin kontrole geldiği döneme kadar almış olduğu antibiyotik, enfeksiyon geçirip geçirmeme durumları ve bebeğin aşılınması da AD gelişmesi ile karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamız ile benzer şekilde, çiftlik yaşamı ile AD arasındaki ilişkinin araştırıldığı geniş katılımlı bir çalışmada, çiftlikte yaşayanlarda, kent grubuna oranla daha az alerjik astım ve alerjik rinit izlenirken,

AD görölme sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (219). Evcil hayvanlarla temas ile AD arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmaların da sonuçları çelişkilidir. Farklı ülkelerde yapılan çalışmaların analizinde; 7 çalışmanın 4'ünde yaşamın ilk yıllarında ev ortamında özellikle köpek ile temasın AD gelişimine karşı koruyucu etkisi olduğu belirlenmiştir (220). Erken çocukluk döneminde geçirilen viral enfeksiyonların, AD gelişimine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda, sık geçirilen viral enfeksiyonların AD gelişme riskini arttırdığı bildirilmiştir (221, 222). Öte yandan, başka bir çalışmada bizim çalışmamız ile de benzer şekilde daha az viral ya da bakteriyel üst solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonu geçiren çocuklarda, AD izlenme sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (223). Hijyen hipotezine göre, yaşamın ilk aylarında antibiyotiklerin sık kullanılması, bağırsak florasındaki faydalı mikroorganizmaların azalmasına veya değişmesine neden olarak atopik hastalıklara eğilimi arttırabilir. Antibiyotik kullanımı ile AD arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmaların analizinde; 8 çalışmanın 5'inde antibiyotik kullanım sıklığı arttıkça, AD gelişme riskinin de arttığı belirlenmiştir (220). Hayvan deneylerinde, aşılarda Th-2 tipindeki immün yanıtı tetikleyerek atopik hastalık gelişme riskini arttırabileceği gösterilmiştir (224). Aşılarda, içerdikleri adjuvan, stabilizatör ve koruyucu maddeler ile de atopik hastalıkları tetikleyebilir. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda çocukluk çağında uygulanan aşılarda AD gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (225-227). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde rutin ve özel aşılarda ayrı ayrı sorgulanmış ve AD gelişimi ile aşılama durumu kıyaslandığında anlamlı fark görülmemiştir. Perinatal dönemde kullanılan probiyotik tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar analiz edildiğinde; AD gelişme riskinin % 61'e varan oranda azaldığı saptanmıştır (228). Probiyotikler, kişisel veya ailesel atopi öyküsü olan annelerin bebeklerinde AD gelişiminin önlenmesi bakımından umut verici görünmektedir ancak çalışmamızda AD gelişen ve gelişmeyen bebeklerin pre/pro/simbiyotik alım durumları açısından kıyaslandığında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum çalışmamızda pre/pro/simbiyotik alım süresi, alınan mikroorganizmaların tipi, canlılık durumu gibi sonuçlara etkisi olabilecek özelliklerine göre ayrıntılı değerlendirme yapılmamış olmasına bağlı olabilir.

Kim ve ark. tarafından adölesanlarda yapılan bir çalışmada pasif sigara içiminin, tüm yaşam boyunca atopik dermatit ile pozitif ilişkiler gösterdiği bulunmuştur (229). Kantor ve ark. tarafından yapılan çalışmada sigaraya pasif maruziyetin erişkinlerde çocuklara göre daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada gebelik sırasında annenin sigara içimi ile atopik dermatit gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (230). Çalışmamıza dâhil edilen bebeklerden 37'sinin pasif olarak sigaraya maruz kaldığı (% 46,3), 43 bebeğin ise sigara dumanına maruz kalmadığı (% 53,8) görülmüştür. 6 ay sonrasında yapılan kontrollerinde AD gelişen ve gelişmeyen gruplar karşılaştırıldığında, gruplar benzer bulunmuştur. Bu durum daha önce yapılan çalışmadaki ile uyumlu olacak şekilde, bebeklerin en erken 6 ve en geç 12. ayda kontrol edilmiş olması ile açıklanabilir. AD gelişmeyen ve sigara dumanı maruziyeti olan bebeklerin 24 aydan sonra da kontrollerinin devam etmesi ve AD gelişimi açısından değerlendirilmesi ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir. Gebelikte aktif sigara içimi veya pasif sigara dumanı maruziyeti açısından gruplar karşılaştırıldığında da Kantor ve ark. tarafından yapılan çalışma ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Elbert ve ark. yaptığı çalışma kısa süreli emzirmenin egzama için risk faktörü olduğunu göstermiştir (231). Özellikle 2 aydan kısa süreli emzirilen çocukların, 6 aydan daha uzun süre emzirilenlere göre egzama riskinin arttığı görülmüştür. Aynı çalışmada 4 ay boyunca sadece anne sütü almayanların, anne sütüyle beslenenlere göre egzama riski artmıştır. van Ginkel ve ark. tarafından yapılan çalışmada artan emzirme süresi ile besin alerjisi prevalansı azalmıştır. Emzirmenin devam ettiği her bir ayda, herhangi bir gıdaya karşı % 4 oranında azalan bir gıda alerjisi riski söz konusudur (232). Anne sütü ile ilgili yapılan benzer çalışmalarda 4 ay boyunca emzirmenin yüksek riskli çocuklardaki AD gelişme riskini azalttığı, 4-5 aylıkken anne sütüyle birlikte ek gıdalara başlanmış olmasının AD gelişimi için en düşük riski sağladığı gösterilmiştir (233, 234). Bizim çalışmamızda takip edilen bebeklerin anne sütü alma süreleri ortalama 7,5 ay (0-11) idi. Anne sütü alım süresi, ek gıda alma durumu ile AD gelişimi açısından gruplar benzerdi. Ancak literatür ile uyumsuz olarak çalışmamıza dahil edilen bebeklerden mama almayanlarda AD gelişim oranı daha yüksek bulunmuştur. Turati ve ark. tarafından yapılan çalışmada 4 ve/veya 5 aylıkken katı gıdaların başlanması olarak tanımlanan erken süttten kesmenin AD ortaya çıkma riskini azalttığı gösterilmiştir (235).

Alerjik yürüyüş bir diğer ifade ile 'atopik marş' alerjik hastalıkların doğal gelişim sürecini ifade etmektedir. Atopik dermatitli çocuk hastaların % 30-60'ında atopik yürüyüşün etkisi ile astım ve alerjik rinit gibi respiratuvar hastalıklar gelişebilmektedir (236). Çalışmamızda AD gelişimi ile bronşiolit geçirilmesi arasında anlamlı fark saptanmıştır. AD'li hastaların bronşiolit geçirme ve geçirmeme öyküsü yarı yarıya iken, AD gelişmeyen hastaların %81.8' inde bronşiolit geçirme öyküsü yoktu. Novembre ve ark.'nın çalışmasında atopik olan geç başlangıçlı AD' li olguların % 25'inde, erken başlangıçlı olanların ise % 59'unda astım gelişirken, intrinsik olgularda astım gelişmediği görülmüştür (237). Wannakul ve ark.'nın çalışmasında olguların 63'ünde (%36,6) alerjik rinit, 19'unda (%9,3) astım olup 12'sinde (%5,9) ek atopik hastalık saptanmamıştır (238). Kutlu ve ark.'ın çalışmasında olguların 12'sinde (%26,7) alerjik rinit, 1'inde (%2,2) astım, 19'unda (%42,2) alerjik rinit ve astım saptanmış olup 13'ünde (%28,9) herhangi bir atopik hastalık saptanmamıştır (239). Çalışmamızda bebeklerin kontrol muayenelerinin yapıldığı süre nedeni ile astım ve alerjik rinit tanısı açısından değerlendirilememiş olup, aynı hastaların astım ve alerjik rinit gelişimi için ilerleyen yaşlarda takibine devam edilmesi literatür ile uyumlu sonuçlara ulaşılmasını sağlayabilir.

Yaygın cilt kuruluğu AD' nin önemli ölçütlerinden biridir. Cilt kuruluğu kaşıntıya, kaşıntı da epidermiste mikrofissür gelişimine ve sonrasında ciltte bakteriyel kolonileşmeye neden olur. Tüm bu nedenlerle, cildin nemlendirilmesi şarttır. Nemlendiricilerin, atopik bireylerde cildin bariyer işlevini iyileştirdiği bilinmektedir ve AD' nin her formunda tedaviye yardımcıyken, hafif formunda tek başına tedavi edicidir (158). Biz de çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak AD gelişen ve gelişmeyen hastalarda cilt kuruluğunu karşılaştırdığımızda, AD' li hastalarda anlamlı derece yüksek oranda olduğunu saptadık. Tedavide nemlendiricilerin rolü de pek çok çalışma ile gösterilmiş olmasına rağmen biz çalışmamızda bebeklerde doğumdan itibaren nemlendirici kullanılması ve AD gelişimi açısından grupları benzer bulduk.

