



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ATOPIK DERMATİTLİ ÇOCUKLARDA
SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ VE KARDİYAK
FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yasemin MOCAN ÇAĞLAR

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Nisan, 2019

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ATOPIK DERMATİTLİ ÇOCUKLARDA
SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ VE KARDİYAK
FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yasemin MOCAN ÇAĞLAR
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mustafa ARGAN

İKİNCİ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Öykü İSAL TOSUN

İSTANBUL
Nisan, 2019

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde asistan hekim olan Yasemin MOCAN ÇAĞLAR'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "ATOPIK DERMATİTLİ ÇOCUKLARDA SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ VE KARDİYAK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı uzmanlık tezi başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Mustafa ARGA

Üyeler:

Prof. Dr. Fahri OVALI

Doç. Dr. Çağatay Nuhoglu

Tez Savunma Tarihi: 16/06/2019

Yazar Bildirimi

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği bünyesinde hazırladığım bu uzmanlık tezinin bizzat tarafımdan ve kendi sözcüklerimle yazılmış orijinal bir çalışma olduğunu ve bu tezde;

- Çeşitli yazarların çalışmalarından faydalandığımda bu çalışmaların ilgili bölümlerini doğru ve net biçimde göstererek yazarlara açık biçimde atıfta bulunduğumu;
- Yazdığım metinlerin tamamı ya da sadece bir kısmı, daha önce herhangi bir yerde yayımlanmışsa bunu da açıkça ifade ederek gösterdiğimi;
- Alıntılanan başkalarına ait tüm verileri (tablo, grafik, şekil vb. de dahil olmak üzere) atıflarla belirttiğimi;
- Başka yazarların kendi kelimeleriyle alıntıladığım metinlerini kaynak göstererek atıfta bulunduğum gibi, yine başka yazarlara ait olup fakat kendi sözcüklerimle ifade ettiğim hususları da istisnasız olarak kaynak göstererek belirttiğimi,
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar yazar Dr. Yasemin MOCAN ÇAĞLAR, tez danışmanı Doç. Dr. Mustafa ARGA, yardımcı araştırmacılar; Dr. Öğr. Üyesi Öykü İSAL TOSUN ve Doç. Dr. Özlem CAVKAYTAR'dır.

beyan ve bu etik ilkeleri ihlal etmiş olmam halinde bütün sonuçlarına katlanacağımı kabul ederim.

Nisan, 2019

İmza:



- Bu tez kabulünden önce hiçbir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezle ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Yasemin MOCAN ÇAĐLAR



Teşekkür

Hastanemizde uzmanlık eğitimi ve bilimsel çalışmalar için gerekli ortamı sağlayan Rektör Yardımcısı ve İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sn Prof. Dr. Fahri OVALI'ya,

Avrupa Anne Sütü Bankaları Birliğinin Kurucusu ve Başkan Yardımcısı, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Eğitim Sorumlusu ve Neonatoloji Bilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU'na,

Pediatric Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin hazırlanmasında emeği olan değerli danışman hocam Sn. Doç. Dr. Mustafa ARGGA'ya,

Tez çalışmam sırasında yardımcı araştırmacı olarak desteğini esirgemeyen Çocuk Kardiyoloji Yan Dal Uzmanı Sn. Dr. Öğr. Üyesi Öykü İSAL TOSUN'a ve Çocuk Alerji Yandal Uzmanı Sn. Doç. Dr. Özlem CAVKAYTAR'a,

Eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum bilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde çalışmış ve halen çalışmakta olan asistan doktor arkadaşlarıma,

Bana manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen can yoldaşım eşim Resul Umut ÇAĞLAR'a, karnımda tekmeleri ile çalışmam süresince varlığını hissettiren canım oğluma,

Teşekkür ederim.

Dr. Yasemin MOCAN ÇAĞLAR
dryaseminmocan@gmail.com

Özet

ATOPIK DERMATİTLİ ÇOCUKLARDA SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ VE KARDİYAK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

GİRİŞ. Atopik dermatit (AD) patogeneğinde rol alan kronik inflamasyon sadece deri ile sınırlı olmayıp sistemik bir inflamasyondur. Bugüne kadar yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalar ve bunları kapsayan meta-analiz sonuçları AD ile artmış kardiyovasküler (KV) risk arasındaki ilişkiyi belirlemede çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Literatürde AD'li çocukların KV risk açısından değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda AD'li çocuklarda subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyon bulgularının değerlendirilmesi ve bu duruma yol açan risk faktörlerinin saptanması amaçlanmıştır.

YÖNTEM. Çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji Bilim Dalı'nda AD tanısı alan ve son altı ayda sistemik kortikosteroid tedavisi almamış 59 hasta ile 53 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Her iki gruptaki çocukların sahip oldukları KV fonksiyonlar, konvansiyonel ve doku doppler ekokardiyografik (TDI) yöntemleriyle değerlendirilmiştir.

BULGULAR. Yaş ve cinsiyet yönünden birbiriyle benzer olan hasta ve kontrol grupları arasında sistolik (sırasıyla hasta ve kontrol; $90\pm 4,4$ ve $85\pm 7,32$ mmHg) ve diyastolik kan basıncı ($60\pm 6,27$ ve $55\pm 5,87$ mmHg), kan eozinofil düzeyi ($647,6\pm 601,7$ ve $184,2\pm 126,1$ hücre/mcL) ve yüzdesi ($6,46\pm 5,60$ ve $1,73\pm 0,92$) arasında anlamlı fark saptanmıştır (her bir değişken için $p<0,05$). Subklinik ateroskleroz belirteçlerinden karotis intima media kalınlığı (CIMT) (sırasıyla hasta ve kontrol; $1,60\pm 0,35$ ve $1,30\pm 0,50$ mm), distensibilite ($0,006\pm 0,009$ ve $0,01\pm 0,008$ $\text{cm}^2.\text{dyn}^{-1}$), strain ($0,10\pm 0,14$ ve $0,19\pm 0,14$) hasta ve kontrol grupları arasında farklı iken ($p<0,01$), stiffness'ta anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($10,16\pm 21,75$ ve $8,99\pm 12,66$ mmHg) ($p>0,05$). Sağ ventrikül fonksiyonunu gösteren triküspit

anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE) (sırasıyla hasta ve kontrol; $18,0\pm 1,95$ ve $21,0\pm 1,91$) hasta grubunda anlamlı düşük ve hem sistolik hem de diyastolik sol ventrikül fonksiyonunu gösteren ve TDI ile ölçülen sol ventrikül global performans indeksi (LVMPI) hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla hasta ve kontrol; $74,4\pm 11,4$ ve $35,16\pm 8,15$) (her iki parametre için $p<0,01$). Ayrıca hastalık süresi ile hem CIMT hem de TAPSE arasında (sırasıyla, $\rho=0,419$, $p<0,01$; $\rho=0,460$, $p<0,01$); SCORAD indeksi ile de CIMT arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ($\rho=0,303$, $p<0,05$). Subklinik ateroskleroz ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde en etkin parametrenin saptanması için yapılan ROC analizinde CIMT [(AUC): 0,733 (0,638-0,828), duyarlılık: %69,5, seçicilik: %71,1] ve LVMPI [(AUC):0,992 (0,978-0,100), duyarlılık: %96,2, seçicilik: %98,2] en iyi duyarlılığa ve seçiciliğe sahip belirteçler olarak saptanmıştır.

SONUÇLAR. Çalışmamızın sonuçları AD'li hastalarda hem diyastolik hem de sistolik subklinik biventriküler disfonksiyon ve subklinik ateroskleroz varlığını ortaya koymaktadır. Hem konvansiyonel EKO ve hem de TDI yöntemleriyle değerlendirilen kardiyak fonksiyonlar AD'li çocuklarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. Hastalık süresi hem subklinik ateroskleroz hem de kardiyak disfonksiyon ile, hastalık şiddeti ise subklinik ateroskleroz varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Subklinik ateroskleroz ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde CIMT ve LVMPI en duyarlı ve seçici belirteçler olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler. Atopik dermatit, subklinik ateroskleroz, subklinik kardiyak disfonksiyon, doku doppler ekokardiyografi (TDI), CIMT, LVMPI

Abstract

EVALUATION OF SUBCLINIC ATHEROSCLEROSIS AND CARDIAC FUNCTIONS IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

BACKGROUND. Chronic inflammation, which is involved in the pathogenesis of atopic dermatitis (AD), is not limited to skin but is a systemic inflammation. Epidemiological studies to date and meta-analysis results covering them have shown conflicting results in determining the relationship between AD and increased cardiovascular (CV) risk. In the literature, there is no study in which children with AD were evaluated in terms of CV risk. The aim of this study was to evaluate the findings of subclinical atherosclerosis and cardiac function in children with AD and to determine the risk factors leading to this condition.

METHOD. The study included 59 patients who were diagnosed with AD in Istanbul Medeniyet University, Göztepe Training and Research Hospital, Department of Pediatric Allergy and had not received systemic corticosteroid treatment in the last six months, and 53 healthy controls were included in the study. The CV functions of the children in both groups were evaluated by conventional and tissue Doppler echocardiographic (TDI) methods.

RESULT. There was a significant difference between systolic (patient and control respectively; 90 ± 4.4 and 85 ± 7.32 mmHg) and diastolic blood pressure (60 ± 6.27 and 55 ± 5.87 mmHg), blood eosinophil level ($647,6\pm 601,7$ and $184,2\pm 126,1$ cells/ μ L) and percentage ($6,46\pm 5,60$ and $1,73\pm 0,92$ %) between patient and control groups similar in age and gender ($p < 0.05$ for each variable). While carotid intima media thickness (patient and control respectively; $1,60\pm 0,35$ ve $1,30\pm 0,50$ mm), distensibility (patient and control respectively; $0,006\pm 0,009$ ve $0,01\pm 0,008$ cm².dyn⁻¹) and strain ($0,10\pm 0,14$ ve $0,19\pm 0,14$) were different between patient and control groups ($p < 0.01$ for each variable), there was no significant difference in stiffness (patient and control respectively; $10,16\pm 21,75$ and $8,99\pm 12,66$ mmHg, $p > 0,05$), which are subclinical atherosclerosis markers. Tricuspid annular

plane systolic excursion (TAPSE) (patient and control, respectively; 18.0 ± 1.95 and 21.0 ± 1.91 mm) showing right ventricular function and left ventricular global performance index (LVMPI) (patient and control, respectively; 74.4 ± 11.4 and 35.16 ± 8.15 ($p < 0.01$ for both parameters), which measured both systolic and diastolic left ventricular function and measured by TDI, were significantly different in the patient group. In addition, a significant correlation was found between the duration of disease and CIMT and TAPSE ($\rho = 0.419$, $p < 0.01$; $\rho = 0.460$, $p < 0.01$) as well as between SCORAD and CIMT ($\rho = 0.303$, $p < 0.05$). In the ROC analysis to determine the most effective parameter for the evaluation of subclinical atherosclerosis and left ventricular dysfunction, CIMT [(AUC): 0,733 (0,638-0,828), sensitivity: 69,5%, selectivity: (71,1%)] and LVMPI [(AUC):0,992 (0,978-0,100), sensitivity: %96,2, selectivity: %98,2] were found to be the most sensitive and selective markers.

CONCLUSION. The results of our study reveal the presence of both diastolic and systolic subclinical biventricular dysfunction and subclinical atherosclerosis in AD patients. Cardiac functions evaluated by both conventional ECO and TDI methods were found to be significantly different in children with AD compared to healthy controls. The duration of the disease was associated with both subclinical atherosclerosis and cardiac dysfunction, and the severity of disease was associated with the presence of subclinical atherosclerosis. CIMT and LVMPI can be used as the most sensitive and selective markers in the evaluation of subclinical atherosclerosis and left ventricular dysfunction.

Key Words: Atopic dermatitis, subclinical atherosclerosis, subclinical cardiac dysfunction, tissue doppler echocardiography (TDI), CIMT, LVMPI

İçindekiler

Şekil Listesi	xi
Tablo Listesi	xii
Kısaltmalar	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 ATOPIK DERMATİT NEDİR?	3
2.2 ATOPIK DERMATİT VE ATOPIK YÜRÜYÜŞ	4
2.2.1 Atopik Yürüyüşün İlk Adımı: Atopik Dermatit	4
2.2.2 Atopik Yürüyüşün Son Adımı: Alerjik Rinit ve Astım	4
2.2.3 Atopik Yürüyüşte Besin Alerjisinin Rolü.....	5
2.2.4 Atopik Yürüyüşün Altında Yatan Potansiyel Mekanizmalar ve Spekülasyonlar	6
2.3 ATOPIK DERMATİT EPİDEMİYOLOJİSİ	7
2.4 ATOPIK DERMATİT RİSK FAKTÖRLERİ	8
2.5 ATOPIK DERMATİT PATOGENEZİ	9
2.5.1 Epidermal Bariyer	9
2.5.1.1 Filagrin.....	10
2.5.1.2 Stratum Korneum'daki Diğer Proteinler	11
2.5.1.3 Sıkı Bağlantı (Tight Junction) İle İlişkili Proteinler.....	11
2.5.2 Genetik	12
2.5.2.1 Filagrin Mutasyonu	12
2.5.2.2 Filagrin-2 Gen Mutasyonları	12
2.5.2.3 SPINK5	12
2.5.2.4 SPRR3 Mutasyonları.....	13
2.5.2.5 TMEM79 Mutasyonları	13
2.5.2.6 Sıkı Bağlantı Mutasyonları	13
2.5.2.7 Diğer Genler	14
2.5.3 İmmünolojik Bozukluklar.....	14
2.5.3.1 Doğal (Hümorale) Bağışıklık	14
2.5.3.2 Edinilmiş (Hücresele) Bağışıklık	15
2.5.3.3 Timik stromal lenfopoietin (TSLP)	15
2.6 PATOFİZYOLOJİ	16
2.7 KLİNİK BULGULAR.....	17
2.7.1 Yaygın Özellikler	17
2.7.2 İlişkili Özellikler	19
2.7.3 Klinik Seyir ve Komplikasyonlar	20
2.8 ATOPIK DERMATİT TANISI	21
2.9 AYIRICI TANI	23
2.10 SEVERITY SCORING OF ATOPIC DERMATITIS (SCORAD) İNDEKSİ	24

2.11 KOMORBİD FAKTÖRLER.....	26
2.11.1 Cilt Hastalıkları.....	26
2.11.2 Göz Tutulumu.....	27
2.11.3 Gastrointestinal Tutulum.....	28
2.11.4 Böbrek Tutulumu	28
2.11.5 Otoimmünite ve AD.....	28
2.11.6 Metabolik Sendrom	29
2.11.7 AD Hastalarının Psikolojik Profili ve Psikiyatrik Komorbiditeleri	29
2.12 ATOPIK DERMATİT TEDAVİSİ	30
2.13 ATOPIK DERMATİT VE KARDİYAK ETKİLENME	31
2.13.1 Atopik Dermatit ve Kardiovasküler Hastalık İlişkisi.....	31
2.13.2 Atopik Dermatitte Kardiyak Etkilenmenin Tanısı	34
2.13.3 Ekokardiyografi.....	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM	38
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	65
5.1 TARTIŞMA	65
5.2 SONUÇ.....	73
Kaynaklar	74
EK A. Etik Kurul Onay Formu	93

Şekil Listesi

2.1:	Atopik hastalıkların insidansına sistemik (31) no'lu kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.	5
2.2:	Atopik Dermatitte Etyopatogenetik Faktörler (31) no'lu kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.....	7
2.3:	Filagrin ve parçalanma ürünleri epidermal homeostazda kilit rol oynayan önemli parçalardır. (60) no'lu kaynaktan alınmıştır.	11
2.4:	Atopik dermatit patofizyolojisi. (94) no'lu kaynaktan alınmıştır.....	17
2.5:	Atopik dermatitte (A) sağlıklı bir cildin yakından görünümü (B) non-lezyonel, (C) akut, (D) subakut ve (E) kronik lezyonlu deri ve (F-H) ile ilişkili atopik stigmatlar (94) no'lu kaynaktan alınmıştır... 19	
2.6:	(A) Stafilokok enfeksiyonu klinik belirtileri olan infantil atopik dermatit: etkilenen bölgelerde tipik olarak artmış eritem, sızıntı ve bal renkli kabuklar bulunur. (B) Egzema herpeticum: göbekli ve erozyona uğramış patlamış keseciklerinin monomorfik püskürmesi baskın olarak egzematöz bölgelerde görülür. (C) Molluscum contagiosum enfeksiyonu: atopik dermatiti olan bir hastanın fleksural alanında birkaç hemisferik ve hafif göbekli 2-3 mm'lik papüller gösterilmektedir. Lezyonlar aynı zamanda iltihaplanmamış cilt üzerinde de meydana gelir ve otoinokülasyon yoluyla yayılabilir.(94) No'lu kaynaktan alınmıştır.	21
2.7:	The SCORAD indeksi. (114) no'lu kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.) .	26
4.1:	Atopik hastaların duyarlanma özellikleri ve dağılımı.	46
4.2:	Atopik hastalarda besin alerjen duyarlılığının dağılımı.....	47
4.3:	Atopik hastalarda inhalen alerjen duyarlılığının dağılımı.	47
4.4:	Karotis intima media kalınlığına ait korelasyon eğrileri.....	50
4.5:	Semptom başlama yaşı ile LVIDD, IVSD, ICT, Mitral E/E', ET arasındaki korelasyon eğrileri.	54
4.6:	Çalışma yaşı ile TAPSE, LVIDD, IVSD, ICT, ET, LVMPI arasındaki korelasyon eğrileri.	55
4.7:	Hastalık süresi ile TAPSE, LVIDD, IVSD, ICT, ET arasındaki korelasyon eğrileri.	56
4.8:	Total IgE seviyesi ile TAPSE, LVIDD, IVSD, ICT arasındaki korelasyon eğrisi.....	57
4.9:	Subklinik ateroskleroz belirteçleri ve Karotis intima media kalınlığına ait ROC analizi.	63
4.10:	Konvansiyonel EKO ve Doku Doppler incelemesinin ROC analiz sonuçları.	64
4.11:	Doku Doppler incelemesinin ROC analiz sonuçları	64

Tablo Listesi

2.1:	Hanifin ve Rajka atopik dermatit için tanı kriterleri.	22
2.2:	Atopik Dermatit İçin Tanı Önerileri (8) no'lu kaynaktan Türkeçleştirilmiştir.	23
2.3:	Atopik dermatit ile ilişkili cilt hastalıkları. (31) no'lu kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.	27
4.1:	Hasta ve kontrol grubuna ait demografik, klinik özellikler ve laboratuar sonuçları.	44
4.2:	Atopik dermatitli hastaların klinik özellikleri.	46
4.3:	Atopik dermatitli hastaların klinik özellikleri ve laboratuar sonuçları.	48
4.4:	Hasta ve kontrol gruplarında subklinik ateroskleroz parametrelerinin karşılaştırılması.	49
4.5:	Hasta grupta subklinik ateroskleroz parametrelerinin korelasyon analizi.	49
4.6:	Konvansiyonel EKO ile Kardiyak fonksiyon parametrelerinin karşılaştırılması.	51
4.7:	Doku Doppler (TDI) ile kardiyak fonksiyon parametrelerinin karşılaştırılması.	51
4.8:	Hasta grupta konvansiyonel EKO ile ölçülen kardiyak fonksiyon parametrelerinin korelasyon analizi.	52
4.9:	Hasta grupta doku doppler ekokardiyografi ile ölçülen kardiyak fonksiyon parametrelerinin korelasyon analizi.	53
4.10:	Hasta grupta atopi durumuna göre subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonların karşılaştırılması.	58
4.11:	SCORAD indeksi ve hastalığın şiddetine göre subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonların karşılaştırılması.	59
4.12:	Pasif sigara maruziyetine göre subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonların karşılaştırılması.	60
4.13:	Eşlik eden atopik hastalığa göre subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonların karşılaştırılması.	61
4.14:	Total Ig E seviyesine göre subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonların karşılaştırılması.	62

AD	Atopik Dermatit
AMP	Antimikrobiyal Peptit
CIMT	Karotid arter intima media kalınlığı
CLDN-1.....	Klaudin-1
DM	Diyabetes mellitus
DPT	Deri prick testi
E (ige)	İmmünoglobulin
EAACI	Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi
EDC	Epidermal Diferansiasyon Kompleks
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EH	Egzema Herpetikum
EKG	Elektrokardiyografileri
ET	Ejeksiyon Zamanı
FLG	Filagrin
FLG-2	Filagrin-2
GWAS	Genom Çapında İlişkili Çalışmanın
HDL.....	Yüksek dansiteli lipoprotein
ICT.....	İzovolümik Kontraksiyon
IL-1	İnterlökin
IL-1	İzovolümetrik Kontraksiyon Zamanı
IVSD	Doğal Nemlendirici faktör
IVSD	Diyastol Sonu İnterventriküler Septum Kalınlığı
KF	Kısalma Fraksiyonu
KLK	Kallikrein
KTA	Kalp tepe atımı
KV	Kardiyovasküler
LDL.....	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LEKTI	Lenfoepitelyal Kazal tip 5 serin proteaz inhibitörü
LVIDD.....	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
LVMPI	Sol Ventrikül Miyokard Performans İndeksi
LVMPI	Sol ventrikül miyokard performans indeksi
MPI	Global Performans İndeksi
NGF	Sinir Büyüme Faktörü
PWDD	Pulsed Wave Doku Doppler
RDD	Renkli Doku Doppler

ROC	reciever operator characteristics
SCCE	Stratum korneum kimotriptik enzimini
SCORAD	Severity Scoring of Atopic Dermatitis
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmini
TAPSE	Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketi
TDI	Doku Doppler Ekokardiyografi
TEM	Efektör memory T
TH1	T helper 1
TH2	T helper 2
TJ	Tight Junction
TLR	Toll like reseptör
Treg	Regülatuar T Hücresi
TSLP	Timik stromal lenfopoietin
VKİ	Vücut kitle indeksleri

GİRİŞ ve AMAÇ

Atopik dermatit çocukluk çağının en sık görülen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). AD dünya çapında çocukların yaklaşık yüzde 5 ile 20'sini etkiler (2). Özellikle batı toplumlarında kentsel alanlarda ve gelişmiş ülkelerde, daha yüksek bir insidans gözükse de herhangi bir ırkta veya coğrafi bölgede ortaya çıkabilir ve her geçen gün AD insidansı artmaktadır (3). Olguların büyük çoğunluğunda AD beş yaşından önce ortaya çıkar, kız cinsiyette daha sık görülür (4). Hastaların yaklaşık %70'nin ailesinde atopik hastalık öyküsünün bulunması ortaya çıkışındaki genetik yatkınlığın en önemli göstergesidir (5).

Atopik dermatit genetik yatkınlık, immün disregülasyon, epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle oluşan kompleks bir hastalıktır (6). Giderek artan genetik çalışmalar, epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu, doğal ve adaptif immün yanıt, genetik bozuklukların karmaşık kompleks etkileşimlerinin AD patogenezinde rol oynadığını göstermiştir (7). Endüstriyel gelişimle birlikte yaşam tarzındaki değişiklikler, artmış çevre kirliliği ve sigara dumanı maruziyeti gibi çevresel faktörlerin AD sıklığında artışa sebep olduğu düşünülmektedir. Ancak bu faktörlerin AD patogenezindeki rolleri halen tam olarak açıklanamamıştır.

Atopik dermatit patogenezinin temelinde kronik inflamasyon bulunur. Atopik dermatitte görülen inflamasyon sadece cilt ile sınırlı olmayıp çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile karakterize sistemik bir inflamasyondur. Son yıllarda, AD'nin KV hastalıklar, eozinofilik gastroenterit, enflamatuvar bağırsak hastalığı, nefritik sendrom, oftalmolojik tutulum, otoimmün ve metabolik hastalıklar ilişkili olabileceğine dair kuvvetli kanıtlar ortaya çıkmıştır (8-12).

Atopik dermatit ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (13-15). Bu sonuçlar KV hastalık gelişimi açısından bilinen diğer bağımsız diğer risk faktörlerinin (örn. vücut kitle indeksi, sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet) etkisi arındırıldıktan sonra da devam etmiştir. Ancak bu çalışmalarda artmış bu riskin AD'nin kendisinden mi yoksa AD tedavisinin bir sonucu olarak mı ortaya çıktığı ortaya konulamamıştır. Bu çalışmalar şiddetli AD ile başvuran hastalarda, KV hastalığının ve KV hastalığı için bilinen risk faktörlerinin taranmasının uygun olabileceğini göstermektedir. Ancak AD'li hastalarda görülen artmış KV hastalık riskinin hastalığın hangi sürecinde ortaya çıktığı bilinmemektedir. Bu nedenle hastalık süresi kısa yeni tanı alan ve henüz antiinflamatuvar tedavi uygulanmamış hastalarda KV hastalık varlığının değerlendirilmesi çok önemlidir. Henüz bu konuda çocukluk yaş grubunu değerlendiren bir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte obezite, diyabetes mellitus gibi kronik hastalıklara sahip çocukları kapsayan birçok çalışma subklinik ateroskleroz gelişiminin erken çocukluk yaş grubunda ortaya çıkmaya başladığını göstermektedir (12, 16). Ayrıca, bugüne kadar yapılan klinik çalışmalarda endotel disfonksiyonu ve subklinik ateroskleroz ile AD'li hastaların hastalık süresi, başlangıç yaşı, tedavi yanıtı ve eşlik eden diğer alerjik hastalıklar (alerjik rinit, astma) gibi risk faktörleri ile ilişkisi net olarak ortaya konamamıştır.

Bizim çalışmamızın amacı Çocuk Alerji Kliniğimize başvuran ve AD tanısı alan ve en az son altı ayda hastalığına yönelik hiç anti-inflamatuar tedavi almayan çocuklarda subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyon bozukluklarını değerlendirmektir. Hasta grubunda ayrıca subklinik ateroskleroz ve/veya kardiyak disfonksiyon gelişimine yol açan risk faktörlerinin saptanması da amaçlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

2.1 ATOPIK DERMATİT NEDİR?

Atopik dermatit çocuklarda en sık görülen, ancak erişkinleri de etkileyen kronik, tekrarlayan, kaşıntılı bir inflamatuvar deri hastalığıdır. Atopik dermatit genellikle yüksek serum immünoglobulin (IgE) seviyeleri ve kişisel veya ailesel öyküsünde tip I alerjik reaksiyonlar, alerjik rinit ve astım olması ile ilişkilidir. Atopik egzema AD ile eş anlamlıdır (17). Atopik dermatit IgE aracılıklı olmasına göre atopik (ekstrinsik) ve non-atopik (intrinsik) olmak üzere ikiye ayrılır (18).

Hipokratın notlarında kaşıntılı kronik cilt lezyonlarından bahsedilmesine rağmen literatürde bahsedilen ilk bilinen AD vakası, Suetonius tarafından mevsimsel solunum şikayetleriyle birlikte kaşıntılı bir cilt rahatsızlığı yaşayan İmparator Augustus için yapılmıştır (19). Tıp literatüründe AD ilk olarak dermatolojinin ilk ders kitabı olan *De morbis cutaneis* 1572'de Girolamo Mercurialis tarafından belirtilmiştir. Willan ve Bateman, egzema/dermatitin morfolojisini tanımlayan ilk kişilerdi ve yaklaşımları neredeyse iki asır boyunca her zaman kullanılmıştır (19). Çocuklarda aksiller ve inguinal lenfadenopatiye eşlik eden ürtikeryal lezyonların sıklıkla görüldüğünü söyleyen Hebra'nın klasik tanımlarında AD'nin sistemik tutulumundan bahsedilmiştir. "Atopik dermatit" terimi, 1930'larda Fred Wise ve Marion Sulzberger tarafından, hastalığın klasik fleksural deri tutulumunu tanımlamak için kullanılmıştır.

2.2 ATOPIK DERMATİT VE ATOPIK YÜRÜYÜŞ

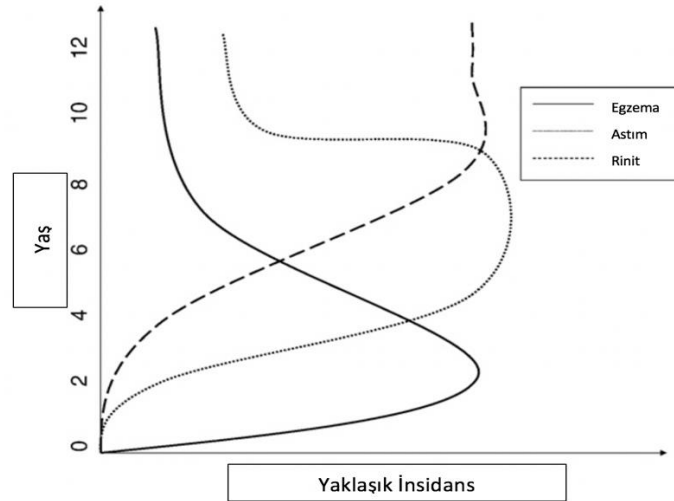
2.2.1 Atopik Yürüyüşün İlk Adımı: Atopik Dermatit

“Atopi” terimi, 1923'te alerjistler Arthur Coca ve Robert Cooke tarafından, ailelerde meydana gelme eğilimi gösteren ve çevresel tetikleyicilere karşı önceden belirgin bir hassaslaşma gerektiren anormal hipersensitivite durumu için yapılmıştır (20). Atopik yürüyüş kavramı, atopik bozuklukların çocuklarda AD'den alerjik rinit ve astıma ilerlemesini tanımlamak için geliştirilmiştir (21). Atopik dermatitli hastalar belirli yaşlarda AD'in farklı formlarını, alerjik rinit ve astım geliştirebilir. Bazıları yıllarca süren hastalığa sahip olabilirken, diğerleri artan yaşla birlikte düzelleme veya iyileşme gösterebilirler (1). Bu hastalıkların gelişimi, hem genetik hem de çevresel faktörlerden güçlü bir biçimde etkilenmektedir. Bu bozukluklar risk faktörlerini paylaşırlarken, hastalığın doğası ve gelişimi bireyler arasında farklılık gösterebilir.

2.2.2 Atopik Yürüyüşün Son Adımı: Alerjik Rinit ve Astım

Atopik dermatit, astım gelişimi için majör risk faktörüdür ve AD'li çocuklar çeşitli çalışmalarda AD olmayan çocuklara göre artan astım gelişme oranlarına sahiptirler. İki ile dört yaşlarında çevresel allerjenlere spesifik IgE antikorları geliştiren egzeması olan hastaların (ekstrinsik AD), atopik marşta alerjik rinit ve astıma ilerleme riski IgE sensitizasyonu olmayanlara (intrinsik AD) göre daha yüksektir (22, 23). Astımın ilerlemesi ve kalıcılığı için temel risk faktörleri IgE duyarlılığı ve AD'nin erken başlangıç yaşı ve şiddetidir (24). Ek olarak, şiddetli AD'li hastaların yaklaşık %70'i, hafif AD'li hastaların %20-30'una ve genel popülasyonun yaklaşık %8'ine kıyasla, astım geliştirmektedir (25). 5 yıllık izlemde egzemalı çocuklarda, egzeması olmayan çocuklara göre astım görülme sıklığı 3 kat artmış ve rinit görülme sıklığı da yaklaşık 3 kat artmış olarak saptanmıştır. Ciddi egzema, erken başlangıçlı egzema ve persistan egzema varlığı astım ve alerjik rinit geliştirme riskini artırmaktadır (26). Prospektif, popülasyona dayalı bir çalışmada, AD'nin şiddetinden bağımsız olarak, eşlik eden atopik hastalık varlığı, alerjik rinokonjoktivit ve astım gibi, 2 yaşından önce AD başlayan hastalarda daha yüksek olduğunu bulmuştur (24). Egzeması olan her 3

çocuktan yaklaşık biri, çocukluk döneminde astım geliştirir (27). Başka bir çalışma, infantil egzemaya sahip çocukların, 2 yaşından önce egzeması olmayan çocuklara kıyasla, adölesan dönemde halen egzema olma riskinin 3 kat artmış olduğunu göstermiştir (28). Aynı çalışma, infantil egzemaya sahip çocukların, preadölesan dönemde astım ve rinit olma riskinde artış bulmaktadır ancak preadölesan dönemde egzeması olan çocukların astım ve rinit riskinde artış olduğu kastedilmemiştir. Bu çalışma göstermektedir ki preadölesan dönemde egzeması olan çocuklar ve preadölesan çağında egzeması olmayan çocuklar karşılaştırıldığında, infantil egzema öyküsü olan çocukların, akranlarına kıyasla, astım ve rinit riskinde artış bulunmaktadır. İnfantil egzeması olan çocukların neredeyse yarısı, preadölesan dönemde egzema, astım veya rinite sahip olacaktır (28). Bu çalışmalar, atopik yürüyüşün çocukluk dönemini geçtikçe ilerlediğini güçlü bir şekilde göstermektedir. Hala AD olan bazı bebeklerin, yaş ilerledikçe hastalığı nasıl aştığı, diğerlerinin ise daha sonraki aşamalarda alerjik rinit ve/veya astım gibi diğer atopik durumları geliştireceği henüz açık değildir.