Atopik dermatit tanısında kullanılan özel bir biyokimyasal parametre yoktur. Eozinofili hastalarda her zaman olmamakla birlikte sık görülen bir laboratuvar bulgusudur. Eozinofilinin atopik dermatit ve astım ile ilişkisi Borres ve ark. tarafından 1995 yılında gösterilmiştir ve bu alanda çalışmalar devam etmektedir

(240). Eozinofili AD için nonspesifik bir bulgu olarak görülse de yapılan birçok çalışmada ciddi atopik dermatit hastalarında daha yüksek eozinofil düzeyi bulunduğu gösterilmiştir. Liu ve ark. , Horwitz ve ark. ve Cudowska ve ark. tarafından yapılan farklı çalışmalarda eozinofil sayısı atopik dermatitli hastalarda anlamlı yüksek bulunmuştur (241-243). Literatürde bulunan çeşitli çalışmalarda hastalığın şiddetine ya da AD' li bebeklerin değerlendirildiği yaş aralığına göre farklı sonuçlar elde edilmiştir. Rossberg ve ark. tarafından Almanya'da yapılan çalışmada yaşamın 4. haftasında olan yüksek eozinofil düzeyinin (>%5) atopik dermatit gelişimiyle ilgili olduğu gösterilmiş, 7 aylıkken olan yüksek eozinofil düzeyinin ise atopik dermatit ile ilişkisi gösterilememiştir (244). Biz çalışmamızda hastaların otomatik ölçüm ile bakılan eozinofil yüzdeleri ve eozinofil sayıları ile AD' li olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark saptamadık. Çalışmamıza benzer şekilde Şener ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da otomatik ölçümle eozinofil sayısının normal kontrol grubundan farklılık göstermediği fakat manuel ölçümle hasta grubunda eozinofil sayısının arttığı bildirilmiştir (245). Elde ettiğimiz sonuçlar ile atopi öyküsü olan annelerde eozinofili saptanmamış olup, atopik annelerin eozinofil sayı ve yüzdelerine bakılarak bebeklerinde AD gelişiminin öngörülemediği düşünülmektedir.

Total IgE düzeylerinin AD' li hastalarda arttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak yüksekliğinin tanıda yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip olmaması nedeni ile tanıyı destekleyen minör ölçütler arasında sayılmaktadır. Aynı zamanda parazitozlarda ve normal popülasyonun % 15'inde yüksek bulunma olasılığı mevcuttur (123). Hastalık şiddeti ile IgE yüksekliğinin ilişim gösterdiği de bildirilmiştir (26). Şener ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AD' li hasta grubunda total IgE yüksekliği % 68, Baykan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 56.7 olarak bulunmuştur (245, 246). Çalışmamızda AD' li olan ve olmayan bebeklerin annelerinden alınan kan örneklerinde total IgE düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda bebeğinde AD gelişen annelerde IgE seviyelerinin anlamlı derecede yüksek çıkmaması, literatürdeki erişkin çalışmalarında da gösterilen erişkinlerdeki IgE yüksekliğinin çocuklardaki kadar hastalık varlığı ve şiddetiyle korele olmaması ile uyumludur (247). Biz çalışmamızda kord kanı IgE seviyeleri ve bebeklerden alınan kanlarda elde edilen sonuçlarda gruplar arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Keratinositlerde üretilen ve proalerjik bir sitokin olan TSLP' nin atopik hastalıkların başlangıcı, gelişmesi ve ilerlemesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Shimada ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada TSLP enjekte edilen farelerde atopik dermatit benzeri lezyonların yanında kaşıntının da ortaya çıktığı görülmüştür (248). Liu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada aktive olan mast hücrelerinden salınan TSLP' nin alerjik reaksiyonlara yol açtığı gösterilmiştir (249). Literatür verilerine göz atıldığı zaman, Lee ve ark. atopik dermatitli çocuklarda serum TSLP düzeyini sağlıklı çocuklara göre yüksek bulmuş ancak hastalığın ağırlığı, eozinofil sayıları ve total IgE seviyeleri ile ilişkisini saptayamamıştır (250). Biz çalışmamızda AD gelişen bebeklerin anne ve kord kan örneklerinde TSLP düzeylerini AD gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede yüksek saptadık. Takip ettiğimiz ve kontrolde AD tanısı alan bebeklerin tümünün hafif AD olması nedeni ile çalışmamızda TSLP düzeylerinin hastalığın şiddeti ile ilişkisi değerlendirilememiştir. Ancak AD gelişen bebeklerin annelerinde ve kord kanlarında TSLP düzeyinin yüksek saptanmış olması, TSLP' nin hastalığı öngören bir tanı belirteci olarak kullanılması için anlamlı olabilir ve bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

IL-33, immün sistem üzerinde proenflamatuvar, kemotaksisi artıran, eozinofillerin ve bazofillerin adezyonunu, eozinofillerin hayatta kalmasını ve bazofillerin migrasyonunu arttıran etkilere sahip olan alerjik hastalıkların patogenezinde yeri olduğu gösterilmiş bir mediatördür. Yapılan bir çalışmada erişkin AD' li hastaların serum IL-33 düzeylerinde anlamlı derecede yükseklik olduğu gösterilmiş, aynı zamanda AD hastalarında IL-33 serum seviyeleri çocuklarda erişkinlere göre daha yüksek bulunmuştur. Hastalığın şiddeti ile ise bir ilişki olmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada ölçülen TSLP, IL-31 ve IL-33 serum değerleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (251). Başka bir çalışmada serum IL-33 seviyeleri, AD' li hastalarda ürtiker ve psoriasisli ve sağlıklı kontrol grubundakilere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve hastalık şiddeti ile de korele olarak değerlendirilmiştir. IL-33 seviyeleri ile kan eozinofili, serum IgE, serum timus ve aktivasyonla ilişkili kemokin ve serum laktat dehidrojenaz seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Yüksek IL-33 düzeylerinin, ilaç tedavisi ile cilt lezyonlarının iyileştirilmesinden sonra önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (252).

Biz çalışmamızda AD gelişen bebeklerin anne ve kord kan örneklerinde IL-33 düzeylerini AD gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede yüksek saptadık. Takip ettiğimiz ve kontrolde AD tanısı alan bebeklerin tümünün hafif AD olması nedeni ile çalışmamızda IL-33 düzeylerinin hastalığın şiddeti ile ilişkisi değerlendirilememiştir. Ancak AD gelişen bebeklerin annelerinde ve kord kanlarında IL-33 düzeyinin yüksek saptanmış olması, hastalığı öngören bir tanı belirteci olarak kullanılması için anlamlı olabilir ve bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Fetal bağışıklık sistemi kritik bir gelişme penceresidir. Epitelyal hücre kaynaklı sitokinlerin, timik stromal lenfopoietinin ve IL-33'ün, alerjik cevaplardaki rollerine dikkat çekilmiş ancak bu kritik pencerede nadiren incelenmiştir. Martin ve arkadaşları, göbek kordonu kan örneklerinde IL-33, TSLP ve IgE arasındaki korelasyonları değerlendirmek ve bu biyobelirteçlerin prenatal tahminlerini tanımlamayı amaçlayarak yaptıkları çalışmada TSLP ve IL-33 seviyelerini birbiri ile korele ve anne alerjisi, yoğun sokak trafiği ve yüksek doğum ağırlığı ile de anlamlı derecede ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak, bu bulgular ile TSLP ve IL-33'ün yüksek kordon kanı seviyelerine sahip yenidoğanların immünojenik olarak farklı bir alt kümeyi temsil edebileceğine, bu sitokinlerin, alta yatan enflamasyonu ve / veya artmış alerjik hastalık riskini yansıtan anne ve bebek özellikleri ile ilişkili olduğuna ulaşılmış ve bu nedenle, TSLP ve IL-33'ün kordon kanı seviyeleri, enflamatuvar ve alerjik hastalık için potansiyel öngörücü faktörler olarak daha fazla araştırma yapılmasını gerektirir şeklinde öneride bulunmuşlardır (253). Biz de çalışmamızda bu önerilerden yola çıkarak, kord kanı alınan bebekleri atopik dermatit gelişimi açısından yaptığımız takipler sonucunda, AD gelişen bebeklerde hem anne serum örneklerinde TSLP, IL-33 ve IL-25 seviyelerini hem de kord kanında TSLP ve IL-25 seviyelerini anlamlı derecede yüksek saptadık. Ancak biz çalışmamızda bu belirteçlerin serum seviyeleri ile anne atopisi, doğum ağırlığı ve cinsiyet ile aralarında anlamlı fark saptamadık.

Kordon kanı mononükleer hücrelerinin, çeşitli çevresel alerjenlere yanıt olarak sitokinleri çoğaltma ve üretme kabiliyeti, çeşitli çalışmalarla önerilmiştir. Son zamanlarda keşfedilen sitokinler IL-17 ve IL-33'ün çeşitli aşırı duyarlılık bozukluklarının patojenitesinde önemli bir rol oynadığı bulunmuştur. Bu sitokinlerin, alerjilerin klinik komplikasyonlarının üstesinden gelmek için potansiyel terapötik

ajanları temsil edebilecek güçlü inhibitörleri de tanımlanmıştır. Ancak yapılan kapsamlı İngilizce literatür taramasında kord kanı IL-25 düzeyleri ve atopik dermatit gelişimi açısından belirteç olabilirliği ile ilgili yayın bulunamamıştır. Biz çalışmamızda atopik dermatitli bebeklerin annelerinden alınan kanlarda ve kord kanlarında IL-25 düzeylerini anlamlı derecede yüksek saptadık ve bu konu ile daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızın sonucunda; epidemiyolojik özellikler açısından hasta sayımız göz önüne alınarak değerlendirilme yapılmasını uygun bulmamış olup, yapılan anketler ile elde edilen verilerde mama ile beslenen bebeklerde atopik dermatit gelişme oranının anlamlı derecede düşük olduğu, takibinde atopik dermatit gelişen bebeklerin bronşiolit geçirme öyküleri de olduğu ve atopik dermatit tanı kriterlerinden olan cilt kuruluğunun AD gelişen bebeklerimizde anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür. Hastalarımızdan alınan kanlar değerlendirildiğinde; AD gelişen bebeklerin annelerinden alınan örneklerde TSLP, IL-25 ve IL-33 düzeyleri ve kordlarından alınan örneklerde TSLP ve IL-25 düzeyleri anlamlı oranda yüksek saptanmıştır.

Elde edilen bu sonuçlar doğrultusunda yapılan ROC analizlerinde, annelerden alınan kanlardan elde edilen sonuçlar ile yapılan analizde serum TSLP düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmesi için hesaplanan Eğri Altında Kalan Alan (Area Under Curve, AUC) 0,785 (%95 Güven Aralığı (0,571-0,924) $p=0,0075$) bulundu. Serum TSLP>507,53pg/mL düzeyi için atopik dermatit varlığını öngörmedeki duyarlılığı %100,00 ve özgüllüğü %58,33 saptandı. Kord kanından elde edilen sonuçlar ile yapılan analizde TSLP düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmesi için hesaplanan AUC 0,764 (%95 Güven Aralığı (0,548-0,911) $p=0,0228$) bulundu. Kord kanı TSLP>600,87 pg/mL düzeyi için atopik dermatit varlığını öngörmedeki duyarlılığı %100,00 ve özgüllüğü %58,33 saptandı. Annelerden alınan kanlardan serum IL-25 düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmesi için hesaplanan AUC 0,826 (%95 Güven Aralığı (0,618 - 0,949) $p=0,0016$) bulundu. Serum IL-25>752,32 pg/mL düzeyi için atopik dermatit varlığını öngörmedeki duyarlılığı %83,33 ve özgüllüğü %83,33 saptandı. Kord kanından elde edilen sonuçlar ile yapılan ROC analizinde IL-25 düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmesi için hesaplanan AUC 0,771 (%95 Güven Aralığı (0,555-0,916) $p=0,0139$) bulundu. Kord kanı IL-25>686,09 pg/mL düzeyi için atopik dermatit varlığını öngörmedeki duyarlılığı %100,00 ve özgüllüğü %58,33 saptandı. Annelerden alınan kanlardan elde edilen sonuçlar ile yapılan ROC analizinde serum IL-33 düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmesi için hesaplanan AUC 0,764 (%95 Güven Aralığı (0,548-0,911) $p=0,0154$) bulundu. Serum IL-33>16,24 pg/mL düzeyi için atopik dermatit varlığını

öngörmedeki duyarlılığı %91,67 ve özgüllüğü %66,67 saptandı.

Biz de çalışmamızda literatür taramaları sonucu verilen önerilerden yola çıkarak, kord kanı alınan bebekleri atopik dermatit gelişimi açısından yaptığımız takipler sonucunda, AD gelişen bebeklerde hem anne serum örneklerinde TSLP, IL-33 ve IL-25 seviyelerini hem de kord kanında TSLP ve IL-25 seviyelerini anlamlı derecede yüksek saptadık.

Kordon kanı mononükleer hücrelerinin, çeşitli çevresel alerjenlere yanıt olarak sitokinleri çoğaltma ve üretme kabiliyeti, çeşitli çalışmalarla önerilmiştir. Son zamanlarda keşfedilen sitokinler IL-17 ve IL-33' ün çeşitli aşırı duyarlılık bozukluklarının patojenitesinde önemli bir rol oynadığı bulunmuştur. Bu sitokinlerin, alerjilerin klinik komplikasyonlarının üstesinden gelmek için potansiyel terapötik ajanları temsil edebilecek güçlü inhibitörleri de tanımlanmıştır. Ancak yapılan kapsamlı İngilizce literatür taramasında kord kanı IL-25 düzeyleri ve atopik dermatit gelişimi açısından belirteç olabirlirliği ile ilgili yayın bulunamamıştır. Biz çalışmamızda atopik dermatitli bebeklerin annelerinden alınan kanlarda ve kord kanlarında IL-25 düzeylerini anlamlı derecede yüksek saptadık.

Çalışmamızda bebeklerinde AD gelişen annelerde TSLP, IL-25 ve IL-33 ile birlikte kord kanında TSLP ve IL-25 düzeylerinin anlamlı oranda yüksek bulunması, mevcut sitokinlerin biyobelirteç olarak kullanılabilceğini düşündürmesine karşın konunun daha çok sayılı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, et al: European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD / EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 24:317-28.
2. Weidinger S, Novak N: Atopic dermatitis. *Lancet* 2016; 387: 1109-1122.
3. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, ve ark. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Section on Pediatrics; European Academy of Allergy and Clinical Immunology-Clemens von Pirquet Foundation: Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 195-209.
4. Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL, Eichenfield LF: Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients. *Semin Cutan Med Surg* 2012;31:S18-22.
5. Leung AK, Hon KL, Robson WL. Atopic dermatitis. *Adv Pediatr.* 2007;54:241-73.
6. Hanifin J, Rajka G. Diagnostic feature of atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol* 1998;92: 44-48.
7. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taïeb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: Consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1997; 195(1): 10-9.
8. Chen Y, Xian Y, Lai Z, Loo S, Chan WY, Lin Z-X. Anti-inflammatory and anti-allergic effects and underlying mechanisms of Huang-Lian-Jie-Du extract: Implication for atopic dermatitis treatment. *Journal of Ethnopharmacology* 2016, 185, 41–5.
9. Kristal L, Klein PA. Atopic dermatitis in infants and children. *Pediatr Clin Nort Am.* 2000;47(4): 877-95.

10. 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 Newyork, Mc Graw Hill, 1999;1464-80.
11. Hanifin JM. Basic and clinical aspects of atopic dermatitis. *Ann Allergy*. 1984; 52(6):386-95.
12. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1994; 131:383-96.
13. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(6):1088-95.
14. Bieber T, Bussman C. Atopic dermatitis. *Dermatology'de*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. 3rd Ed. China: Elsevier, 2012: 203-217.
15. Deleuran M, Vestergaard C: Clinical heterogeneity and differential diagnosis of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2014; 170: 2-6.
16. Friedmann PS, Arden-Jones MR, Holden CA. Atopic Dermatitis. Eds: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. In Rook's textbook of dermatology. 8th edition. Singapur, Blackwell 2010; 24(1):24.34.
17. Olesen AB. Role of the early environment for expresion of atopdermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45: 37-40.
18. Flohr C, Pascoe D, Williams HC. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis: too clean to be true? *BR J Dermatol*. 2005; 152(2): 202-16.
19. Leung DYM, Einchenfield LF, Boguniewicz M. Atopic Dermatitis (Atopic Eczema). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'de*. Ed. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. 8. Baskı, United States of America, McGraw-Hill Companies, 2012: 165-182.
20. Wasserbauer N, BallowM. Atopic Dermatitis. *The American Journal of Medicine* 2009, 122(2), 122-125.