Şekil 2.1: Atopik hastalıkların insidansına sistemik (29) no'lu kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.

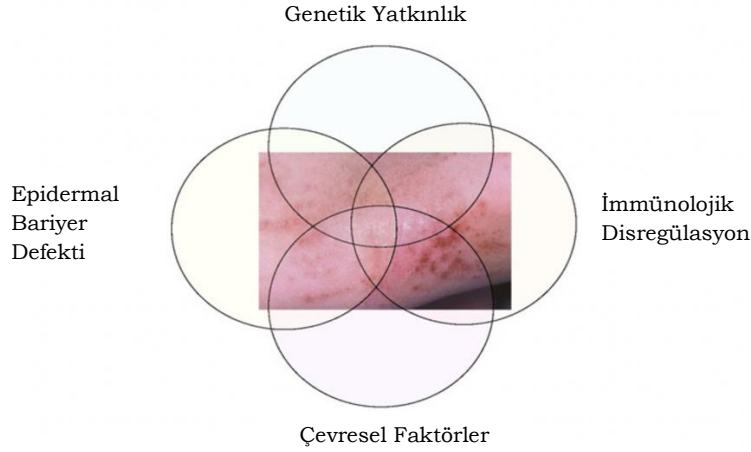
2.2.3 Atopik Yürüyüşte Besin Alerjisinin Rolü

Atopik dermatit ve besin alerjisi, özellikle erken başlangıçlı, şiddetli ve persistan atopik egzeması olanlarda, genellikle bir arada bulunur. Gıda alerjisi AD'nin bilinen bir nedenidir ve AD'den etkilenen çocuklarda IgE

aracılı gıda alerjisinin prevalansı yaklaşık % 35'tir (30). IgE aracılı besin alerjisi olan çocukların, astım ve alerjik rinit gibi diğer alerjik hastalıkları geliştirme riski artmış olup olmadığı belirsizdir. Bir çalışma, erken başlangıçlı egzemaya sahip bebeklerde gıdaya erken duyarlılaşmanın ve filagrin mutasyonunun varlığının hem persistan egzema hem de astım gelişme riskini artırdığını bulmuştur (31). Atopik dermatit olmayan kişilerde IgE aracılı gıda alerjisinden astıma giden progresyonun, paylaşılan ortam ve / veya paylaşılan genetiğin bir nedeni veya sonucu mu olduğu net değildir. Atopik dermatit ve gıda alerjisi bebeklerde birlikte bulunabileceğinden, gözlenen ilişkinin, astımı öngören egzema ve alerjik rinit gibi diğer alerjik durumların veya gıda alerjisinin bir sonucu olması halinde ortaya çıkıp çıkmadığı da net değildir. Egzema ve besin alerjisi bebeklerde birlikte bulunabileceğinden, gözlenen ilişkinin, astımı öngören egzema ve alerjik rinit gibi diğer alerjik durumların veya gıda alerjisinin bir sonucu olarak ortaya çıkıp çıkmadığı net değildir. Gıda alerjisinin, paylaşılan çevresel ve genetik faktörleri olan bebeklerde atopik yürüyüşün başlangıç aşamasını gerçekten başlatıp başlatmadığını veya bağımsız bir etken olup olmadığını araştırmak için büyük popülasyona dayalı prospektif kohort çalışmaları gerekmektedir (32).

2.2.4 Atopik Yürüyüşün Altında Yatan Potansiyel Mekanizmalar ve Spekülasyonlar

Atopik dermatiti anlamaya yönelik önceki yaklaşımlar, genellikle T Helper 1 (Th1) – T Helper 2 (Th2) paradigmasına vurgu yaparak, adaptif bağışıklık sistemindeki mekanizmalara odaklanmıştır. Atopik dermatitte eşik olayın, epitelyal bariyerin primer defektinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Epidermis, oklüziv arayüz bariyerinin bütünlüğüne katkıda bulunarak, vücuttan hem su kaybını hem de patojenlerin girmesini kısıtlayan önemli bir özellik sağlar. Bu bariyer karmaşık ve entegre biyokimyasal olaylardan sonra oluşur. Epitelyal keratinositler, enfeksiyöz ajanların ve alerjenlerin vücuda girmesini önlemek için, epidermis bariyerini sürdürmek ve korumak için, plazma membranlarını kornifiye ederek sert, çözünmeyen bir tabaka oluştururlar. Dermal bütünlüğün bozulması atopik yürüyüşte alerjik duyarlılığı başlatan önemli bir kısımdır.



Şekil 2.2: Atopik Dermatitte Etyopatogenetik Faktörler (29) no'lu kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.

Bir başka teori, mikroorganizmalara maruz kalmamanın, alerjik bir fenotipi kolaylaştırmaya yardımcı olmasıdır. Atopik yürüyüş hijyen hipotezi ile ilişkili olabilir. Toll-like reseptörler, alerjen duyarlılığı sırasında, IFN-y üretimini uyararak Th1 / Th2 dengesini Th1'e doğru kaydırarak astmatik yanıtı modüle eder. Bu bulgular hijyen hipotezini desteklemektedir ve alerji, astım gelişiminde dermal mikrobiyomun önemini belirlemektedir (33). Her ne kadar alerjen maruziyetinin bozulmuş cilt bariyerleri ile ortaya çıktığı mekanizmalarının sistemik alerjiye yol açabileceği ve bireyleri AD'ye, alerjik rinit ve astıma yatkın hale getirebileceği açıkça görülse de, AD'nin nedeni halen tam olarak anlaşılmamıştır ve atopik yürüyüş mekanizmaları hala büyük ölçüde bilinmemektedir (32).

2.3 ATOPIK DERMATİT EPİDEMİYOLOJİSİ

Çocukluk Döneminde Astım ve Alerjiler Uluslararası Çalışmasında (ISAAC), çocuklarda AD'nin yaygınlığı 56 ülkede önemli ölçüde % 0,3'ten % 20,5'e kadar değiştiği görülmektedir, ancak zaman içinde hastalık prevalansı artma eğilimindedir (34). Polonya'da yapılan bir çalışma, 6 aydan küçük bebeklerde AD prevalansını % 17.3 olarak saptadı (35) ve uluslararası bir çalışma, 1-2 yaş arası çocuklarda benzer bir AD prevalansı, % 17.6 buldu (26). Olguların büyük çoğunluğunda AD beş yaşından önce başlar ve çocuklarda prevalans verileri kadın cinsiyette erkek cinsiyete göre hafif üstünlük göstermektedir (1.3:1) (4). Üç ile onbir yaşları arasındaki etkilenen

çocuklardan % 85'i 5 yaşından önce, % 60'ı yaşamın ilk yılında, % 45'i yaşamın ilk 6 ayında AD geliştirmektedir (36, 37). Atopik dermatitli hastaların yarısından azında 7 yaşına kadar tam bir gerileme vardır ve sadece % 60'ı yetişkin döneme kadar iyileşir ve bu da AD'nin kronik seyirini göstermektedir (1, 21, 36).

Çift yumurta ikizlerinde AD %20 oranında görülürken, tek yumurta ikizlerinde %80 oranında görülmesi AD'in genetik temelli bir hastalık olduğunu gösterir (38).

2.4 ATOPIK DERMATİT RİSK FAKTÖRLERİ

Atopik (egzema, astım veya alerjik rinit) aile öyküsü ve cilt bariyeri fonksiyonunda yer alan filagrin (FLG) genindeki fonksiyon kaybı mutasyonları AD için majör risk faktörleridir (6). Hastaların yaklaşık yüzde 70'inde ailede AD öyküsü pozitiftir. Atopik ebeveynleri olan çocuklar iki ile üç kat artmış AD riski taşırlar ve her iki ebeveyn de atopik ise risk üç ile beş kat artar (17).

Atopik dermatitli hastaların %30-80'i belirli gıdalara karşı duyarlı olsa da, gebe veya emziren kadınlarda katı gıda alımının veya gıda önleme stratejilerinin zamanlaması AD riskini etkilememektedir (39).

Bir sistematik derleme, hamilelik ve bebeklik döneminde geniş spektrumlu antibiyotiklere maruz kalma ile anlamlı bir ilişkiye sahip olduğunu; AD ile endotoksin, erken gündüz bakımı, çiftlik hayvanı ve köpek hayvanlarına erken yaşta maruz kalınması arasında ters bir ilişki olduğuna dair kanıtlar bulmaktadır. Aynı derleme spesifik enfeksiyonların veya aşuların AD gelişimine katkıda bulunduğuna dair açık bir kanıt olmadığını ifade etmektedir (40).

Ekolojik çalışmalardan elde edilen epidemiyolojik çalışmalarda, yüksek su sertliği (yüksek seviyelerde kalsiyum karbonat seviyesi) olan bölgelerde çocuklarda artmış AD prevalansı ile ilişkili bulunmuştur (41-44). Birleşik Krallık'ta yaşayan 1303 üç aylık bebeği içeren kesitsel bir çalışma, sert suyun yaşamın erken AD gelişme riskini artırabileceğini düşündürmektedir (45). Bu çalışmada, ev suyundaki yüksek kalsiyum karbonat seviyesi, düşük kalsiyum karbonat seviyeli su ile karşılaştırıldığında, potansiyel

predispozan faktörler dışlandıktan sonra, (filaggrin mutasyonu, cinsiyet, etnik köken ve anne yaşı) AD riskinin neredeyse iki katına çıkması ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek riskli bebeklerde AD'nin önlenmesi için su yumuşatma cihazlarının kurulumunun yararlı olup olmadığını değerlendirmek için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

AD için iyi tanımlanmış risk faktörleri arasında yüksek miktarda şeker ve çoklu doymamış yağ asidi içeren batı diyeti olarak tanımlanan beslenme formu, küçük aile, yüksek eğitim seviyesi ve ultraviyole radyasyona ve düşük neme maruz kalan kentsel ortamlarda ve bölgelerde yaşam yer almaktadır (40).

2.5 ATOPIK DERMATİT PATOGENEZİ

2.5.1 Epidermal Bariyer

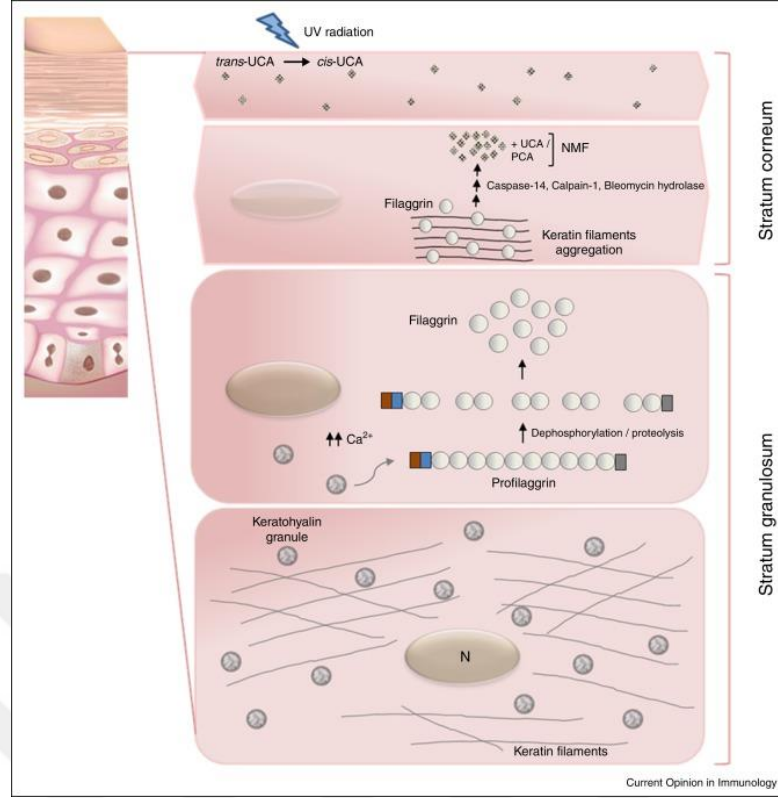
Epidermis vücut ve çevre arasındaki ilk savunma hattıdır. Cilt bariyeri çevresel tahriş edici, alerjen ve mikropların vücuda girmesini engeller ve aşırı su kaybını önler. Cildin bariyer fonksiyonu, esas olarak, filagrin parçalanma ürününün matriksine gömülmüş keratin filamentleri ile paketlenmiş vertikal çekirdeksiz korneosit yığınlarından oluşan stratum korneum tarafından sağlanır (46). Korneosit tabakaları, seramidler, kolesterol ve vücut öncü lipitlerinden türetilmiş serbest yağ asitleri ile zenginleştirilmiş çok katmanlı lamel katmanları ile ekstraselüler matriks içine gömülür (47). Epiderminin geçirgenliği, cildin yüzeyi üzerindeki terminal farklılaşmış keratinositler ve filagrin, düzenleyici enzimler ve lipitler gibi yapısal protein grupları arasındaki kompleks etkileşimlerle belirlenir. Filagrin eksikliği, bariyer fonksiyon defektinin önemli bir belirleyicisidir (6). Kalıtsal FLG null mutasyonları dışında, FLG kopya sayısı varyantları, mekanik hasar, düşük nem ve AD'de kutanöz sitokin düzensizliği gibi çeşitli faktörler filagrin ekspresyonunda azalmaya neden olur (48).

Deri bariyerinin bozulmasına neden olabilecek diğer faktörler arasında stratum korneum proteaz (örn. Kallikrein, stratum korneum kimotriptik enzim) ve antiproteaz aktivitesi (örn. LEKTİ), sıkı bağlantı anormallikleri, mikrobiyal kolonizasyon ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı arasındaki

dengesizlikler sayılabilir (49). Sıkı bağlantılar, stratum korneum'un altındaki stratum granülozunda bulunur ve makromoleküllerin serbest difüzyonunu önlemek için hücreler arası boşluğu kapattığı düşünülmektedir (50). AD'li hastaların epidermisi, transepidermal su kaybının arttığı genetik olarak bozulmuş cilt bariyer fonksiyonu ile karakterizedir (51). Bu anormallikler doğumda mevcut olabilir ve yaşamın ilk yılında AD gelişimi tahmin edilebilir (52). AD'li hastalarda transepidermal su kaybının miktarı arttıkça, hastalık şiddeti artış göstermektedir (53, 54).

2.5.1.1 Filagrin

Kornifikasyonda yer alan epidermisin en dış tabakasındaki önemli yapısal proteinlerin çoğu, epidermal farklılaşma kompleksi (EDC) olarak adlandırılan kromozom 1q21 üzerindeki bir lokusta kodlanır. Bu lokus içerisinde bulunan genler, lorikrin, involukrin, küçük prolin açısından zengin proteinler, geç zarf proteinleri ve S100 kalsiyum bağlayıcı proteinler gibi diğer proteinlere ek olarak EDC'nin önemli bir üyesi olan filagrini (FLG) kodlar (55). Granüler tabakanın hücreleri, cildin bariyer fonksiyonundan sorumlu olan korneositlerin oluşumu için gerekli diğer protein bileşenleri ile esas olarak profilagrinden oluşan yoğun sitoplazmik granüller içerir. Sentezini takiben profilagrin geniş fosforilasyona uğrar, keratohyalin granüllerinde depolanır ve daha sonra defosforile olur ve keratin-filaman birleştirme özelliklerine sahip filagrin monomerlerinin oluşumuyla sonuçlanır. Filagrinin parçalanması sonucu oluşan pirolidon karboksilik asit ve trans ürokanik asit gibi higroskopik serbest amino asitler ve bunların türevleri, doğal nemlendirici faktörün (NMF) ana bileşenleridir (56). Doğal nemlendirici faktörün düşük çevresel nem koşullarında stratum korneum içerisinde cildin nemini ve su tutmayı sağlar. Bu organik asitlerin yıkım ürünleri ise epidermal bariyerin sağlanmasında kritik role sahip asidik pH oluşumunda görevlidir. Antimikrobiyal aktivitenin oluşturulması ve devam ettirilmesi, hücrelerarası lipid yapının (örn; seramid metabolizması) oluşumunda rol oynayan enzimlerin aktivasyonu ve kornifiye hücre zarının oluşumunda rol oynayan serin proteazların (örn, kallikreinler (KLK)) aktivasyonunun düzenlenmesi için asidik pH'ın devamlılığı gereklidir (57).