21. Uysal P, Uzuner N. Çocuklarda atopik dermatit tanısı nasıl konur? İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013;3(1):1-11.
22. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy* 2014, 69(1), 17-27.
23. Dibek Mısırlıoğlu E, Güngör Ş, Nacaroğlu HT, Fettah A, Özmen S, Giniş T, et al. An evaluation of characteristics and concomitant allergic diseases in children with atopic dermatitis. *Asthma Allergy Immunol* 2014, 12, 97-103.
24. Parazzini F, Cipriani S, Zinetti C, Chatenoud L, Frigerio L, Amuso G, et al. Perinatal factors and the risk of Atopic dermatitis: a cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2014, 25, 43-50.
25. Zara T. Kliniğimize Başvuran Atopik Dermatit Olgularının Retrospektif Olarak Son 5 Yıllık Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul 2014, 59.
26. Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic Dermatitis in Children: Clinical Features, Pathophysiology, and Treatment. *Immunol Allergy Clin N Am* 2015, 35, 161–183.
27. Doğruel D, Bingöl G, Altıntaş DU, Yılmaz M, Kendirli SG. Prevalence of and risk factors for atopic dermatitis: A birth cohort study of infants in southeast Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016; 44:214-20.
28. Civelek E, Sahiner UM, Yüksel H, Boz AB, Orhan F, Uner A, et al. Prevalence, burden, and risk factors of atopic eczema in schoolchildren aged 10-11 years: a national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21:270-77.
29. Akcay A, Tamay Z, Ergin A, Guler N. Prevalence and risk factors of atopic eczema in Turkish adolescents. *Pediatr Dermatol*. 2014; 31:319-25.
30. Erkuş, Selçuk (2018); ‘Zonguldak İl Sınırları İçinde Çocukluk Çağı Astım, Egzama Ve Alerjik Rinit Prevalansının Ve Risk Faktörlerinin Saptanması Ve Yıllar İçinde Değişiminin Değerlendirilmesi’, Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Zonguldak.
31. Rancé F, Boguniewicz M, Lau S. New visions for atopic eczema: an iPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 2008, 19, 17-25.

32. Aydiner EK, Barış S, Ozdemir C. Current and Future Concepts in Treatment of Childhood Atopic Dermatitis. *Journal of Current Pediatrics* 2011, 9, 39-43.
33. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic Dermatitis: A Disease of Altered Skin Barrier and Immune Dysregulation. *Immunol Rev* 2011, 241, 233-246.
34. Kutlubay Z, Songür A, Engin B, Tüzün Y. Atopik Dermatit ve TARC. *Dermatoz* 2011, 2(3), 363-366.
35. Takeuchi S, Esaki H, Furusyo N, Hayashida S, Yamamura K, Tsuji G. Serum IgE and TARC/CCL17 Levels in Atopic Dermatitis Associated with Other Allergic Diseases: An Update from the Ishigaki Cohort. *Acta Derm Venereol* 2015, 95, 480–484.
36. Fuente EGL. Can Atopic Dermatitis Be Prevented? *Actas Dermosifiliogr* 2015, 106(4), 278-284.
37. Ozkaya E. Adult onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52 (4):579-82.
38. Larsen FS. Genetic epidemiology of atopic eczema. Ed: Williams HC, In: *Atopic Dermatitis*. Cambridge: Cambridge University Pres, 2000:113-24.
39. Haagerup A, Bjerke T, Schiøtz PO, Dahl R, Binderup HG, Tan Q, Kruse TA. Atopic dermatitis: a total genome scan for susceptibility genes. *Acta Der Venereol* 2004; 84(5): 346-52.
40. Sandford AJ, Shirakawa T, Moffatt MF, Daniels SE, Ra C, Faux JA, Localisation of atopy and beta subunit of high-affinity Ig E receptor (Fc epsilon RI) on chromosome 11q. *Lancet* 199; 341 (8841) : 332-4.
41. Coleman R, Trembath RC, Harper JJ. Genetic studies of atopy and atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1997;136 (1) :1-5.
42. Depgen TL, Fartasch M. Recent epidemiological and genetic studies in atopic dermatitis. *Acta Dermato Venereol*. 1992;176:13-8.
43. Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:16–29.

44. Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: Outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;121(6):1337–43.
45. Kato A, et al. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in the Japanese population. *Br J Dermatol*. 2003; 148(4):665-9.
46. Walley AJ, et al. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat Genet*. 2001; 29(2):175-8.
47. Morar N, Willis-Owen SA, Moffatt MF, Cookson WO. The genetics of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(1) :24-34.
48. Otsuka A, Nomura T, Rerknimitr P, Seidel JA, Honda T, Kabashima K: The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Rev* 2017; 278: 246-262.
49. 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-gamma expression. *Immunology*. 1997; 91:53-7.
50. Haagerup A, Bjerke T, Schiøtz PO, Dahl R, Binderup HG, Tan Q, Kruse TA. Atopic dermatitis: a total genome scan for susceptibility genes. *Acta Der Venereol* 2004; 84(5): 346-52.
51. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008 3;358(14):1483-94.
52. Novak N, Bieber T. Allergic and non allergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(2):252-62.
53. Yuksel H, Can D, Reisli I, Uzuner N, Orhan F, Cevit O, Tahan F, Canitez Y, Kuyucu S, Boz AB, Akcay A, Yilmaz O.Characteristics and prognosis of childhood atopic dermatitis: A multicenter study in Turkey. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152(4):362-67.
54. Schmid P, Simon D, Simon H.U, Akdis CA, Wuthrich B.Epidemiology, clinical features and immunology of the intrinsic (nonIgE mediated type of atopic dermatitis) *Allergy* 2001;56(9):841-9.

55. Yawalker N, Uguocioni M, Scharer J, Braunwalder J, Karlen S, Braathen LR, Baggiolini M. Enhanced expression of eotaxin and CCR3 in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 1999;113(1): 43-8.
56. Wollenberg A, Kraft S, Hanau D, Bieber 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(3) :446- 53.
57. Novak N, Valenta R, Bohle B, Laffer S, Haberstock J, Kraft S, Bieber T. 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 Clin Immunol.* 2004;113(5):949-57.
58. Mitchell PD, O'Byrne PM. Epithelial Derived Cytokines in Asthma. *Chest* 2017;151:1338-44.
59. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 2002, 3(7), 673-80.
60. Bogiatzi SI, Fernandez I, Bichet JC, Marloie-Provost MA, Volpe E, Sastre X, et al. Cutting Edge: Proinflammatory and Th2 Cytokines Synergize to Induce Thymic Stromal Lymphopoietin Production by Human Skin Keratinocytes. *J Immunol* 2007, 178, 3373-3377.
61. Yeşilova Y, Sula B, Yavuz E. Atopik dermatit patogenezi. *J Clin Exp Invest* 2010, 1(1), 57-62.
62. Omori M, Ziegler S. Induction of IL-4 expression in CD4+T cells by thymic stromal lymphopoietin. *J Immunol* 2007;178:1396-1404.
63. Akamatsu T, Watanabe N, Kido M, Saga K, Tanaka J, Kuzushima K, et al. Human TSLP directly enhances expansion of CD8+T cells. *Clin Exp Immunol* 2008;154:98-106.
64. Salter BM, Oliveria JP, Nusca G, Smith SG, Watson RM, Comeau M, et al. Thymic stromal lymphopoietin activation of basophils in patients with allergic asthma is IL-3 dependent. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1636-44.

65. Turner MJ, Zhou B. A new itch to scratch for TSLP. *Trends in Immunology* 2014, 35, 2.
66. Onda H, Kasuya H, Takakura K, Hori T, Imaizumi T, Takeuchi T, et al. Identification of genes differentially expressed in canine vasospastic cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:1279-88.
67. Bækkevold ES, Roussigné M, Yamanaka T, Johansen FE, Jahnsen FL, Amalric F, et al. Molecular characterization of NF-HEV, a nuclear factor preferentially expressed in human high endothelial venules. *Am J Pathol* 2003;163:69-79.
68. Moussion C, Ortega N, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel 'alarmin'? *PLoS One* 2008;3:e3331.
69. Arshad MI, Rauch M, L'helgoualc'h A, Julia V, Leite-deMoraes MC, Lucas-Clerc C, et al. NKT cells are required to induce high IL-33 expression in hepatocytes during ConA-induced acute hepatitis. *Eur J Immunol* 2011;41:2341-8.
70. Marvie P, Lisbonne M, L'helgoualc'h A, Rauch M, Turlin B, Preisser L, et al. Interleukin-33 overexpression is associated with liver fibrosis in mice and humans. *J Cell Mol Med* 2010;14:1726-39.
71. Murphy GE, Xu D, Liew FY, McInnes IB. Role of interleukin 33 in human immunopathology. *Ann Rheum Dis* 2010;69:43-7.
72. Arshad MI, Guihard P, Danger Y, Noel G, Le Seyec J, Boutet MA, et al. Oncostatin M induces IL-33 expression in liver endothelial cells in mice and expands ST2+CD4+ lymphocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015;309:542-53.
73. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One* 2010;5:e8578.
74. Smithgall MD, Comeau MR, Yoon BR, Kaufman D, Armitage R, Smith DE. IL-33 amplifies both Th1- and Th2- type responses through its activation of human basophils, allergen-reactive Th2 cells, iNKT and NK cells. *Int Immunol* 2008;20:1019-30.

75. Lüthi AU, Cullen SP, McNeela EA, Duriez PJ, Afonina IS, Sheridan C, et al. Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases. *Immunity* 2009;31:84-98.
76. Arshad MI, Khan HA, Noel G, Pellorce CP, Samson M. Potential Therapeutic Aspects of Alarmin Cytokine Interleukin 33 or Its Inhibitors in Various Diseases. *Clin Ther* 2016;38:1000-1016.e1.
77. Y. Imai / *Journal of Dermatological Science* 96 (2019) 2–7
78. Su J, Chen T, Ji XY, Liu C, Yadav PK, Wu R, et al. IL-25 downregulates Th1/Th17 immune response in an IL-10- dependent manner in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:720-8.
79. Barlow JL, Peel S, Fox J, Panova V, Hardman CS, Camelo A, et al. IL-33 is more potent than IL-25 in provoking IL-13- producing nuocytes (type 2 innate lymphoid cells) and airway contraction. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:933- 41.
80. Mark B, Donald YML. Atopic Dermatitis. Middleton E, Ellis EF, Yunginger JW, Reed CE, Adkinson NF, Busse WW (Eds). In: *Allergy Principles and Practice*. 5th ed. St. Louis: Mosby; 1998. p.1123-34.
81. Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000. 105:860-876.
82. Onat T, editör. *İnsan Biyokimyası*. Palme Yayıncılık, Ankara, 2002.
83. Donald YML, Neal J, Harvey LL. New concepts in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 2003, 15, 634-8.
84. Leung DYM, Jain N, Leo H. New concepts in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 2003, 15, 634-638.
85. Elias PM. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol.* 2005; 125(2):183-200.
86. Sajić D, Asiniwasis R, Skotnicki-Grant S. A look at epidermal barrier function in atopic dermatitis: physiologic lipid replacement and the role of ceramides. *Skin Therapy Lett.* 2012;17(7):6-9.

87. Inokawa G. Lipid abnormalities in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:29-32.
88. Horrobin DF. Essential fatty acid metabolism and its modification in atopic eczema. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:367-72.
89. Boralevi F, Hubiche T, Léauté-Labrèze C, Saubusse E, Fayon M, Maurice-Tison S, Taïeb A. Epicutaneous aeroallergen sensitization in atopic dermatitis infants-determining the role of epidermal barrier impairment. *Allergy* 2008; 63(2): 205-10.
90. Arnold HL, Odom RB, James WD. Atopic dermatitis, eczema, noninfectious immunodeficiency disorders. In: Andrews' diseases of the skin. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1990; 68-74.
91. Silverberg JI, Silverberg NB, Lee-Wong M: Association between atopic dermatitis and obesity in adulthood. *Br J Dermatol* 2012; 166: 498-504.
92. Savaşkan H. Atopik Dermatit. Ed: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransu O. 2. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1994: 257-65.
93. Schmid-Ott G, Jaeger B, Adamek C, Koch H, Lamprecht F, Kapp A, Werfel T. Levels of circulating CD8(+) T lymphocytes, natural killer cells, and eosinophils increase upon acute psychosocial stress in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):171-7.
94. Nutten S: Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab* 2015; 66:8-16.
95. Flohr C, Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A, Strachan DP, Williams HC. Lack of evidence for a protective effect of prolonged breast-feeding on childhood eczema: lessons from the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase two. *Br J Dermatol*. 2011; 165:1280-9.
96. Murray CS, Canoy D, Buchan I, Woodcock A, Simpson A, Custovic A. Body mass index in young children and allergic disease: gender differences in a longitudinal study. *Clin Exp Allergy*. 2011; 41:78-85.

97. Verhagen J, Akdis M, Traidl-Hoffmann C, Schmid-Grendelmeier P, Hijnen D, Knol EF, Behrendt H, Blaser K, Akdis CA. Absence of T regulatory cell expression and function in atopic dermatitis skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(1):176-83.
98. Cardona ID, Cho SH, Leung DY. Role of bacterial superantigens in atopic dermatitis: implications for future therapeutic strategies. *Am J Clin Dermatol.* 2006;7(5):273-9.
99. Abeck D, Ruzicka T. Bacteria and atopic eczema; merely association or etiological factor. In *Handbook of Atopic Eczema.* Eds Ruzick T, Bing, Przybilla B, Berlin: Springer Verlag 1986; 78583-9.
100. Sehra S, Tuana FM, Holbreich M, Mousdicas N, Kaplan MH, Travers JB. Clinical correlations of recent developments in the pathogenesis of atopic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2008;83(1):57-73.
101. Elias PM, Schmuth M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009; 9(5):437-46.
102. Kang K, Polster AM, Nedorost ST, Stevens SR, Cooper KD. Atopic dermatitis. *Dermatology.* Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Spain, 2009; 9(5):437-46.
103. Çiftçi Ö. Atopik Dermatitli Çocuklarda T Regulatoruvar Hücre Düzeyi, Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2010, 50.
104. Levy RM, Gelfand JM, Yan AC. The epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2003; 21(2):109-15.
105. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105:99-106.
106. Keratinocytes store the antimicrobial peptide cathelicidin in lamellar bodies. *J Invest Dermatol.* 2005; 124(2):394-400.
107. Son JH, Chung BY, Kim HO, Park CW. Clinical Features of Atopic Dermatitis in Adults Are Different according to Onset. *J Korean Med Sci,* 2017;32(8):1360.
108. Dahl MV, Lobitz WC, Dobson RL. Atopic Dermatitis. Eds: Demis DJ, Dahl MV, Smith EB, Thiers BH, Crouse RG, Dobson RL, McGuine JS. In: *Clinical Dermatology.* 14th ed. Philadelphia: Harper Row 1987.

109. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(1):152–69.
110. Ruzicka T. Atopic eczema between rationality and irrationality. *Arch Dermatol.* 1998;134(11):1462-9.
111. Atopik Dermatit. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (eds), *Dermatoloji*. 1st ed. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2008; 183-194.
112. Bologna, Jean. Jorizzo, Joseph L.Schaffer, Julie V. (Eds.) (2012) *Dermatology*
113. *Asia Pac Allergy.* 2013;3(2):79-87.
114. Solomon LM. Atopic dermatitis. In: *Dermatology*. Eds: Moshella SL, Hurley H Philadelphia. WB Saunders Co. 1985;334-353.
115. Bardana EJ Jr. Immunoglobulin E- (IgE) and non-IgE-mediated reactions in the pathogenesis of atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). *Allergy.* 2004;59 (78):25-9.
116. Bieber T, Leung DYM. *Atopic dermatitis*. Marcel Dekker, Newyork-Basel, 2002, s1-15
117. Baron SE, Cohen SN, Archer CB. Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema. *Clin Exp Dermatol*, 2012;37:7–12.
118. Eichenfield LF, Friedan IJ, Esterly NB: *Textbook of neonatal dermatology*, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 242.
119. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 2004; 113:651-7.
120. De Bruin Weller MS, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Evaluation of the child with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2012; 42(3):352-62.