Şekil 2.3: Filaggrin ve parçalanma ürünleri epidermal homeostazda kilit rol oynayan önemli parçalardır. (58) no'lu kaynaktan alınmıştır.

2.5.1.2 Stratum Korneum'daki Diğer Proteinler

Filagrine ek olarak, diğer deri bariyeri ile ilişkili proteinler de AD derisinde kusurlu olabilir. Bir çalışmada, AD'li hastaların proteomik profili, filaggrin-2, korneodesmosin, desmoglein-1, desmokollin-1, transglutaminaz-3 ve doğal nemlendirici faktörün (örneğin arginaz-1, kaspaz-14 ve gama-glutamil siklotransferaz) lezyonlu bölgelerde normal deriden daha düşük seviyelerde eksprese edildiği gösterilmiştir (59).

2.5.1.3 Sıkı Bağlantı (Tight Junction) İle İlişkili Proteinler

Epidermin granüler tabakasında bulunan sıkı bağlantı (tight junction) fonksiyonunun anormallikleri, AD'de gözlenen azalmış cilt bariyeri fonksiyonuna katkıda bulunabilir. Sıkı bağlantılar, klaudin ailesinin proteinleri, birleşme adezyon molekülü (JAM)-A, okludin ve trikelulin gibi bir dizi transmembran proteininden oluşur. Atopik dermatitli bireylerin lezyon olmayan derisinde sıkı bağlantı proteini klaudin-1'in ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (60).

2.5.2 Genetik

2.5.2.1 Filagrin Mutasyonu

Atopik dermatitli hastaların % 50'sinde filagrini kodlayan gende bağımsız işlev kaybı varyantlarının (R510 × ve 2282del4) keşfedilmesiyle, AD'deki cilt bariyeri defektinin genetik temeli daha iyi anlaşılır (61).

Filagrin kodlayan gendeki mutasyonlar ciddi AD'li hastaların %15-%50'sinde bulunmaktadır (62). Filagrin mutasyonları, AD için özellikle 2 yaş veya daha erken yaşta başlayan hastalarda önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (63).

Genetik çalışmalar, AD'nin patogenezinde ve atopik yürüyüşteki ilerlemede filagrinin güçlü rolünü vurgulamaktadır (64). Alerjenin transkutanöz penetrasyonunun sistemik atopik yanıtı açtığı hipotezini destekleyen deneysel kanıtlar vardır (65). Bir çalışmada FLG mutasyonlarının egzema ve gıda duyarlılığı riskini artırdığı, ancak 1 yaşındaki bebeklerde klinik gıda alerjisi olmadığı, cilt bariyer fonksiyonunun azalmasının gıda duyarlılığı riskini artırdığı, ancak diğer faktörlerin de gıda alerjisi gelişiminde önemli olabileceği bulundu (66). Filagrin mutasyonları astım, besin alerjileri ve alerjik rinit ile ilişkili bulunmuştur (67-70). Bu bulgular, yaygın sistemik inflamatuvar hastalık gelişiminde cildin rolünü doğrulamaktadır. Ancak tüm AD hastaları ve tüm şiddetli AD vakaları, filagrin mutasyonu göstermemesi henüz keşfedilmemiş diğer ilgili mekanizmaların AD'nin gelişiminde önemli bir rol oynadığını gösterir.

2.5.2.2 Filagrin-2 Gen Mutasyonları

Filagrin-2 (FLG-2), epidermal farklılaşmada rol oynayan bir diğer EDC geni tarafından sentezlenen FLG benzeri proteindir (71). Afrika kökenli egzemalı çocukları içeren bir çalışmada, FLG-2 genindeki fonksiyon kaybettirici mutasyonlar (rs1256784 ve rs16833974) sık olarak bulunmuştur. Bu mutasyonlara sahip çocuklarda AD kliniği persistan seyir göstermiştir (72).

2.5.2.3 SPINK5

SPINK5 geni, profilagrini filagine dönüştüren proteaz inhibitörü lenfoepitelyal Kazal tip 5 serin proteaz inhibitörü LEKTI'yi kodlar. LEKTI,

kallikrein (KLK) gibi serin proteazların aktivitesini inhibe ederek epidermal farklılaşma ve bariyerin oluşumunda rol oynar. LEKTI-1 ağır AD benzeri dermatoz, mukozal atopi ve besinle ilişki anafilaktik reaksiyonların görülmesi ile karakterize Netherton sendromunda yetersizdir. Bu hastaların epidermisinde, rezidüel LEKTI düzeyi ile artmış KLK aktivitesi arasında ters bir ilişki mevcuttur (73). LEKTI, normal deskuamasyon işleminde korneositler arasındaki hücreler arası bağlantıların parçalanmasında rol oynayan proteaz stratum korneum kimotriptik enzimini (SCCE) inhibe eder. LEKTI eksikliği, upregüle SCCE fonksiyonuna yol açarak, hücreler arası eklerin bölünmesi, azalmış korneosit kohezyonu ve bozulmuş bariyer fonksiyonu ile sonuçlanır (74). Birkaç genetik çalışması, LEKTI eksikliğinin AD'nin patogenezinin katkısını göstermektedir (75-78).

2.5.2.4 SPRR3 Mutasyonları

SPRR3, normal ciltte neredeyse hiç bulunmayan ve kornifiye hücre zarı oluşumunda rol oynayan öncül proteindir. SPRR3 gen mutasyonuna sahip hastaların kornifiye zar yapılarının normale göre daha ince ve kusurlu olup hücre zarı iskeletinin bozulmasına yol açar. Böylece lipid bariyeri oluşturan moleküllerin organizasyonu bozulur ve epidermal bariyer fonksiyon kaybı gelişir. Bu mutasyonlara sahip AD'li hastalarda SPRR3 üretimi normale göre artar (46, 57, 79).

2.5.2.5 TMEM79 Mutasyonları

Lameller vücut düzenine düzenlenmesinde rol alan protein matrisini kodlayan TMEM79 genindeki mutasyonlar FLG mutasyonları olmayan AD'li hastalarda bulunmuştur (80). Matrin, granüler keratinositlerin sitoplazmasında bulunan ve özellikle trans-golgi ağında rol alan bir proteindir (57). Bu bulgu, yapısal proteinlerdeki kalıtsal eksikliklerin değil, aynı zamanda lameller vücut içeriğinin verilmesini bozan mutasyonların da AD için predispozan faktör olabileceğini düşündürmektedir.

2.5.2.6 Sıkı Bağlantı Mutasyonları

Sıkı bağlantı (TJ) bozukluklarının da AD ile ilişkili olduğu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (6). AD'li hastalarda, epiderminin biyoelektrik bariyer fonksiyonunda görevli Klaudin-1 (CLDN-1) ve 23 TJ proteinlerinin

sentezindeki belirgin bir bozulma oluşur. Kuzey Amerika popülasyonunda yapılan bir çalışmada tek nükleotid polimorfizmini (SNP) taşıyan CLDN- 1 haplotipinin AD ile ilişkili olduğu ve artmış egzema herpetikum (EH) riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (60).

2.5.2.7 Diğer Genler

Yaklaşık 30 Avrupa kökenli kohorttan 11,000 AD vakası ve 40.000 kontrol içeren genom çapında ilişkili çalışmanın (GWAS) meta-analizi AD için üç yeni duyarlılık lokusu tanımladı: 5q31 (KIF3A), 11q13 (OVOL1), 19p13 (ADAMTS10 / ACTL9) (61, 81, 82).

KIF3A, silya topluluğunda yer alan kinesin kompleksinin bir bileşenini kodlar. OVOL1, epitelyal dokuların ve germ hücrelerinin gelişiminin ve farklılaşmasının düzenlenmesinde rol oynayan oldukça yüksek oranda korunmuş bir gen ailesine aittir. ADAMTS, hücre dışı matriks bileşenlerine bağlanan ve ayrılan ve bağ dokusu yeniden biçimlenmesi ve hücre dışı matris döngüsünde ve T hücresi kemotaksisini inhibe eden karmaşık salgılanan çinko-bağımlı metalloproteinazlar grubudur (83).

2.5.3 İmmünolojik Bozukluklar

2.5.3.1 Doğal (Hümorale) Bağışıklık

Doğal bağışıklık sistemi, mikrobiyal istilaları önlemek için ilk hızlı yanıt mekanizmasıdır. Dört ana bileşenden oluşur: fiziksel bariyer (stratum korneum ve hücreler arası bağlantılar); antimikrobiyal peptitler (AMP'ler), sitokinler ve kemokinler; antijen sunan hücreler, keratinositler, mast hücreleri ve PMN (polimorfonükleer) hücreler ve cildin normal mikrobik florası (7). Kusurlu veya yaralı bir fiziksel bariyer yoluyla mikroorganizmalara maruz kalma, daha fazla mikrobiyal invazyon ve replikasyonu önleyen hızlı, doğal immün yanıtı başlatır.

Derideki keratinositler ve antijen sunan hücreler, toll like reseptörleri (TLR'ler) içeren birtakım doğal immün reseptörleri eksprese eder. TLR'lerin doku hasarı veya mikroorganizmalarla uyarılması, AMP'ler, sitokinler ve kemokinler de dahil olmak üzere çok çeşitli enflamatuar mediatörlerin salınmasına neden olur ve alerjenlerin ve mikroorganizmaların

penetrasyonunu daha da sınırlandırmak için sıkı bağlantıların gücünü artırır (84). TLR'lerin ek bir fonksiyonu, adaptif immün yanıtın karakterini ve büyüklüğünü belirleyen dendritik hücre olgunlaşmasını uyarmaktır (85).

AD'li hastaların TLR2 ve TLR9 fonksiyonlarının azaldığı bulunmuştur (85). Bu doğuştan gelen immün aracılıklı epidermal bariyer onarım sürecindeki bir kusur, *Staphylococcus aureus* ile kolonize olan AD'li hastalarda görüldüğü gibi deri mikrobiyomunda ve daha şiddetli inflamasyonda değişikliklere neden olabilir (86). Normal deri AMP üretimi, Th17 ve Th22 hücreleri tarafından salgılanan IL-17 ve IL-22 sitokinleri tarafından düzenlenirken, bu etki, Th2 sitokinlerinin varlığıyla atopik deride ortadan kaldırılır.

2.5.3.2 Edinilmiş (Hücreyel) Bağışıklık

AD'li ve Th2 polarizasyonu olan hastalarda, primer bariyer defekti arasındaki kritik bağlantı olarak Th2 tipi bir ortam ile sonuçlanan bozulmuş deri bariyerinden kaynaklanan alerjen penetrasyonu sorumlu tutulmuştur (87). AD lezyonlarının akut başlangıcı, Th2, Th22 ve Th17 sitokinlerinin artmış ekspresyonu ile karakterizedir (88).

Th2 ve Th22 sitokinleri (IL-4, IL-13, IL-31 ve IL-22), terminal keratinosit farklılaşma genlerinin (örn., FLG, lorikrin, involukrin) ekspresyonunu baskılayarak, AMP üretimini inhibe ederek ve epidermal hiperplaziye yol açarak epidermal bariyer fonksiyonunu modüle ederler (88).

2.5.3.3 Timik stromal lenfopoyetin (TSLP)

Timik stromal lenfopoyetin (TSLP), bariyer yüzeylerindeki (örn., deri, bağırsak, akciğer) epitelyal hücrelerde yüksek oranda eksprese edilen bir IL-7 benzeri sitokindir. TSLP saf T helper hücrelerinin enflamatuar Th2 hücrelerine gelişmesini destekler ve defektif cilt bariyerinin epikutanöz alerjen maruziyetine karşı Th2 yanıtları ile ilişkili olabilir (89). Timik stromal lenfopoyetin polimorfizmleri hastalık şiddeti belirteçleri olarak önerilmiştir. Çok merkezli bir vaka kontrol çalışmasında TSLP geninin varyantları ile AD ve egzema herpetikum (EH) riski arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (90). Dahası, TSLP'nin genetik varyantları, FLG kaybı-işlev

mutasyonları olan bireylerde bile, kalıcı AD'e sahip olma ihtimalinin azalması ile ilişkili bulunmuştur (72).

2.6 PATOFİZYOLOJİ

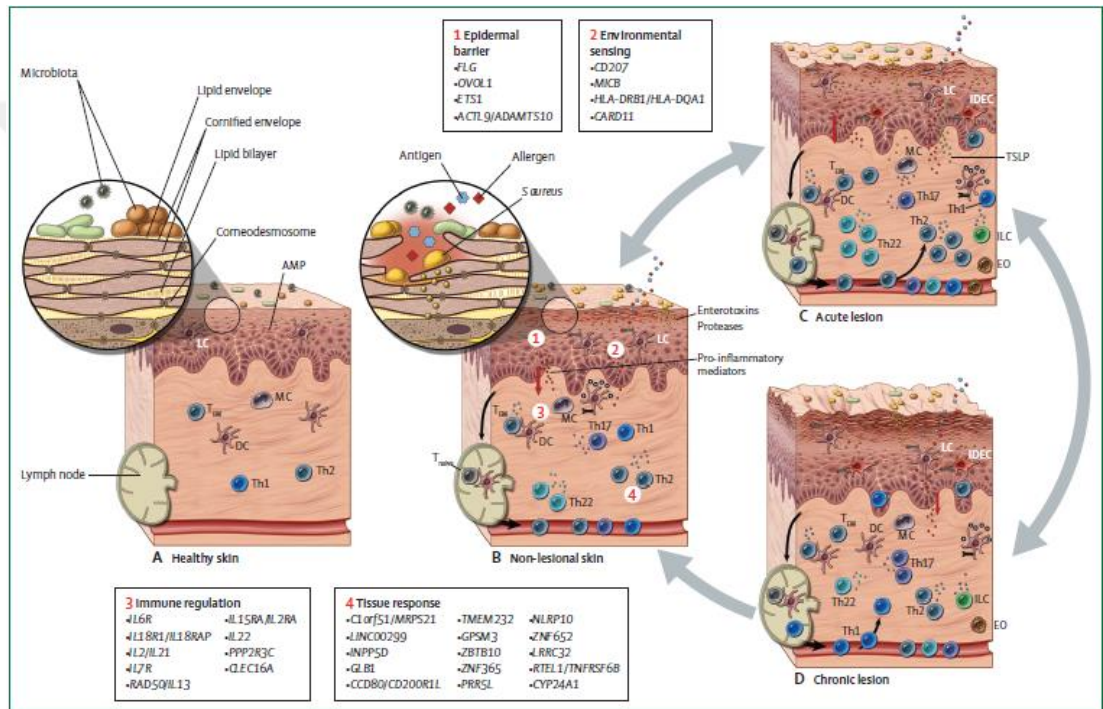
Cildin koruyucu fonksiyonlarına esas olarak keratin fibrilleri ile doldurulmuş ve yoğun biçimde çapraz bağlanmış bir protein tabakasının kornifiye ettiği hücre zarfı ile çevrelenmiş korneositlerden oluşan stratum korneum aracılık eder. Polar olmayan lipidlerin bir tek tabakası, kornifiye edilmiş zarfın içine esterleştirilir ve hücreler arası lipid çift katmanları için matriksi oluşturur. Korneodesmozomlar korneositler arasında köprüler oluşturur ve deskuamasyon için ayrılmalıdır.

Atopik dermatiti olan hastaların klinik olarak etkilenmemiş derisi, filagrin gibi çeşitli epidermal farklılaşma gen ürünlerinin azalmış ekspresyonu, değiştirilmiş lipid bileşimi ve organizasyonu, keratinositlerden doğal immün sitokinlerin salınımı, antijenlerin lenf düğümlerinden gelen B ve T hücresi ile alınması sonucunda epidermal bariyer disfonksiyonunu oluşturur. Ayrıca, Th2 ve Th22 hücreleri tarafından bazı infiltrasyon ve düşük Th2-destekleyici sitokinler ve kemokinlerin ekspresyonu ile düşük seviyeli inflamasyon belirtileri vardır. Mikrobiyal çeşitlilik *S.aureus* lehine azaltılmıştır.