121. Aktaş BB. Atopik Dermatitli Hastalarda GST Gen Polimorfizminin Bir Risk Faktörü Olarak Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bursa 2011, 62.
122. Türkiye Milli Pediatri Derneği, Temel Pediatri kitabı, Güneş Tıp Kitabevleri,2010, sayfa:1446-1447-1448-1449.
123. Leung DYM, Rhodes AR, Geha RS, Atopic Dermatitis. Eds. Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K. et al. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Eds. Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K. et al. 6th ed. New York: McGraw Hill, 2003: 1180-93.
124. Falco O.B.Plewig G, Wolff H.H. Atopic Dermatitis. Ed: Winkelman R.K. In Dermatology. 2nd edition, 2000, 499-509.
125. Tony Burns. Atopic Dermatitis. Ed: Stephen Breathnach, Neil Cox, Christopher Griffiths. Rook's Textbook of Dermatology. 7th edition, Wiley-Blackwell April 2008
126. Demirel Y. Alerjik Hastalıklarda Tanı Yöntemleri. Aydılek R. ed. Alerjik Hastalıklar ve Bronşiyal Astma. I.Cilt. İstanbul: Özlem Grafik ve Matbaacılık Ltd. Şti. 1998: 69-79.
127. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. Allergy. 2006;61(12):1377-84.
128. Gutgesell C, Heise S, Seubert A, Stichtenoth DO, Frolich JC, Neumann C. Comparison of different activity parameters in atopic dermatitis: correlation with clinical scores. Br J Dermatol. 2002; 147:914-9.
129. Schallreuter KU, Levenig C, Berger J, Umberto J, Winkelmann RK, Wegener L, et al. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology, 1993;186(1):23-31.
130. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Dermatology. 1993; 186:23-31.

131. Leung AD, Schiltz AM, Hall CF, Liu AH. Severe atopic dermatitis is associated with a high burden of environmental *Staphylococcus aureus*. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38:789-93.
132. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br J Dermatol*. 2011; 164:228.
133. Cathcart SD, Theos A. Inpatient management of atopic dermatitis. *Dermatol Ther*. 2011; 24:249-55.
134. Sugarman JL, Hersh AL, Okamura T, Howard R, Frieden IJ. A retrospective review of streptococcal infections in pediatric atopic dermatitis. *PediatrDermatol*. 2011;28(3):230-4.
135. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, Plewig G, Przybilla B. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49:198-205.
136. Leung DY, Einchenfield LF, Boguniewicz M. Atopic Dermatitis (Atopic Eczema). Eds: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. In Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*. 8th edition. United States of America, McGraw-Hill Companies, 2012; 165-182.
137. Bork K, Brauninger W. Increasing incidence of eczema herpeticum: analysis of seventy-five cases. *J Am Acad Dermatol*. 1988; 19:1024-9.
138. Wetzel S, Wollenberg A. Eczema herpeticum. *Hautarzt*. 2004; 55:646-52.
139. Engler RJ, Kenner J, Leung DY. Smallpox vaccination: Risk considerations for patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110:357-65.
140. Reed JL, Scott DE, Bray M. Eczema vaccinatum. *Clin Infect Dis*. 2012; 54:832-40.
141. Kim BE, Leung DY, Boguniewicz M, et al. Loricrin and involucrin expression is downregulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol*, 2008; 126: 332-37

142. Wolf R, Orion E, Tuzun Y: Periorbital (eyelid) dermatides. *Clin Dermatol* 2014; 32: 131-140.
143. Bielory B, Bielory L. Atopic dermatitis and keratoconjunctivitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010; 30:323-36.
144. Carmi E, Defossez-Tribout C, Ganry O ve ark. Ocular complications of atopic dermatitis in children. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 515-517.
145. Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol.* 2006; 155: 145-51.
146. Schmitt J, Buske-Kirschbaum A, Roessner V. Is atopic disease a risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder? A systematic review. *Allergy.* 2010; 65: 1506-24.
147. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 428-33.
148. Boguniewicz Mand leung DYM. Atopic Dermatitis (in) Middleton' s Allergy Principles & Practice Vol 2 Sixth edition Mosby 2003 USA 1561-62.
149. Tüzün B. Atopik Dermatit. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (eds), *Dermatoloji*. 1st ed. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2008; 183-194.
150. Levy DE, Loomis CA. STAT3 signaling and the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med*, 2007; 357: 1655-58.
151. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30(5):729-47.
152. Morren MA, Przybilla B, Bamelis M, Heykants B, Reynaers A, Degreef H. Atopic dermatitis: triggering factors. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 31:467-73.
153. Finlay AY. Quality of life in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(1):64-6.

154. Huang JT, Abrams M, Tloutan B, Rademaker A, Paller AS. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics*. 2009; 123:e808-e814
155. Pelin S, Durmazlar K. Özel Sayı Türkiye Atopik Dermatit Tanı Tedavi Rehberi 2018;(January).
156. Lucky AW, Leach AD, Laskarzewski P, Wenck H: Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol* 1997;14:321-4.
157. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, et al: Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ* 2003;326:1367.
158. Loden M, Andersson AC, Lindberg M. Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizing cream (Canoderm). *Br J Dermatol*. 1999; 140:264-7.
159. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26:1176-93.
160. Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A, et al: Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology. *Postepy Dermatol Alergol* 2015;32:239-49.
161. Chiang C, Eichenfield LF. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2009; 26:273-8.
162. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology*. 2007; 214:61-7.

163. Kanchongkittiphon W, Gaffin JM, Phipatanakul W. Child with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2015;114(1):6–11.
164. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, et al: Japanese Guideline for Atopic Dermatitis 2014. *Allergol Int* 2014;63:377-98.
165. Lio PA, Lee M, Le Bovidge J, Timmons KG, Schneider L: Clinical management of atopic dermatitis: practical highlights and updates from the atopic dermatitis practice parameter 2012. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:361-9.
166. Tollefson MM, Bruckner AL; Section On Dermatology: Atopic dermatitis: skin-directed management. *Pediatrics* 2014;134:e1735-44.
167. Saeki H, Nakahara T, Tanaka A, Kabashima K, Sugaya M, Murota H, Ebihara T, Kataoka Y, Aihara M, Etoh T, Katoh N; Committee for Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis of Japanese Dermatological Association. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2016. *J Dermatol*. 2016;43(10):1117-45.
168. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, et al. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis - short version. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft*, 2016;14(1):92–105.
169. L.M. B. Treatment Options for Atopic Dermatitis. *American Academy of Family Physicians*, 2007;75(4):523–8.
170. Charman C, Williams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clin Dermatol*, 2003;21(3):193–200.
171. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:116-32.
172. Bornhövd E, Burgdorf WH, Wollenberg A. Macrolactam immunomodulators for topical treatment of inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(5):736-43.

173. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, Lefebvre MC, Rapatz G, Zagula M, et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol*. 2001; 144:507-13.
174. Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatolog Treat*. 2010; 21:144-56.
175. Prinz B, Michelsen S, Pfeiffer C, Plewig G. Long-term application of extracorporeal photochemotherapy in severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:577-82.50,51.
176. Tomi NS, Luger TA. The treatment of atopic dermatitis with topical immunomodulators. *Clin Dermatol* 2003; 21:215-24.
177. Simpson EL: Atopic dermatitis: a review of topical treatment options. *Curr Med Res Opin* 2010;26:633-40.
178. Rubel D, Thirumoorthy T, Soebaryo RW, et al: Consensus guidelines for the management of atopic dermatitis: an Asia-Pacific perspective. *J Dermatol* 2013;40:160-71.
179. Tennis P, Gelfand JM, Rothman KJ: Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *Br J Dermatol* 2011;165:465-73.
180. Legendre L, Barnetche T, Mazereeuw-Hautier J, Meyer N, Murrell D, Paul C: Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:992-1002.
181. Chong M, Fonacier L: Treatment of Eczema: Corticosteroids and Beyond. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;51:249-62.
182. Nicol NH: Atopic dermatitis: the (wet) wrap-up. *Am J Nurs* 1987;87:1560-3.
183. Nicol NH, Boguniewicz M, Strand M, Klinnert MD: Wet wrap therapy in children with moderate to severe atopic dermatitis in a multidisciplinary treatment program. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:400-6.

184. Verbist L. The antimicrobial activity of fusidic acid. *J Antimicrob Chemother.* 1990;25:1-5.
185. Ravenscroft JC, Layton A, Barnham M. Observations on high levels of fusidic acid resistant *Staphylococcus aureus* in Harrogate, North Yorkshire, UK. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25(4):327-30.
186. Hon KL, Tsang YC, Lee VW, et al: Efficacy of sodium hypochlorite (bleach) baths to reduce *Staphylococcus aureus* colonization in childhood onset moderate-to-severe eczema: A randomized, placebo-controlled cross-over trial. *J Dermatolog Treat* 2016;27:156-62.
187. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al: Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1045-60.
188. Borlu M, Güler E: Current concept in the treatment of atopic dermatitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2007;1:133-41.
189. Ohsawa Y, Hirasawa N. The Role of Histamine H1 and H4 Receptors in Atopic Dermatitis: From Basic Research to Clinical Study. *Allergol Int*, 2014;63(4):533–42.
190. Simons FE; Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group: Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:535-42.
191. Simons FE: Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptorantagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. ETACStudy Group. *Early Treatment of the Atopic Child. J Allergy Clin Immunol* 1999;104:433-40.
192. Bartra J, Mullol J, Montoro J, et al: Effect of bilastine upon the ocular symptoms of allergic rhinoconjunctivitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:24-33.
193. Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol.* 2014;170(3):501-13.

194. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:327-49.
195. Wahlgren CF, Hagermark Ö, Bergström R. The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1990; 122:545-51.
196. Simon JC, Pfiieger D, Schopf E. Recent advances in phototherapy. *Eur J Dermatol* 2000 10:642-45.
197. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR ve ark. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 338-351.
198. Colombo D, Egan CG: Bioavailability of Sandimmun® versus Sandimmun Neoral®: a meta-analysis of published studies. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23:1177-83.
199. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, Hotchkiss K, Graham- Brown RA. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol*. 2002;147(2):324-30.
200. Murphy LA, Atherton D: A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol* 2002;147(2): 303-08.
201. Patel AN, Langan SM, Batchelor JM: A randomized trial of methotrexate vs. azathioprine for severe atopic eczema: a critical appraisal. *Br J Dermatol* 2012;166:701-4.
202. Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ: An open-label, doseranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol* 2007;156:346-51.
203. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, et al: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1218-33.

204. Schneider L, Tilles S, Lio P, et al: Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:295-9.e1-27.
205. Jolles S, Hughesd J, Rustin M. The treatment of atopic dermatitis with adjunctive high dose immunoglobulin: A report of three patients and review of literature. *Br J Dermatol* 2000; 142:551-4.
206. Arıkan Ç, Bahçeciler NN. Atopik Dermatit T Klin Allerji-Astım, 2001; 3: 86-93.
207. Darsow U, Forer I, Ring J. Allergen-specific immunotherapy in atopic eczema. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011; 11:277-83.
208. Clayton MH, Leung DYM, Surs W et al. Altered glucocorticoid binding in atopic dermatitis. *J A Clin Immunol* 1995; 96:412-13.
209. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *The Lancet.* 2006; 368(9537):733-743.
210. Son HK, Kim DH, Lee H, Kim H, Chung K, Kim HS. Family management of childhood atopic dermatitis. *J Adv Nurs.* Accepted Author Manuscript, 2018.
211. Rottem M, Darawsha J, Zarfin. Atopic dermatitis in infants and children in Israel: clinical presentation, allergies and outcome. *Isr Med Assoc J.* 2004 Apr;6(4):209-12.
212. Ben-Gashir MA, Seed PT, Hay RJ. Predictors of atopic dermatitis severity over time. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 349-56.
213. Su O, Bahalı AG, Demir AD, Ozkaya DB, Uzuner S, Dizman D, Onsun N. The relationship between severity of disease and vitamin D levels in children with atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017;34(3):224-227.
214. Akan A, Azkur D, Ginis T, Toyran M, Kaya A, Vezir E, Ozcan C, Ginis Z, Kocabas CN. Vitamin D level in children is correlated with severity of atopic dermatitis but only in patients with allergic sensitizations. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(3):359-63.

215. Kulig K, Tian R. Atopic dermatitis an evaluation of clinical and laboratory findings. *Int J Dermatol.* 1987; 26:27-32.
216. İris, Nur Efe (2000); 'Atopik dermatitli çocuklarda in vivo ve in vitro yöntemle hücresel bağışıklığın araştırılması' Doktora Tezi, İstanbul 2000; 46.
217. Karaman, Hakan (2009); 'Atopik dermatitli hastalarda topikal %1 pimekrolimus tedavisinin skorad endeks skoru ve serum eozinofil katyonik protein üzerine etkisi' Uzmanlık Tezi, İstanbul.
218. Akpınar F, Balci A, Ozomay G, Sozen A, Kotan E, Kocak G, et al. Baby-skin care habits from different socio-economic groups and its impact on the development of atopic dermatitis, *AIMS Allergy and Immunology* 2018; 2(1):1-9.
219. Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, Baumann L, Böhm O, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000;30:187-93.
220. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:587-93.
221. Benn CS, Melbye M, Wohlfahrt J, Björkstén B, Aaby P. Cohort study of sibling effect, infectious diseases, and risk of atopic dermatitis during first 18 months of life. *BMJ* 2004;3287450: 1223.
222. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Collins J, Heatlie H, Frischer M, et al. Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109: 43-50.
223. Dunder T, Tapiainen T, Pokka T, Uhari M. Infections in child day care centers and later development of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis: prospective follow-up survey 12 years after controlled randomized hygiene intervention. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161:972-7.
224. Lindsay DS, Parton R, Wardlaw AC. Adjuvant effect of pertussis toxin on the production of anti-ovalbumin IgE in mice and lack of direct correlation between PCA and ELISA. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;105:281-8.

225. Anderson HR, Poloniecki JD, Strachan DP, Beasley R, Björkstén B, Asher MI. Immunization and symptoms of atopic disease in children: results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Am J Public Health* 2001;91:1126-9.
226. Kemp T, Pearce N, Fitzharris P, Crane J, Fergusson D, St George I, et al. Is infant immunization a risk factor for childhood asthma or allergy? *Epidemiology* 1997;8:678-80.
227. Möhrenschrager M, Haberl VM, Krämer U, Behrendt H, Ring J. Early BCG and pertussis vaccination and atopic diseases in 5- to 7-year-old preschool children from Augsburg, Germany: results from the MIRIAM study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:5-9.
228. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:116-121.
229. Kim SY, Sim S, Choi HG. Atopic dermatitis is associated with active and passive cigarette smoking in adolescents. *PLoS ONE* 2017; 12(11): e0187453.
230. Kantor R, Kim A, Thyssen J, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016; 75(6):1119-1125.e1
231. Elbert NJ, van Meel ER, den Dekker HT, et al. Duration and exclusiveness of breastfeeding and risk of childhood atopic diseases. *Allergy*. 2017; 72:1936-1943.
232. van Ginkel CD, van der Meulen GN, Bak E, Flokstra-de Blok BMJ, Kollen BJ, Koppelman GH, et al. Retrospective observational cohort study regarding the effect of breastfeeding on challenge- proven food allergy *European Journal of Clinical Nutrition* 2018.
233. Taylor-Robinson DC, Williams H, Pearce A, Law C, Hope S. Do early life exposures explain why more advantaged children get eczema? Findings from the U.K. Millennium Cohort Study. *Br J Dermatol*. 2016; 174:569-578.

234. Chuang CH, Hsieh WS, Chen YC, Chang PJ, Hurng BS, Lin SJ, et al. Infant feeding practices and physician diagnosed atopic dermatitis: a prospective cohort study in Taiwan. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22:43-49.
235. Turati F, Bertuccio P, Galeone C, Pelucchi C, Naldi L, Bach J-F, et al. Early weaning is beneficial to prevent atopic dermatitis occurrence in young children. *Allergy* 2016; 71:878-888.
236. Wüthrich B, Cozzio A, Roll A, Senti G, Kündig T, Schmid-Grendelmeier P. Atopic eczema: genetics or environment? *Ann Agric Environ Med*. 2007;14(2):195-201.
237. Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, Bernardini R, Pucci N, Vierucci A. Natural history of "intrinsic" atopic dermatitis. *Allergy*. 2001;56(5):452-3.
238. Wananukul S, Chatproedprai S, Tempark T, Phuthongkam W, Chatchatee P. The natural course of childhood atopic dermatitis: a retrospective cohort study. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2015;33(2):161-8.
239. Kutlu A, Karabacak E, Aydin E, Ozturk S, Taskapan O, Aydinoz S, Bozkurt B. Relationship between skin prick and atopic patch test reactivity to aeroallergens and disease severity in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol(Madr)*. 2013;41(6):369-73.
240. Borres MP, Odelram H, Irander K, et al. Peripheral blood eosinophilia in infants at 3 months of age is associated with subsequent development of atopic disease in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*, 1995; 95: 694-98.
241. Liu P, Zhao Y, Mu ZL, et al. Clinical Features of Adult/Adolescent Atopic Dermatitis and Chinese Criteria for Atopic Dermatitis. *Chin Med J (Engl)*, 2016; 129: 757-62.
242. Horwitz AA, Hossain J, Yousef E. Correlates of outcome for atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2009; 103: 146-51.
243. Cudowska B, Kaczmarek M, Wasilewska J. Cross allergic reactions in infants and toddlers with atopic dermatitis. *Adv Med Sci*, 2013; 58: 401-07.