Lezyonel olmayandan akut lezyonlu deriye geçiş, terminal diferansiyasyon genlerinin, özellikle de S100A7, S100A8 ve S100A9'un, filagrin gibi diğer epidermal farklılaşma genlerinin ekspresyonunda düşük kaldığı şekilde upregülasyonu ile ilişkilidir. Anti mikrobiyal peptitlerin uyarılmasına rağmen, *S.aureus*'un miktarı daha da artar; *S.aureus* türevi proteazlar ve enterotoksinler bariyer bozulmasına ve inflamasyona katkıda bulunur. Immünglobulin E (FcγRI) ve dermal DC (Dendritik hücre)'ler için yüksek afiniteli reseptöre bağlanan özgül IgE taşıyan LC (Langerhans hücresi)'ler ve IDEC (İnflamatuar epidermal dendritik hücre)'ler, defektli epidermiste karşılaşılan alerjenleri ve antijenleri alır. TEM (Efektör memory T) hücreleri, yerel cilt havuzlarından ve bölgesel lenf düğümlerinde aktive edilir. Th2 ve Th22 tepkileri amplifiye edilir ve başlangıç Th1 ve Th17 yanıtları uyarılır. Proinflamatuvar mediatörler ayrıca epidermal farklılaşmayı ve bütünlüğü

bozar ve keratinositleri proinflamatuvar ve pruritojenik mediatörleri serbest bırakmak için aktive ederler.

Kronik lezyonlar, epidermal hiperplazi, değiştirilmiş korneosit kompozisyonu ve adezyonun ilerlemesi ve hücreler arası lipidlerin azaltılmış miktarları ile karakterizedir. Th2 ve Th22 alt kümelerinin sürekli aktivasyonu ve Th1 ve Th17 yollarının aktivasyonu, epidermal bariyer fonksiyonunu daha da bozar, lokal inflamasyonu hızlandırır ve kutanöz yeniden modellenme ve nöroinflamasyonu destekler (91).



Şekil 2.4: Atopik dermatit patofizyolojisi. (92) no'lu kaynaktan alınmıştır.

2.7 KLİNİK BULGULAR

2.7.1 Yaygın Özellikler

Kuru cilt ve şiddetli kaşıntı AD'nin ana belirtileridir. Bununla birlikte, klinik sunum hastanın yaşı ve hastalık aktivitesine bağlı olarak oldukça değişkendir. Akut egzema, kuru, pullu veya eksüdatif eritematöz papüller olarak mevcut iken subakut veya kronik lezyonlar yoğun pruritik eritematöz papüller ve eksüdatif ve kabuklanma ile veziküller ile karakterizedir. Kronik kaşıma (likenfikasyon) ve fissürden deri kalınlaşması

zamanla gelişebilir. Birçok hastada farklı aşamalardaki lezyonlar aynı zamanda mevcut olabilir.

Atopik dermatiti olan hastaların çoğu, gıda ve solunum alerjenleri, tahriş edici maddeler, fiziksel ortamdaki değişiklikler (kirlilik, nem, vb.), mikrobiyal enfeksiyon ve stres dahil olmak üzere çeşitli çevresel uyarılara karşı bir kutanöz hiperreaktiviteye sahiptir (49).

Atopik dermatit, yaşamın ilk yılında olguların %60'ında ve 5 yaşından itibaren olguların yaklaşık %85'inde görülür. Çeşitli yaşlarda klinik sunum aşağıda özetlenmiştir (93):

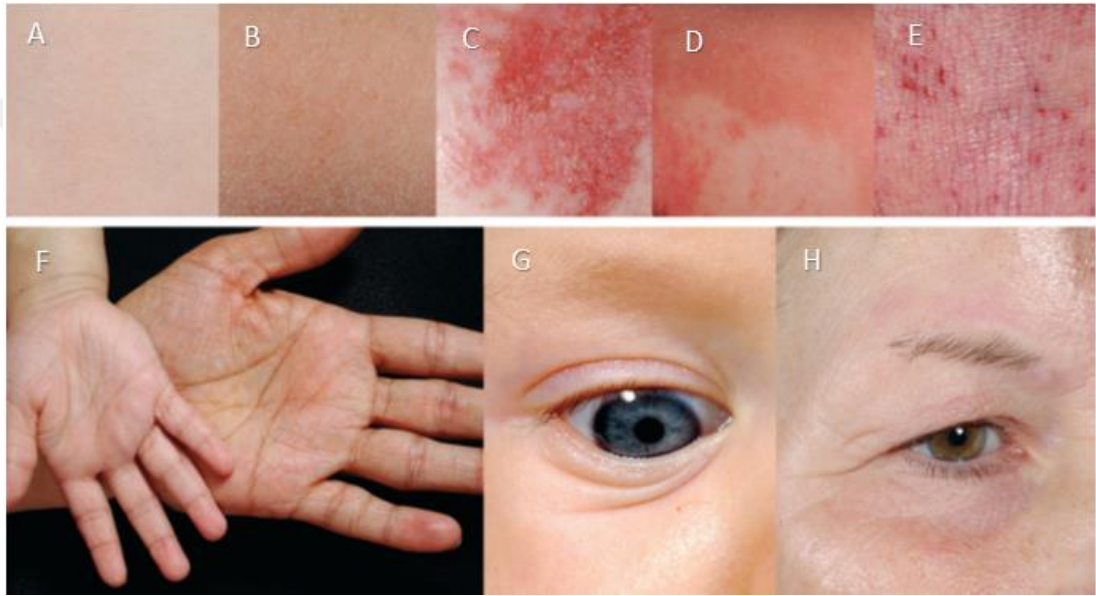
- Bebeklerde ve küçük çocuklarda (0-2 yaş), AD tipik olarak ekstansör yüzeylerde ve yanaklarda veya kafa derisinde (Şekil 2.5 A-C) kaşıntılı, kırmızı, pullu ve kabuklu lezyonlarla kendini gösterir. Çocuk bezi alanı genellikle korunur. Akut lezyonlar veziküller içerebilir ve şiddetli vakalarda seröz sızıntı ve kabuklanma olabilir.
- Daha büyük çocuklarda ve ergenlerde (2- 16 yaş), AD daha az eksüdasyonla karakterizedir ve sıklıkla fleksural dağılımdaki likenleşmiş plakları, özellikle de antekübital ve popliteal fossa, el bileği, ayak bileği ve boynunun volar yönünü gösterir. Boynun kenarları, "atopik kirli boyun" olarak adlandırılan retiküllü pigmentasyon gösterebilir.
- Yetişkinlerde AD oldukça lokalize ve likenleşir. İlgili bölgeler çoğu durumda cilt fleksürleridir. Daha az sıklıkla, dermatit yüz, boyun veya eller içerebilir.

Tüm yaş gruplarında, gluteal veya kasık bölgesinde lezyonları görmek nadir olmakla birlikte, vücudun herhangi bir bölgesi ciddi vakalara dahil olabilir. Bu bölgelerdeki lezyonların psöriazis, alerjik kontakt dermatit veya seboreik dermatit gibi diğer cilt hastalıkları ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Atopik dermatitli hastaların yüzde 80'ine kadarında, sıklıkla artmış eozinofili ile serum immünoglobulin E (IgE) seviyeleri eşlik eder. IgE seviyesi, hastalık şiddeti ile değişme eğilimi gösterir, ancak şiddetli hastalığı olan bazı hastalar normal IgE değerlerine sahiptir.

2.7.2 İlişkili Özellikler

Atopik dermatiti olan hastalar, atopik stigmat adı verilen, beyaz dermografizm, keratoz pilarisi, palmar hiperlineerite (Şekil 2.5-F), pityriazis alba, periorbital kararma ve Dennie-Morgan infraorbital kıvrımları (Şekil 2.5-G), kaşların lateral kısmının incilmesi veya yokluğu (Hertoghe işareti) (Şekil 2.5-H), infraauriküler ve retroauriküler fissürleşme ve nipel egzema gibi çeşitli kutanöz bulgular sunabilirler (94). Bu bulgular sıklıkla görülür ve bazı hastalarda AD tanısını destekleyebilir.



Şekil 2.5: Atopik dermatitte (A) sağlıklı bir cildin yakından görünümü (B) non-lezyonel, (C) akut, (D) subakut ve (E) kronik lezyonlu deri ve (F-H) ile ilişkili atopik stigmatlar (92) no'lu kaynaktan alınmıştır.

Atopik dermatitin bölgesel ve morfolojik varyantları hem çocuklarda hem de yetişkinlerde tanımlanmıştır (94, 95). Atopik dermatit tek bulgusu olabilirler veya klasik yaşa bağlı belirtilerle ilişkili olarak ortaya çıkabilirler. Bölgesel değişkenler şunları içerir:

- Atopik el egzeması: Atopik el egzeması tipik olarak el volar bileklerini ve dorsumunu içerir. Tipik bölgelerde (örneğin fleksural), özellikle ıslak çalışma ortamlarına maruz kalanlarda, artık dermatite sahip olmayan AD öyküsü olan erişkinlerde en sık görülür (96). Eş zamanlı ayak egzeması, atopik el egzeması olan hastaların yaklaşık üçte birinde bildirilmiştir (97).

- Göz kapağı egzeması: Göz kapağı dermatiti AD'nin ortak bir özelliğidir ve bazı hastalarda tek tezahür olabilir (98). Sıklıkla likenifikasyon ve Dennie-Morgan çizgilerinin varlığı ile ilişkilidir.
- Atopik keilit: Dudak egzeması veya "cheilitis sicca", AD'nin yaygın bir tezahürüdür. Bu özellik, kuruluk, soyulma ve dudakların kesilmesi ile karakterizedir. Klinik görünüm iritan veya alerjik keilitlerden ayırt edilemez.

Morfolojik varyantlar arasında numüler prurigo nodularis tipi ve foliküler tip AD bulunur (99).

2.7.3 Klinik Seyir ve Komplikasyonlar

Atopik dermatit, aylar ve yıllar boyunca kronik ve tekrarlayan bir seyir gösterir. Hafif hastalığı olan hastalar spontan remisyona birlikte aralıklı alevlenmeler yaşayabilir, ancak orta ve şiddetli dermatiti olan hastalar tedavi olmaksızın nadiren iyileşebilir.

Hastaların büyük çoğunluğu geç çocukluk çağında egzemadan kurtulur, ancak hastalığın değişken oranlarında erişkinliğe kadar devam edebilir (2, 100, 101). 45 çalışmayı bir araya getiren 110.000 vakayı kapsayan analizde AD'li çocukların %20'sinde tanıdan 8 yıl sonrasında, %5'inde tanıdan 20 yıl sonrasında hastalık devam ediyor (102). Başlangıç yaşı AD'nin devam etmesi ile ilişkili ana faktördür. Başlangıç yaşı 2 yaş öncesinde başlayanlar ile karşılaştırıldığında risk oranı 2 ile 5 yaş arasında başlamışsa 2,65 (%95 CI 2.54-2.75) ve 6 ile 11 yaş arasında başlangıç için 4.22 (% 95 CI 3,86-4,61), 12 ile 17 arasında başlangıç yaşı için 2,04 (% 95 CI 1,66-2,49) saptanmıştır. Kalıcılık için diğer risk faktörleri hastalık şiddeti, süresi ve dişi cinsiyettir. Bir veya daha fazla alerjene karşı aşırı duyarlılık, AD'nin sürekliliğini etkilemiyor gibi görünmektedir.

Atopik dermatitli hastalar, bakteriyel ve viral cilt enfeksiyonlarının gelişmesine yatkındır. Staphylococcus aureus, hastaların yaklaşık yüzde 100'ünü kolonileştirdiğinden, AD lezyonlarının impetiginizasyonu sık görülür ve hastalığın alevlenmesi ile ilişkilidir. Bununla birlikte, toplum kökenli metisiline dirençli Staphylococcus aureus enfeksiyonu, AD'li çocuklar arasında nadir görülür (103-105).

Kaposi variselliform erüpsiyonu olarak adlandırılan egzema herpetikum, AD'li hastaların etkilenen cildi üzerinde herpes simpleks viral enfeksiyonunun hızlı yayılmasıdır. Egzema herpetikum AD'li hastaların % 3'ünden azında görülen nadir bir komplikasyondur. Şiddetli egzema, yüksek serum IgE seviyeleri ve besin alerjisi veya astım öyküsü predispozan faktörler olarak gözükmemektedir (106).



Şekil 2.6: (A) Stafilokok enfeksiyonu klinik belirtileri olan infantil atopik dermatit: etkilenen bölgelerde tipik olarak artmış eritem, sızıntı ve bal renkli kabuklar bulunur. (B) Egzema herpeticum: göbekli ve erozyona uğramış patlamış keseciklerinin monomorfik püskürmesi baskın olarak egzematöz bölgelerde görülür. (C) Molluscum contagiosum enfeksiyonu: atopik dermatiti olan bir hastanın fleksural alanında birkaç hemisferik ve hafif göbekli 2-3 mm'lik papüller gösterilmektedir. Lezyonlar aynı zamanda iltihaplanmamış cilt üzerinde de meydana gelir ve otoinokülasyon yoluyla yayılabilir.(92) No'lu kaynaktan alınmıştır.

Baş ve boyun tutulumu olan AD'li hastalarda, mantar *Malassezia sympodialis* ile artmış kolonizasyon ve alerjik duyarlılaşma yaygın olarak bilinir (107). Hastaların genellikle kontakt duyarlılık riski artmamış olsa da, kokular, emülsiyonlar, antiseptikler, yumuşatıcılara karşı sağlıklı bireylerden daha sık duyarlıdır (108).

2.8 ATOPIK DERMATİT TANISI

Belli bir laboratuvar veya histolojik bulgu bildirilmemiştir ve bu nedenle tanı sadece klinik özelliklere dayanmaktadır. Hanifin ve Rajka kriterleri gibi çeşitli tanı ölçütleri kümeleri geliştirilmiştir (Tablo 1). Tanı için 3 majör ve 3

minör kriterin sağlanması gerekli gösterilmiştir (109). Ancak bu kadar fazla sayıda kriter olması klinik uygulama için oldukça zordur.

Tablo 2.1: Hanifin ve Rajka atopik dermatit için tanı kriterleri.

Major Özellikleri
<ul style="list-style-type: none">• Kaşıntı• Bebeklerde ve çocuklarda yüz ve ekstansör yüzey tutulumu• Yetişkinlerde fleksüral likenifikasyon• Kronik ve tekrarlayıcı dermatit• Ailede atopik hastalık hikayesi
Minör Özellikleri
<ul style="list-style-type: none">• Kserozis• Kutanöz Enfeksiyonlar• Ellerde ve ayaklarda nonspesifik dermatit• İktiyozis, keratozis pilaris• Pitriazis alba• Meme başı egzeması• Beyaz dermatografizm• Anterior subkapsüler katarakt• Artmış serum IgE seviyeleri• Pozitif cilt testi

Birleşik Krallık AD çalışma grubu, AD tanısı koymak için bir zorunlu ve beş ana ölçüt içeren kriterler yayınladı (110):

Kaşıntılı cildin kanıtı; çocuğun sürtünme veya kaşınmasını ebeveyn bildirmeli.

Kaşıntılı deriye ek olarak, teşhisi yapmak için aşağıdakilerden üç veya daha fazlası gereklidir:

- Geçmişe dair cilt kırışıklıkları. Bunlar arasında: antekubital fossa, popliteal fossa, boyun, göz çevresi, ayak bilekleri.
- Astım veya alerjik rinit (veya 4 yaş altı çocuklar için birinci derece akrabadaki atopik hastalık öyküsü).
- Geçtiğimiz yıl içinde genellikle kuru cildin varlığı.
- İki yaşından önce bir çocukta başlayan belirtiler. Bu kriter, dört yaş altı bir çocukta tanı koymak için kullanılmaz.
- Fleksüral yüzeyleri içeren görünür dermatit. Dört yaşın altındaki çocuklar için bu kriter yanakları veya alnı ve ekstremitelerin ekstansör yönlerini etkileyen dermatit tarafından karşılanır.

2003 yılında, American Academy of Dermatology küçük çocuklarda ve bebeklerde daha güvenli kullanılacak bir düzenleme yapmıştır (Tablo 2) (17):

Tablo 2.2: Atopik Dermatit İçin Tanı Önerileri (5) no'lu kaynaktan Türkeleştirilmiştir.