244. Rossberg S, Gerhold K, Geske T, Zimmermann K, Menke G, Zaino M, et al. Elevated blood eosinophils in early infancy are predictive of atopic dermatitis in children with risk for atopy. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27:702-708.
245. Şener S, Şenol M, Tekerekoğlu MS, Karaca Ş, Özerol İH. Atopik dermatit ve ürtikerde test seçimi. *T Klin Allerji Astım* 2011;3:118-25.
246. Baykan A, Balevi A, Balevi Ş. Atopik Dermatitli Hastalarda Deri Prick Test ve Spesifik IgE Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Selcuk Tıp Derg* 2012;28(2):87-90.
247. Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, Dimitriou I, Fimmers R, Diepgen T, Novak N. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy* 2013;68(4):498-506.
248. Shimada SG, LaMotte RH. Behavioral differentiation between itch and pain in mouse. *Pain*, 2008; 139: 681-87.
249. Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation. *J Exp Med*, 2006; 203: 269-73.
250. Lee EB, Kim KW, Hong JY, Jee HM, Sohn MH, Kim K-E. Increased serum thymic stromal lymphopoietin in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2010, 21, 457–460.
251. Nygaard U, Hvid M, Johansen C, Buchner M, Fölster-Holst R, Deleuran M, Vestergaard C. TSLP, IL-31, IL-33 and sST2 are new biomarkers in endophenotypic profiling of adult and childhood atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016;30:1930–1938. doi: 10.1111/jdv.13679.
252. Tamagawa-Mineoka, R., Okuzawa, Y., Masuda, K. ve Katoh, N. Increased serum levels of interleukin 33 in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:882-8. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.867.
253. Martin, A.J., Dodds, L., Arbuckle, E.T., Levy, A.R., Platt, R.W. and Marshall, J.S. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:161–167. doi: 10.1111/pai.12340.

8. EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 12/09/2018
TOPLANTI NO : 2018/17

KARARLAR :

- 3- Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2018-181-12/09 Protokol no'lu "Kord Kanı TSLP, IL-33 ve IL-25 Düzeylerinin Çocukluk Çağı Atopik Dermatiti ile İlişkisi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ
Zonguldak B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

EK-2: Anket Formu 1

ÇALIŞMA ANKETİ 1

BU ANKET 'KORD KANI TSLP, IL-33 VE IL-25 DÜZEYLERİNİN ÇOCUKLUK ÇAĞI ATOPIK DERMATİT İLE İLİŞKİSİ' ADLI TEZ ÇALIŞMASI KAPSAMINDA DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN ELDE EDİLMESİ AMACI İLE YAPILMAKTADIR.

ANKET NO:

DOSYA NO:

1. AD-SOYAD:

2. YAŞ:

3. ADRES:

4. TELEFON:

5. EĞİTİM SEVİYESİ:

1. () OKUR-YAZAR DEĞİL

2. () İLKOKUL

3. () ORTAOKUL

4. () LİSE

5. () ÜNİVERSİTE

6. MESLEK:

1. () ÇALIŞIYOR

2. () ÇALIŞMIYOR

7. AYLIK TOPLAM GELİRİNİZ:

1. () <1000TL

2. () 1000-3000TL

3. () 3001-5000TL

4. () >5000TL

8. GEBELİKTE AKTİF/PASİF SİGARA MARUZİYETİ:

1. () AKTİF:TANE/GÜN

2. () PASİF

3. () YOK

9. GEBELİKTE ALKOL KULLANIMI:

1. () VAR

2. () YOK

10. GEBELİKTE ENFEKSİYON GEÇİRDİNİZ Mİ?

1. () EVET

2. () HAYIR

11. EVDE KULLANILAN ISINMA ARACI:

1. () SOBA

2. () KALORİFER

3. () DOĞALGAZ

4. () HİÇBİRİ

12. KAÇ ÇOCUĞUNUZ VAR?

13. BİLİNER ALERJİNİZ VAR MI? :

1. () VAR

2. () YOK

14. SİZDE ATOPIK YATKINLIK VAR MI: ASTİM-AR-AD TANISI VAR MI?

1. () VAR

2. () YOK

15. EŞİNİZDE ATOPIK YATKINLIK VAR MI?

1. () VAR

2. () YOK

16. KARDEŞTE ATOPIK YATKINLIK VAR MI?

1. () VAR

2. () YOK
17. EVCİL HAYVANINIZ VAR MI?
1. () VAR
2. () YOK
18. BU DOĞUMDA DÜNYAYA GELEN BEBEK SAYISI?
1. () TEK
2. () İKİZ
3. () ÜÇÜZ
19. BEBEĞİNİZİN DOĞUM TARİHİ:
20. BEBEĞİNİZİN DOĞUM HAFTASI:
21. BEBEĞİNİZİN DOĞUM ŞEKLİ:
1. () NORMAL DOĞUM
2. () SEZARYEN DOĞUM
22. BEBEĞİNİZİN CİNSİYETİ:
1. () KIZ
2. () ERKEK
23. BEBEĞİNİZİN DOĞUM KİLOSU:
24. IVF GEBELİK?
1. () EVET
2. () HAYIR
25. GEBELİKTE ANTİBİYOTİK KULLANDINIZ MI?
1. () EVET
2. () HAYIR

EK-3: Anket Formu 2

ÇALIŞMA ANKETİ 2

BU ANKET 'KORD KANI TSLP, IL-33 VE IL-25 DÜZEYLERİNİN ÇOCUKLUK ÇAĞI ATOPİK DERMATİT İLE İLİŞKİSİ' ADLI TEZ ÇALIŞMASI KAPSAMINDA DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN ELDE EDİLMESİ AMACI İLE YAPILMAKTADIR.

ANKET NO:

DOSYA NO:

1. AD-SOYAD:

2. YAŞ:

3. BEBEĞİNİZ ANNE SÜTÜ ALDI MI? :

1. ()EVET

2. ()HAYIR

4. ALDI İSE NE KADAR SÜRE?

1. ()0-3 AY

2. ()4-6 AY

3. ()6-8 AY

4. ()8-12 AY

5. BEBEĞİNİZ MAMA ALDI MI?

1. ()EVET

2. ()HAYIR

6. BEBEĞİNİZ EK GIDA ALDI MI?

1. ()EVET

2. ()HAYIR

7. ALDI İSE NE VERİLDİ? (BİRDEN FAZLA İŞARETLENEBİLİR)

1. ()YOĞURT

2. ()YUMURTA

3. ()MEYVE

4. ()SEBZE

5. ()ET-KIYMA-TAVUK

8. BRONŞİT-BRONŞİOLİT-ASTİM? DENİLEREK HAVA TEDAVİSİ VERİLDİ Mİ?

1. ()EVET

2. ()HAYIR

9.DÖKÜNTÜ- EGZAMA OLDU MU?

1. ()EVET

2. ()HAYIR

10. SİGARA MARUZİYETİ VAR MI? (BALKONDA İÇİLİYOR OLMASI DA EVET SAYILIR)

1. ()EVET

2. ()HAYIR

11. ENFEKSİYON GEÇİRDİ Mİ?

1. ()HAYIR

2. ()NEZLE-GRİP

3. ()ZATÜRRE

4. ()İDRAR YOLU ENFEKSİYONU

5. ()İSHAL

6. ()DİĞER

12. İLAÇ KULLANIMI VAR MI? (BİRDEN FAZLA İŞARETLENEBİLİR)

1. ()HAYIR

2. ()ANTİBİYOTİK

3. ()ATEŞ DÜŞÜRÜCÜ

4. ()VİTAMİN-TAKVİYE EDİCİ ÜRÜNLER

5. ()PROBİYOTİK

6. ()DİĞER

13. AŐILARI TAM MI?
1. ()EVET
2. ()HAYIR
14. ÖZEL AŐILARDAN YAPTIRDINIZ MI? (ROTAVIRUS, MENENJIT, HPV AŐILARI VB)
1. ()EVET
2. ()HAYIR
15. NEMLENDİRİCİ KULLANIYOR MUSUNUZ?
1. ()EVET
2. ()HAYIR
16. EŐİNİZ İLE ARANIZDA AKRABALIK VAR MI?
1. ()EVET
2. ()HAYIR
17. YAŞANILAN EV TİPİ?
1. ()APARTMAN DAİRESİ
2. ()MÜSTAKİL BAHÇELİ EV
3. ()GECEKONDU
18. YAŞANILAN YER ÖZELLİĞİ?
1. ()KÖY
2. ()ŞEHİR MERKEZİ
3. ()İLÇE MERKEZİ
19. EVDE KAÇ KİŞİ YAŐIYOR?
1. ()1-3 KİŞİ
2. ()4-6 KİŞİ
3. ()7-10 KİŞİ
20. BEBEĞİNİZİ AŞIRI TİTİZLİKLE Mİ BÜYÜTÜYORSUNUZ?
1. ()EVET
2. ()HAYIR
21. CİLT KURULUĞU VAR MI?
1. ()EVET
2. ()HAYIR