Esas Özellikler: (Olmak zorunda olanlar)
<ul style="list-style-type: none">• Kaşıntı• Egzema• Tipik morfoloji ve yaş spesifik patern• Kronik veya kronik tekrarlama hikayesi
Önemli Özellikler: (Çoğu vakada görülür, tanıyı destekler)
<ul style="list-style-type: none">• Erken başlangıç yaşı• Atopi• Aile hikayesi• IgE reaktivitesi• Kserozis
İlişkili Özellikler: (Bu klinik özellikler AD tanısından şüphelendirir ancak atopik dermatiti tanımlada spesifik değildir.)
<ul style="list-style-type: none">• Atipik vasküler cevap (Yüzde solukluk, beyaz dermatografizm, gecikmiş kapiller dolun zamanı)• Keratozis pilaris, pitriazis alba, hiperlineer avuç içi, iktiyozis• Oküler ve periorbital değişiklikler• Diğer rejyonel bulgular (perioral değişiklikler, periaurikular lezyonlar)• Perifoliküler belirginleşme, likenifikasyon, prurigo lezyonları

IgE düzeyleri dahil olmak üzere deri biyopsisi ve laboratuvar testleri, AD'den şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmamaktadır ve önerilmez. Bununla birlikte, seçilmiş hastalarda, bir cilt biyopsisinin veya diğer laboratuvar testlerinin (örneğin serum immünoglobulin E, potasyum hidroksit preparatı, yama testi, genetik test) histolojik muayenesi, diğer cilt durumlarını dışlamakta yardımcı olabilir (17).

2.9 AYIRICI TANI

Atopik dermatitin ayırıcı tanısı şunları içerir:

Alerjik veya tahriş edici kontakt dermatit: Alerjik veya iritan kontakt dermatitin AD'den ayırt edilmesi zor olabilir Ayrıca, alerjik kontakt dermatit AD ile birlikte bulunabilir (111). Dermatitin spesifik bir cilt bölgesine lokalizasyonu, iritanlara veya potansiyel duyarlılığa maruz kalma öyküsü

olduğunda ve ilgili bir yama testi pozitifliği, kontakt dermatit tanısını için önerilir.

Seboreik dermatit: Seboreik dermatit bebeklerde en sık görülen ayırıcı tanıdır. İki tanı birlikte bulunabilir. Kafa derisi tutulumu ve az ya da hiç kaşıntıya neden olmayan somon-kırmızı eritematöz deri yamalarının varlığı seboreik dermatit teşhisini desteklemektedir.

Psöriazis: Atopik dermatitin aksine, bebeklerde ve küçük çocuklarda, sedef hastalığı genellikle küçük ölçekli iyi sınırlı eritematöz yamalar ile bez bölgesini içerir.

Scabies: Uyuz AD'yi taklit eden yaygın bir erüpsiyon olarak ortaya çıkabilir. Deri kıvrımlarının (ve bebek bezleri alanında) ve avuç içi ve taban üzerinde ve sikopolislerin varlığı, uyuzların teşhisini düşündürmektedir. Akarları veya yumurtaları deriyi kazıma, dermoskopi veya yapışkan bant testi ile gösterme, tanıyı doğrulayabilir.

AD ile karıştırılabilecek daha az görülen durumlar şunlardır:

- İlaç reaksiyonları
- Wiskott-Aldrich sendromu ve hiperimmünoglobulin E sendromu dahil olmak üzere primer immün yetmezlikler
- Beslenme yetersizlikleri, akrodermatitis enteropatika
- Netherton sendromu
- Kutanöz T hücreli lenfoma (38)

2.10 SEVERITY SCORING OF ATOPIC DERMATITIS (SCORAD)

İNDEKSİ

Atopik dermatit ağırlık ölçeğini gösteren SCORAD indeksi AD'in ciddiyetini belirlemek için kullanılan üç objektif semptom ve subjektif kriterlerin birleşiminden oluşmaktadır. Aynı anda hastalığın takibinde de yeri vardır (112).

Tutulum Alanı: Dokuzlar kuralına göre cilt tutulumu hesaplanır. Şekil üzerinden tutulan bölge alanı seçilir. Baş ve boyun %9, her bir üst ekstremitelerin %9, her bir alt ekstremitelerin %18, üst vücut ön kısım %18, sırt %18 ve genitaler %1 olarak hesaplanır. Hepsinin toplamı "A" değeri olarak hesaplanır. Maksimum A değeri 100'dür.

Hastalığın Şiddeti: Tutulan spesifik bir alan değerlendirmeye alınır. Bu bölümde şişlik, kızarıklık, likenifikasyon, kaşıma izleri, akıntı ve kurutlanma değerlendirilir. Lezyonsuz bir bölgede ise cilt kuruluğu yok (0), hafif (1), orta (2) ve ciddi (3) olmak üzere değerlendirilir. Maksimum B değeri 18'dir.

Subjektif Semptomlar: Uykusuzluk ve kaşıntı kendi içerisinde değerlendirilir. Her ikisi de bir skala üzerinden hasta veya yakını tarafından işaretlenir. En şiddetli semptomu olduğu zaman 10 ise hiç semptomunun olmadığı zaman 0'dır. Her bir parametre ayrı ayrı toplanarak "C" değeri bulunur. Maksimum C değeri 20'dir.

Toplam Sonuç: Toplam sonuç hesaplanarak hastanın SCORAD değeri bulunur. SCORAD değeri $A/5 + 7B/2 + C$ formülü ile hesaplanır (Şekil 5). 25'in altı hafif, 25-50 puan arası orta, 50 puanın üstü ise ağır AD olarak adlandırılır.

SCORAD EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS		Depertman:																			
Soyadı: <input type="text"/>	Adı: <input type="text"/>	Doktoru: <input type="text"/>																			
Doğum Tarihi: <input type="text"/>	Muayene Tarihi: <input type="text"/>	Kullandığı Topikal Steroid: Potensi: <input type="text"/> Kullandığı miktar/süre: <input type="text"/> Hastalık Atak Sayısı: <input type="text"/>																			
A: Tutulum Alanı: <input type="text"/>																					
B: Şiddeti <input type="text"/>		C: Subjektif Semptomlar: Kaşıntı ve Uykusuzluk <input type="text"/>																			
<table border="1"><thead><tr><th>Kriterler</th><th>Şiddeti</th></tr></thead><tbody><tr><td>Eritem</td><td></td></tr><tr><td>Ödem, papülasyon</td><td></td></tr><tr><td>Akıntı, kurutlanma</td><td></td></tr><tr><td>Ekskoryasyon</td><td></td></tr><tr><td>Likenifikasyon</td><td></td></tr><tr><td>Cilt kuruluğu</td><td></td></tr></tbody></table>	Kriterler	Şiddeti	Eritem		Ödem, papülasyon		Akıntı, kurutlanma		Ekskoryasyon		Likenifikasyon		Cilt kuruluğu		<table border="1"><thead><tr><th>Şiddet Hesabı:</th></tr></thead><tbody><tr><td>0: Yok</td></tr><tr><td>1: Hafif</td></tr><tr><td>2: Orta</td></tr><tr><td>3: Ciddi</td></tr></tbody></table> <p>Cilt kuruluğu lezyonsuz cilde değerlendirilir.</p>	Şiddet Hesabı:	0: Yok	1: Hafif	2: Orta	3: Ciddi	SCORAD $A/5+7B/2+C$ <input type="text"/>
Kriterler	Şiddeti																				
Eritem																					
Ödem, papülasyon																					
Akıntı, kurutlanma																					
Ekskoryasyon																					
Likenifikasyon																					
Cilt kuruluğu																					
Şiddet Hesabı:																					
0: Yok																					
1: Hafif																					
2: Orta																					
3: Ciddi																					
Kaşıntı: <input type="text"/> 0		Uykusuzluk: <input type="text"/> 10																			
Tedavi: <input type="text"/>																					
Notlar: <input type="text"/>																					

Şekil 2.7: The SCORAD indeksi. (112) no'lu kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.)

2.11 KOMORBİD FAKTÖRLER

2.11.1 Cilt Hastalıkları

Atopik dermatit ile ilişkili olduğu bildirilen dermatolojik hastalıklar tabloda özetlenmektedir. Bunlardan bazıları cildin bariyer fonksiyonundaki bozukluklar, diğerleri bilinen immünolojik faktörlerle ilgilidir (29).

Tablo 2.3: Atopik dermatit ile ilişkili cilt hastalıkları. (29) no'lu kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.

Alerjik ve kontakt dermatit

Alopesi areata

Kutanöz amiloidozis

Kutanöz lenfoma

Dermatitis herpetiformis

Eksfoliyatif eritroderma

Liken skleroz

Netherton's sendromu

Thost-Unna'nın palmo-plantar keratoderması

Pitriasis rosea

Psöoriasis

Cilt Enfeksiyonları

- Bakteriyel (Stafilokok ve Streptokok)
- Fungal (Dermatofit, Candida, Malassezia)
- Viral (Molluscum contagiosum, Herpes simplex, HPV)
- Parazit (Sarcoptes scabiei)

Ürtiker

Vitiligo

2.11.2 Göz Tutulumu

Çoğu AD hastasında oküler tutulum görülür. En yaygın göz bozukluğu alerjik blefarokonjonktivittir. Atopik veya vernal keratokonjunktivit mevsimsel alevlenme ile seyreden ve kendini sınırlayan bir hastalıktır ve iklimsel olarak sıcak bölgelerde daha yaygındır (113). Gözde batma, sulanma ve hafif fotofobi gibi semptomlar görülür. Keratokonus, AD hastalarında yaygındır ve korneanın konik transformasyonu ile karakterizedir. Hatta, atopi keratokonus gelişimi için bir risk faktörü olarak açıklanmıştır (114). Hastalık, görme bozukluğu (çoklu görüntüler) ve abartılı fotosensitivite ile karakterizedir. Posterior ve anterior subkapsüler katarakt da AD'de tanımlanmıştır. Posterior formlar daha sık olmasına rağmen, anterior subkapsüler katarakt AD'ye daha özgüdür. Hastada süperoksit dismutazın indüklenebilirliği azalarak AD'de kronik inflamasyona bağlı lenste oksidatif hasar oluşturduğu düşünülür (115).

2.11.3 Gastrointestinal Tutulum

Atopik dermatit hastalarında sindirim sistemi tutulumu bilinmektedir. En belirgin olanı mide veya ince bağırsağın belirgin eozinofilik infiltrasyonu ile karakterize olan nispeten nadir bir durum olan eozinofilik gastroenterittir (10).

Klinik bulgular karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare, kilo kaybı, malabsorbsiyon, protein kaybettiren enteropati, anemi ve beslenme yetersizlikleridir. Atopinin inflamatuvar barsak hastalığında çalışmaların çoğu tarafından oldukça yaygın olduğu bulunmuştur (116). Bu iki bariyer disfonksiyon bozukluğunun patogenezinde Th2 sitokin ile ilişkili yolların potansiyel olarak paylaşılması düşünülmüştür (117).

2.11.4 Böbrek Tutulumu

İdiyopatik nefritik sendromlu pediatrik hastaların yaklaşık %48'inde atopi ve/veya artmış serum IgE öyküsü vardır ve % 40'ında atopik hastalığın klinik belirtisi vardır (118). Steroide yanıt veren nefrotik sendrom, aero ve gıda alerjenlerine karşı reaksiyonla daha da şiddetlenir ve bu hastalıkta atopi oldukça yaygındır (11, 119).

2.11.5 Otoimmünite ve AD

Atopik çocuklarda, özellikle de süt alımından sonra gastrointestinal semptomları olanlarda, otoimmün rahatsızlıkların insidansında artış gözlenmiştir (120). Son zamanlarda, çocuklarda tiroid otoimmünitesi için risk faktörü olarak atopi açıklanmıştır (121). Romatoid artrit, multipl skleroz ile ilgili epidemiyolojik verilerin gözden geçirilmesi ve tip I diabetes mellitus, Th1 aracılı inflamasyonun atopiye karşı koruyabildiğini ve atopinin ciddiyetini azaltabileceğini ancak otoimmünitenin başlangıcını etkilemeyebileceğini öne sürülmüştür (122). Atopik dermatit hastalarının çeşitli hücrelerde ve doku tiplerinde insan proteinlerine IgE otoreaktivite gösterdiği gösterilmiştir (123). Patogenezinde etkili bir mekanizma olarak otoimmüniteyi düşündürmektedir.

2.11.6 Metabolik Sendrom

Obezite ile astım arasında bir ilişki bulunmasına karşın; insülin direnci ve atopi arasında bir ilişki görülmemiştir (123). Bu fenomen için olası bir açıklama, adipoz dokudan proinflamatuvar mediatörlerin salgılanması ve bunların mast hücreleri üzerindeki etkileridir (124). Daha büyük maternal adipozite geçici hışıltı ile ilişkilidir ancak astım veya atopi ile ilişkili değildir (125). Okul çocuklarında yapılan bir çalışmada atopi ve hiperlipidemi arasında önemli bir pozitif ilişki saptanmıştır (123).

2.11.7 AD Hastalarının Psikolojik Profili ve Psikiyatrik Komorbiditeleri

Atopik dermatit, psikosomatik bir hastalık olarak kabul edilebilir. Psikolojik faktörler, AD'de ciddi faktörler olarak kabul edilir. Geçtiğimiz on yıllarda, çok sayıda çalışma, AD hastalarının yaşam kalitesini bozduğunu, başa çıkma problemleri, uyku bozukluğu ve bireyler arası ilişkilerde bozuklukların eşlik ettiğini göstermiştir (126). Psikolojik profil için düşmanlık, nörotisizm ve öfke ile ilgili problemler tipiktir (127, 128). Hastaların kişilik özellikleri, bir Japon kohortunda depresyon mizaçlarını, aşâğılık duygularını, sinirlilik duygularını ve nesnellığın olmayışını içermektedir (129).

Atopik hastalarına en sık eşlik eden psikiyatrik komorbid faktörler anksiyete ve depresyondur (130). Atopik dermatitli çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gözlenmiştir (131). Aynı çalışma, pediatrik AD hastalarında depresyon, anksiyete, davranış bozukluğu ve otizm için artmış risk bulmuştur. Huzursuz bacak sendromu, AD'de psöriazisli hastalara ve sağlıklı kontrollere göre daha sık saptanmıştır (132). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, özellikle immünolojik mekanizmalar aracılığıyla atopik hastalıklar ve astımın şizofreni ile bağlantılı olabileceğini düşünülmüştür (133).

Stres, AD'de majör bir belirleyici faktör olarak kabul edilir. Psikolojik stres, sistemik inflamasyonu ve deriden dendritik hücre migrasyonunu ve CD8+T lenfositlerin antijen uyarımı artırma potansiyeline sahiptir (134). Ayrıca, psikolojik stres, AD'de anahtar bir patomekanizma olan epidermal bariyer geçirgenliğini ve homeostazisini engelleyebilir (135).

2.12 ATOPIK DERMATİT TEDAVİSİ

Atopik dermatitin tedavisindeki genel prensipler çok adımlı bir yaklaşımla semptomları iyileştirmek ve uzun süreli hastalık kontrolünü sağlamaktır. Ana prensipler, yumuşatıcılarla sürekli epidermal bariyer onarımı, bireysel tetikleyici faktörlerden kaçınılması ve topikal kortikosteroidler veya kalsinörin inhibitörleri ile anti-inflamatuvar tedavidir. Ciddi etkilenen olgularda fototerapi veya sistemik immünosupresanlar endikedir (91).

Derinin günlük düzenli olarak nemlendirilmesi tedavinin esas temelini oluşturmaktadır (134). AD bazal tedavisinde nemlendiriciler kullanılır, alevlenmeleri azaltır, kortikosteroid gereksinimini azaltarak ilaç yan etkisini azaltır (136).

Yumuşatıcılar, eksojen lipidlerin beslenmesiyle cildi yumuşatır ve tıkayıcı bir tabaka oluşturarak su kaybını azaltır. Üre (bebeklerde kullanılmamalıdır), gliserin ve laktik asit gibi ilave nemlendiriciler, stratum korneumdaki su bağlanmasını daha da arttırabilir. Bazı yeni ürünler, seramidler ve esansiyel yağ asitleri gibi diğer katkı maddelerini içerir, ancak geleneksel yumuşatıcılara göre üstünlükleri için yeterli kanıt yoktur. Benzer şekilde, antiseptik ve antimikrobiyal içeren preparatların faydasını destekleyecek hiçbir kanıt bildirilmemiştir. Tahriş edici ve alerjik reaksiyonları önlemek için, az miktarda içerikli ve kokusuz ve parfüm içermeyen yumuşatıcılar kullanılmalıdır. Merhemler lipitler bakımından daha zengindir, daha fazla yağlama ve tıkanıklık sağlar ve kuru ve likenlenmiş alanların iyileşmesi için yararlıdır. Losyonlar yüksek su içeriğine sahiptir ve güçlü şekilde iltihaplı ve sızan lezyonları kurutmak için kullanılabilir. Nemlendiriciler, banyodan sonra da dahil olmak üzere, vücudun her yerinde en az iki kez kullanılmalıdır (137).

Hastalığın kötüleşmesine veya provoke olmasına neden olduğu düşünülen faktörler, gıda, inhalasyon veya kontakt alerjenler gibi spesifik faktörleri ve deterjanlar, yünlü kumaşlar, aşırı sıcaklık ve nem, enfeksiyonlar, kutanöz mikrobiyal kolonizasyon ve psikolojik stres gibi belirsiz faktörlerdir (138).

Topikal kortikosteroidler, akut alevlenmeleri kontrol etmek için ilk basamak antiinflamatuvar tedavidir (139). Etkilenen bölgeler üzerinde günde iki kez uygulama yapılması önerilir (140).

Topikal kalsinörin inhibitörleri, merhem ve krem olarak mevcut olan, 2 yaş üzerinde kullanılanabilen ve steroid olmayan antienflamatuvar ajanlardır. Kısa süreli ve aralıklı tedavi için ikinci seçenek olarak kabul edilirler. Topikal kalsinörin inhibitörlerinin bir özelliği cilt atrofisine neden olmaması ve bu nedenle yüz ve kasıklar gibi hassas cilt bölgelerinde özel bir değere sahip olmalarıdır (141).

Akut alevlenmenin stabilize edilmesinden sonra, sürekli yumuşatıcı tedavi ile remisyonun sürdürülmesi denenmelidir.

Eğer hastalık topikal önlemlerle kontrol edilemiyorsa, kısa süreli fototerapi (genellikle 4-8 hafta) düşünülebilir.

Topikal tedavi ve fototerapi başarısız olduğunda, sistemik immünoşüpresif tedaviler gereklidir. En yaygın kullanılan ajanlar, siklosporin, azatiyoprin, metotreksat ve mikofenolat mofetildir.

2.13 ATOPIK DERMATİT VE KARDİYAK ETKİLENME

2.13.1 Atopik Dermatit ve Kardiovasküler Hastalık İlişkisi

Atopik dermatit ile KV hastalık arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Toplam 13 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, atopik dermatit ve miyokard enfarktüsü (havuzlanmış OR 1.03,% 95 CI 0.88-1.21), inme (OR 1.12,% 95 CI 0.95-1.32) veya hipertansiyon arasında bir ilişki bulunmazken (OR 1.10,% 95 CI 0.97-1.24), anjina pektoris için yaklaşık yüzde 50'lik bir artış riski (OR 1.48,% 95 CI 1.23-1.79) saptanmıştır (142). Birleşik Krallık Sağlık kayıtlarının değerlendirildiği bir diğer çalışma ise AD'li yaklaşık 400.000 erişkin hasta ile benzer demografik özelliklere sahip 1,5 milyon kişiden oluşan kontrol grubunun verilerini karşılaştırmıştır. Bu çalışma AD'li olan ve özellikle ağır hastalığı olan hastaların (sistemik immünoşüpresanlar, fototerapi veya uzman sevk ile tedavi alanlar) miyokard enfarktüsü (risk oranı [HR] 1.37 (% 95 CI 1.12-1.68), unstabil anjina (HR 1.41,% 95 CI 1.02-1.95), kalp yetmezliği (HR 1.67,% 95 CI 1.36-

2.05), atriyal fibrilasyon (HR 1.35,% 95 CI 1.14-1.59) ve KV ölümü (HR 1.30,% 95 CI 1.10-1.53) de dahil olmak üzere artmış bir KV hastalık riskine sahip olduğu gösterilmiştir (143). Bu sonuçlar KV hastalık gelişimi açısından bilinen diğer bağımsız diğer risk faktörlerinin (örn. VKİ, sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet) etkisi arındırıldıktan sonra da devam etmiştir. Ancak bu çalışmalarda artmış bu riskin atopik dermatitin kendisinden mi yoksa AD tedavisinin bir sonucu olarak mı ortaya çıktığı ortaya konulamamıştır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2005-2006 yıllarında National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (n = 4.970) ve 2010 (n = 27.157) ve 2012 (n = 34.525) yıllarında yapılan AD'li erişkinleri kapsayan toplum kaynaklı çalışmada KV hastalık, kalp krizi ve inme oranlarında anlamlı artış saptanmıştır (13). Yine aynı ülkede 2010 ve 2012 yıllarında 34.525 erişkinin incelendiği kohort çalışmasında AD'li olan yetişkinlerin sigara ve alkol tüketiminin daha yüksek olduğu ve sedanter yaşam tarzına sahip oldukları saptanmış ve egzema obezite, hipertansiyon, tip 2 diyabet ve hiperlipidemi ile ilişkili bulunmuştur (13).

Santral obezite ve hipertansiyon ile egzema arasındaki ilişkiyi araştıran 2009 ve 2012 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çok merkezli vaka kontrol çalışmasında 4-17 yaşlarında aktif orta-ağır dereceli egzeması olan 132 çocuk hasta ve 143 sağlıklı kontrol araştırılmıştır. Bu çalışmada orta-ağır dereceli AD; vücut kitle indeksinin yaş ve cinsiyete göre 97. persantil veya üzerinde olması (lojistik regresyon; OR, 2.64; %95 CI, 1.15-6.06), International Obesity Task Force obezite eşik değerleri (OR, 2.38; %95 CI, 1.06-5.34) ve bel/boy oranının 0.5 veya üzerinde olması (OR, 2.22; %95 CI, 1.10-4.50) ile ilişkili bulunmuştur. Yaş, cinsiyet ve boya göre kan basıncının yüksek olması ile atopik dermatit arasında anlamlı ilişkili saptanmıştır. Çoklu regresyon analizlerinde vücut kitle indeksi ve bel çevresi persantillerine ve steroid veya siklosporin kullanımı öyküsüne göre düzeltilmiş özellikle sistolik kan basıncının 90. persantil veya üstünde olması egzema ile ilişkili saptanmıştır (OR, 2.06; %95 CI, 1.09-3.9) (144).

Atopik dermatitin obezite ile ilişkisinin değerlendirildiği Kuzey Amerika ve Asya popülasyonlarını kapsayan 2015 yılında yayınlanan toplam 30 gözlemsel çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde aşırı kilolu/obez

olmak ile AD arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu ilişki Avrupa popülasyonu için anlamlı bulunmamıştır (145).

Thyssen JP ve arkadaşları tarafından 2011 yılında Danimarka'da yapılan kesitsel çalışmada da diyabet prevalansının filagrin null genotipine sahip olan erişkin AD'li bireylerde artmış olduğunu saptamışlardır (48).

4 çalışmanın verileri ile hazırlanan bir meta analizde ise AD'i, ateroskleroz sinyali (IL-37, selektin E / SELE) gibi yeni yollar ile ilişkilendirir. Geniş lipid anormallikleri belirlenmiş ve ilk kez in vivo ortamda, Th2 immün aktivasyonunu, anahtar epidermal lipidlerin (FA2H, FAR2, ELOVL3) upregülasyonu ile ilişkilendirerek, AD'de sitokinlerin bariyer bozulması üzerindeki rolünü vurgulanmaktadır. Meta-analizde, AD hastalığı patolojisine yeni ve güçlü bir bakış açısı sağlar ve AD kavramını sistemik bir hastalık olarak güçlendirmektedir (146).

Brunner ve arkadaşlarının 2018'de yayınladığı bir yazıda da AD'i artmış kardiyovasküler riski olan sistemik bir hastalık olarak ortaya çıkarmaktadır. Kontrollere kıyasla, bazı ateroskleroz işaretleri (fraktalkin / CX3CL1, CCL8, M-CSF, HGF), T-hücresi gelişimi / aktivasyonu (CD40L, IL-7, CCL25, IL-2RB, IL-15RA, CD6) ve anjiyogenez (VEGF- A) yalnızca AD'de anlamlı olarak artmıştır. Genel olarak, AD kan profili, sistemik yapısını atopik / alerjik birlikteliğin ötesinde güçlü bir şekilde destekleyen, inflamatuvar ve kardiyovasküler risk belirteçlerinin anlamlı farklılığı ile kontrollere kıyasla büyük ölçüde farklıydı (147).

Hjuler ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise AD ve psöriyazisli hastalarda artmış KV hastalık riskine dikkat çekmektedir. Her iki hasta grubunda koroner arter kalsiyum skoru ve koroner arter stenozu (kardiyak bilgisayarlı tomografi anjiyografi ile) değerlendirilmiş olup sağlıklı kontrol grubunda hem atopik dermatitli hem de psöriyaziste anlamlı artış saptamıştır (148).

Bu çalışmalar şiddetli AD ile başvuran hastalarda, KV hastalığının ve KV hastalığı için bilinen risk faktörlerinin taranmasının uygun olabileceğini göstermektedir. Ancak AD'li hastalarda görülen artmış kardiyovasküler hastalık riskinin hastalığın hangi sürecinde ortaya çıktığı bilinmemektedir. Bu nedenle hastalık süresi kısa, yeni tanı alan ve henüz antiinflamatuvar

tedavi uygulanmamış hastalarda KV hastalık varlığının değerlendirilmesi çok önemlidir. Henüz bu konuda çocukluk yaş grubunu değerlendiren bir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte obezite, DM gibi kronik hastalıklara sahip çocukları kapsayan birçok çalışma subklinik ateroskleroz gelişiminin erken çocukluk yaş grubunda ortaya çıkmaya başladığını göstermektedir. Ayrıca, bugüne kadar yapılan klinik çalışmalarda endotel disfonksiyonu ve subklinik ateroskleroz ile AD'li hastaların hastalık süresi, başlangıç yaşı, tedavi yanıtı ve eşlik eden diğer alerjik hastalıklar (alerjik rinit, astma) gibi risk faktörleri ile ilişkisi net olarak ortaya konamamıştır. Bu risk faktörlerinin tam olarak belirlenebilmesi için yapılacak çalışmalarda homojenize hasta gruplarının belirlenmesi önerilmiştir.

2.13.2 Atopik Dermatitte Kardiyak Etkilenmenin Tanısı

Atopik dermatitte kronik inflamasyonun sebep olduğu düşünülen bu KV etkilenmelerin klinikte önceden tanınması, ekokardiyografi yöntemiyle, bazı parametreler üzerinden çeşitli ölçümlere dayanarak yapılmaktadır. Günümüz teknolojisinde bu Doku Doppler Ekokardiyografi (TDI) ve Konvansiyonel EKO yöntemleri ile sağlanmaktadır.

2.13.3 Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, kalbin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini göstermeye yarayan noninvazif bir yöntemdir. Doku doppler ekokardiyografi ise miyokardiyal hızları analiz ederek, ventriküllerin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını değerlendirir. Konvansiyonel doppler kan akımı için dizayn edilmişken, doku Doppler düşük miyokardiyal hızları dahi anlamlı olarak ölçebilmektedir. Konvansiyonel dopplerde doku hareketlerinden yansıyan sinyaller artefakt olarak kabul edilmekte ve filtre edilmektedir, dolayısıyla kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden akım hızları analiz edilebilmektedir. Doku doppler ekokardiyografi tekniğinde ise bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek, yüksek amplitüd ve düşük hızlı miyokardiyal hareketler ölçülebilmekte, bu da subklinik sistolik ve erken diyastolik disfonksiyonları göstermeye olanak sağlamaktadır (149). Miyokardial etkilenme ile ventriküler fonksiyon bozukluğu gösteren hastalıklarda, TDI ile sistolik/diyastolik fonksiyonların belirlenmesi mümkün olmaktadır. Bu fonksiyonların incelenmesinde bakılan

parametreler sadece tanı amaçlı değil, prognozu tahmin etmek ve tedavinin etkilerini değerlendirmek için de kullanılır. Bu amaçla mitral kapak lateral anulüsten yapılan ölçümler sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi vermekte, triküspit kapak lateral anulüsten elde edilen hızlar ise sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılmaktadır.

Temelde aynı prensip olmasına rağmen TDI tekniği iki boyutlu renkli doku doppler (RDD) ve pulsed wave doku doppler (PWDD) olmak üzere iki ayrı kategoride incelenir. Pulsed wave doku doppler (PWDD)'de sample volüm miyokarda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılmakta, böylelikle sistolde ve diyastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif doppler dalgaları elde edilmektedir. Pulsed wave doku doppler ile sistolde ardışık iki dalga elde edilir, bunlar izovolümik kontraksiyon (ICT) fazında ve ejeksiyon fazında (ET) oluşan dalgalardır. Diyastolde ise üç dalga kaydedilir, izolümetrik relaksasyon (IRT), erken diyastolik (E) ve geç diyastolik (A) dalgalardır.

Transmitral akımla yapılan diyastolik fonksiyon değerlendirmelerinde kullanılan ölçümlerin bir takım belirleyicileri mevcuttur. Bunlar sol ventrikül relaksasyon hızı, önyük, sistol sonu volüm ve sol ventrikül diyastol sonu minimal basıncıdır. Bu sebeple E değerlerindeki değişiklikler sadece sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki değişikliklere bağlı olmaktan çıkar. Relaksasyon bozukluğu bulunan ventriküllerde E değerinin bozukluğunun artan şiddeti ile birlikte giderek küçülmesi gerekirken, relaksasyon bozukluğunun ileri aşamalarında doluş paterninin yalancı normalizasyonu ile sonuçlanır. Dolayısı ile E hızı sol atriyum basıncının artmış olduğu yalancı normal ve restriktif doluş paternlerinde tekrar yükselir. Bu da teşhis, tedavi ve prognostik tahminde kıymetli rolü olan diyastolik fonksiyonların, transmitral akım incelemesi ile belirlenmesinde önemli kısıtlamalar getirmektedir. PW doku doppler ekokardiyografinin bu tür kısıtlamaları yoktur.

Doku doppler trasesinde ise esas olarak bir pozitif S' ve iki negatif E' ve A' olmak üzere diyastolik dalgalar görülür. S' süresi ejeksiyon zamanı (ET), S' dalgasının bitiminden E' dalgasının başlangıcına kadar olan süre izovolümetrik relaksasyon zamanı, A' dalgasının bitiminden S' dalgasının

başlangıcına kadar geçen süre izovolümetrik kontraksiyon zamanıdır. Erken diyastolik anülüs velosite (E') ve E/E' oranı diyastolik fonksiyon değerlendirilmesine imkân sağlayan önemli parametrelerdir. Yine E' hızının, erken diyastolde sol ventrikül basıncı azalma hızı ile doğrusal ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu da E' hızının direkt olarak sol ventrikül relaksasyonu ile ilişkili olduğu anlamına gelmektedir. Diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda E' normalden önemli ölçüde düşük bulunmuştur (150).

Global performans indeksi (MPI) ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonunu gösteren bir diğer önemli parametredir ve ilk defa Tei ve arkadaşları tarafından saptanmıştır. İndeks, izovolümetrik kasılma ve gevşeme zamanlarının toplamının ejeksiyon zamanına oranı ile elde edilir. Normal değeri sol ventrikül için $0,39 \pm 0,05$ iken sağ ventrikül için $0,3 \pm 0,04$ olarak bildirilmektedir (151). Hem sağ hem de sol ventrikülün sistolik/diyastolik her iki fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılabilmesi, arteriyel kan basıncından ve ventrikül geometrisinden etkilenmemesi Tei indeksinin avantajıdır.

M-mod EKO ile triküspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE) ölçülerek, sağ ventrikül fonksiyonları hakkında kantitatif bilgi elde edilmektedir. Sağ ventrikül disfonksiyonunda EF bozulmadan önce TAPSE değerlerinin bozularak düştüğü tespit edilmiş ve sağ ventrikül disfonksiyonunu saptamadaki önemi gösterilmiştir (152).

Erişkinlerdeki TAPSE ölçümleri için referans değerler literatürlerde verilmiştir ancak çocuklardaki TAPSE ölçümleri referans değerlerine ait veriler sınırlıdır. Yapılan çalışmalar bu iki parametrenin yani TAPSE ve MPI ölçümlerinin MRI ile elde edilen ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu yansıttığını göstermiştir (153).

Özetle, konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografik ölçümlerde sistolik fonksiyonlar için ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu (KF), mitral kapak sistolik velosite (S) ile sistolik anüler pik velosite (S'), izovolümetrik kontraksiyon zamanı (ICT), ejeksiyon zamanı (ET) ve TAPSE ölçülmektedir. Diyastolik fonksiyonlar için ise, mitral kapak pik erken diyastolik velosite (E), erken diyastolik anüler pik velosite (E') ve E/E' oranı ile izovolümetrik relaksasyon zamanı (IRT) ölçümleri yapılmaktadır. Bu ölçümler üzerinden

global LVMPI (Sol Ventrikül Miyokard Performans İndeksi) hesaplanmaktadır. Ayrıca diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı (IVSD) ile sol ventrikül diyastol sonu çap (LVIDd) ölçümleri yapılmak suretiyle sol ventrikül geometrisi, yapısı ve duvar kalınlıklarının diyastolik fonksiyonlara etkisi saptanabilmektedir.

Atopik dermatitte subklinik ateroskleroz araştırılması ile ilgili ekokardiyografi yöntemiyle karotid arterden yapılan ölçümler temel alınarak; distensibilite (esneklik), strain (gerilme), stiffness (sertlik) hesaplanmakta, yine karotid arter intima media kalınlığı (CIMT), sistolik ve diyastolik çapları ölçülebilmektedir. Bütün bu parametreler ateroskleroz varlığını, damar değişiklikleri üzerinden fonksiyonel ve anatomik olarak yansıtan parametrelerdir. CIMT, vasküler morfolojik değişikliklerin fokal bir göstergesidir. Stiffness rijiditeyi, distensibilite elastik özelliği, strain ise damar duvarına uygulanan kuvvete karşı şekil ve boyutta değişebilirliği gösterir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada AD'li çocuklarda subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Tek merkezli, kesitsel, tanımlayıcı bir araştırma olarak dizayn edilen çalışmamız için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 15.08.2018 tarih 2018/0324 sayı ile onay alınmıştır.

Bu çalışmaya, kliniğimizde AD tanısı konulan hastalar arasından çalışma kriterlerine uygun ve gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul edenler dahil edilmiştir. Atopik dermatit tanısı uygun anamnez ve fizik muayene ile Hanifin ve Rajka kriterlerinden 3 majör ve 3 minör kriteri sağlayan hastalara konulmuştur. Başvuru anından son altı ay içerisinde sistemik kortikosteroid tedavisi almış hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bunun dışında; psöriazis, sebaroik dermatit, skabies gibi diğer cilt hastalığı olanlar, konjenital veya edinsel kalp/kalp kapak hastalıkları (PFO dışında) veya diğer organ hastalıkları (kronik akciğer, kronik karaciğer, böbrek hastalığı, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi) ile genetik, romatolojik, metabolik ve otoimmün hastalıkları olanlar, obez çocuklar (VKİ> 95p), çalışmaya katılmayı gönüllü istemeyenler çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya alınan AD'li hastalara benzer demografik özelliklere sahip sağlıklı çocuklardan kontrol grubu oluşturulmuştur.

Çalışmaya alınan hastaların ilk başvurularında, fizik muayene ile beraber boy ve vücut ağırlıkları ölçülmüş, vücut kitle indeksleri (VKİ)'leri hesaplanmıştır. Sıfır- üç yaş arası çocuklarda vücut ağırlığı çıplak olarak dijital bir terazide ölçüldü. Boy uzunluğu üç yaşına kadar özel yaptırılmış ve ölçümleri milimetre olarak gösteren bir skalası olan masada yatar pozisyonda gerçekleştirildi. Üç yaş üzerindeki hastalarda ağırlık ölçümü

hafif sportif kıyafetler ile tartı üzerine çıkılarak, boy ölçümü ise çıplak ayakla, ayakta dik dururken, topuklar birbirine yapışık başa temas eden zemine paralel ince çubuk ile 0,5 cm hassasiyetinde 'stadiometre' ile yapılmıştır. Vücut kitle indeksi ağırlığın (kg) boyun karesine (m_2) oranı olarak hesaplanmıştır. Vücut kitle indeksi 85- 95 persentil (p) arası olan hastalar fazla kilolu, > 95 p olan hastalar ise obez kabul edilerek çalışmadan çıkarılmıştır.

Hastaların kan basınçları ve kalp hızları 15 dakikalık dinlenme sonrası, hastanın yaşına uygun cuff ile, sağ brakiyel arter üzerinden, sistolik (Ps) ve diyastolik (Pd) olarak ölçülmüştür. Nabız basınçları sistolik - diyastolik kan basıncı farkı üzerinden hesaplanmıştır ($P = Ps - Pd$).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda, hastalığın ciddiyetini belirlemek ve takibini değerlendirilmek üzere SCORAD hesaplanmıştır.

Hem hasta hem de kontrol grubunda yaşadığı evde sigara içilip içilmemesine göre pasif sigara maruziyeti sorgulanmış ve buna göre de gruplandırılmıştır.

Tüm hastalarda kan serumunda total Ig E düzeylerine bakılmıştır. Hastaların yaş gruplarına göre hastanemiz laboratuvarının cut off değerleri baz alınarak normal veya yüksek olarak saptanmıştır. Bu cut off değerleri şöyledir: Yenidoğan (0-30 gün) 1.5 IU/ml, 1 yaşa kadar 15 IU/ml, 1-5 yaş arası çocuklar 60 IU/ml, 6-9 yaş arası çocuklar 90 IU/ml, 10-15 yaş 200 IU/ml, 15 yaş ve üstü 100 IU/ml.

Tüm AD'li hastalara klinikle ilişkili besin ve/veya inhalen alerjen duyarlılığını tespit edilmesi amacıyla deri prick testi (DPT) yapılmıştır. Kliniğimizde kullanılan beş besin DPT alerjeni (inek sütü, yumurta beyazı, yumurta sarısı, kuruyemiş, mercimek ve inhalen alerjen DPT paneli son Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) raporunda önerilen alerjenlerden ülkemizdeki çalışmalarda sık olarak saptanmış dokuz inhalen alerjeni (Dermatofagoides farinae (DF), Dermatofagoides pteronyssinus (DP), kedi epiteli, köpek epiteli, çimen polen karışımı, yabancı ot polen karışımı, ağaç polen karışımı, çavdar poleni, hamam böceği) kapsamaktadır. Bu test uygulamalarında Allergopharma (Almanya) firmasına ait inhalen alerjen, pozitif ve negatif kontrol solüsyonları kullanılmıştır. Tüm DPT'ler Çocuk

Alerji Bilim Dalı test odasında deneyimli klinik hemşiremiz tarafından delme yöntemiyle lanset kullanılarak uygulanmıştır. Uygulamadan 15 dakika sonra her alerjen yanıtı EAACI kriterlerine uygun olarak endürasyon çaplarına göre değerlendirilmiş ve 3x3 mm üzerindeki endürasyon pozitif olarak kabul edilmiştir. Endürasyon saptanmayan, delme sırasında kanaması olan, negatif kontrol endürasyon çapı ≥ 3 mm gelişen veya alerjen ile negatif kontrol endürasyon çapları arasında < 3 mm olan DPT sonuçları değerlendirmeye alınmamıştır. Öykü ve fizik muayenesinde tip 1 alerjik besin ve/veya inhalen alerjisi bulgusu olan hastalar ayrıca spesifik Ig E düzeylerine de bakılarak AD tanısı desteklenmiştir. Çalışma grubumuza dahil edilen hastalar pozitif DPT ve/veya spesifik IgE sonuçlarına göre atopik veya non-atopik olarak sınıflandırılmıştır. Atopi saptanan egzemalı hastalar sahip oldukları besin ve/veya inhalen alerjen duyarlanma sayısı ve tipine göre de gruplandırılmıştır.

Hastalardan ayrıntılı beslenme öyküsü alınarak AD alevlenmesinde sorumlu olabileceği saptanan besin maddelerinin gereksiz eliminasyon diyetinden kaçınılması sağlanmıştır. Ardından şüpheli alerjen gıda ürünlerinin (inek sütü, yumurta beyazı, kuruyemiş, mercimek) 3 hafta eliminasyonu sonrasında, herhangi bir sistemik ve topikal kortikosteroid kullanmaksızın besin yükleme testleri yapılmıştır. Testler çocuk alerji yataklı servisimizde deneyimli ekibimiz tarafından acil müdahale için gerekli ekipmanların hasta başında test öncesinde hazır bulundurulmasıyla gerçekleşmiştir. Besin yükleme testlerinde reaksiyon gelişen hastalar besin alerjisi olarak değerlendirilmiştir.

Hastalar eşlik eden diğer atopik hastalıklar açısından değerlendirilmiştir. Solunum yolu semptomları ile başvuran, klinik bulgular ve/veya geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyon varlığı saptanan hastalara astım tanısı konulmuştur. Hapşırma, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, postnazal drenaj, göz, burun ve damak kaşınması paroksizmaları olan hastalar alerjik riniokonjonktivit olarak değerlendirilmiştir. Şüpheli gıda, ilaç maruziyeti veya böcek sokmasından sonra hayatı tehdit edici çoklu sistem tutulumu tarifleyen hastalar anafilaksi vakaları olarak değerlendirilmiştir. Hasta grubu astım, alerjik rinokonjonktivit, besin alerjisi ve anafilaksi gibi diğer atopik hastalıklar eşlik edip etmemesine göre sınıflara ayrılmıştır.

Hastaların birinci derece yakınlarında (annede ve babada) doktor tanımlı AD, astım, alerjik rinokonjonktivit, besin alerjisi sorgulanmıştır. Doktor tanımlı atopik hastalığı olan hastalarda ailede atopi varlığı kaydedilmiştir.

Atopik dermatit izleminde ve semptomların şiddetini iyileştirmede ve azaltmada etkili olan vitamin D ve B12 düzeyleri hastalarımızda değerlendirilmiş olup (154-156), eksikliğinde replasman tedavileri düzenlenmiştir.

Hem çalışmaya dahil edilen AD'li hastaların hem de kontrol grubundaki tüm çocukların EKG, Konvansiyonel EKO ve TDI değerlendirmeleri aynı çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından tek kör olarak yapılmıştır. Çocuk kardiyoloji uzmanı hastaların klinik bilgilerinden, atopi/non-atopi durumundan ve tetkiklerinden haberdar edilmemiştir. Hasta ve kontrol grubu, rutin iki boyutlu (2D) ekokardiyografiye ilave olarak doku Doppler görüntüleme yöntemiyle incelenmiştir.

Hasta grubu ve kontrol grubundaki tüm hastaların incelemelerinde apikal dört boşluk görüntüde Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE) değerlendirmek için, triküspit anulus-lateral serbest duvar ile birleştiği noktadan M-mod trase elde edilmiştir. Triküspit kapak ve mitral kapak uçlarına pulse wave (PW) dopplerin örnekleme volümü yerleştirilerek elde edilen doppler trasesinden ise erken hızlı doluş dalga (E) hızı hesaplanmıştır. Sol ventrikül doku doppler görüntüsünü almak için, apikal dört boşluk görüntüde, PW örnekleme volümü mitral lateral lifetine komşu sol ventrikül serbest duvar bileşkesine yerleştirilmiştir. Rutin olarak kullandığımız ekokardiyografi cihazı (Epiq 7 c Matrix Philips Echocardiography Systems, Eindhoven, The Netherlands) ve prob olarak S 5-1 kullanılmıştır. Alet ayarları kazanç, filtre ayarı en düşük konumda, kompres ve rejekt ayarı en yüksek düzeyde, hız ayarı genellikle -30 ve +30 cm/sn arasında tutulacak şekilde ve örnekleme volüm genişliği 5 mm olacak şekilde ayarlanmıştır. Yaptığımız çalışmada sistol ve diyastol periyodları dikkate alınarak, verilerin inspiryum ve ekspiryumdan etkilenmemesi için apne periyodunda ölçüm gerçekleştirilmiştir (157). Bu şekilde elde edilen Doppler trasesinde erken diyastolik anülüs velosite (E'), geç diyastolik anülüs velosite (A') ve sistolik ejeksiyon sırasında oluşan mitral anülüs velosite (S') ölçülmüştür. S' süresi ejeksiyon zamanı (ET), S'

dalgasının bitiminden E' dalgasının başlangıcına kadar olan süre izovolümetrik relaksasyon zamanı (IRT), A' dalgasının bitiminden S' dalgasının başlangıcına kadar geçen süre izovolümetrik kontraksiyon zamanı (ICT) olarak kaydedilmiştir. Doku Doppler inceleme ile elde edilen verilerden miyokardiyal performans indeksi (MPI-TEI indeksi) hesaplanmıştır.

Karotis intima media kalınlığının değerlendirilmesi ve karotis tabakalarının tespiti için subklinik vasküler hastalık görüntüleme protokolü, Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin standart protokolüne göre yapılmıştır (158). Hastalara bifürkasyon seviyesinin 1 cm proksimalinden karotid arter M mod ekokardiyografi ölçümleri yapılmış, en geniş sistolik ve diyastolik arter kalınlığı kaydedilmiştir. Karotid arterden yapılan ölçümler ile “distensibilite, stiffness ve strain” hesaplanmıştır. Hesaplamalarda kullanılan yöntemler aşağıda sıralanmıştır;

Distensibilite (cm². dyn-1) = 2 × (sistolik arter kalınlığı – diyastolik arter kalınlığı) / (diyastolik arter kalınlığı × nabız basıncı)

Strain = (sistolik kalınlık - diyastolik kalınlık) / diyastolik kalınlık

Stiffness (mm Hg) = (sistolik kan basıncı / diyastolik kan basıncı) / strain

MPI-TEI İndeksi = (IRT + ICT / ET)

Tüm ekokardiyografik ölçümler üç kalp siklusunda yapılmış ve ortalama veriler kaydedilmiştir. Ayrıca hastalar dinlenme halinde iken (25mm/sn hız ve 10mm/mV genlikte) elektrokardiyografileri (EKG) çekilmiş, rutin ritim değerlendirmesi yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın tüm istatistiksel analizleri SPSS 24 (Statistical Package for Social Science, version 24) kullanılarak yapılmıştır. Hastalardan ayrıntılı anamnez alındıktan sonra; yaş, cinsiyet, demografik verileri, doğum öyküleri, öz ve soy geçmiş bilgileri, AD semptom başlama yaşı, hastalık süresi, varsa eşlik eden atopik hastalıkları (alerjik rinit, astım, besin alerjisi, anafilaksi), ailede atopi varlığı kaydedilmiştir. Ayrıca atopi durumları, tipi ve türü, fizik muayene bulguları, EKO ve TDI parametreleri, EKG bulguları SPSS paket programına kaydedilmiştir.

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildiğinde tüm dağılımların ($p < 0.05$) normal dağılıma uymadığı tespit edildiğinden analizlerde non-parametrik testler uygulanmıştır. Sayısal verilerin kategori bazlı değerlendirmesinde, Mann Whitney U kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizi ise Ki-Kare bağımsızlık testi ile gerçekleştirilmiştir. Sadece hasta grupta yapılan kategorik değerlendirmeler için ise ki-kare uygunluk testi kullanılmıştır. Kardiyak parametrelerle diğer parametrelerin karşılaştırılması pearson ve spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirilmiştir. Değişkenlerin karşılaştırmasında sonuçlar %95 güven düzeyinde ele alınarak $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hasta grupta yaş dolayısıyla ortaya çıkan farklılıklardan arındırılması amacıyla kovaryans analizi uygulanmıştır. Subklinik ateroskleroz ve diğer kardiyak parametrelerin kardiyak disfonksiyonda kullanılabilirliğini saptamak için ROC (Receiver operating characteristic) analizi yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya hasta grubunu oluşturan 59 AD'li çocuk ile kontrol grubunu oluşturan 53 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubundaki çocuklara ait demografik ve klinik özellikler Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, kalp tepe atımı (KTA), nabız basıncı, pasif sigara maruziyeti, açlık serum glukozu, lipid düzeyleri ve CRP düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (her bir değişken için $p>0,05$). Hasta grubunda kontrol grubuna göre kan eozinofil yüzde ve sayısı, sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleri yüksek, vitamin D ve vitamin B12 düzeyleri ise anlamlı oranda düşük saptanmıştır (her bir değişken için $p<0,01$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hasta ve kontrol grubuna ait demografik, klinik özellikler ve laboratuvar sonuçları.

Parametreler	Hasta Grubu (n=59)	Kontrol Grubu (n=53)	p
Yaş (ay)	65,5 ± 55,6 ^a	81,5 ± 56,1 ^a	0,133
Cinsiyet n (%)			0,93
Kız	24 (40,7) ^b	22 (41,5) ^b	
Erkek	35 (59,3) ^b	31 (58,5) ^b	
Vücut Ağırlığı (kg)	22,51 ± 15,14 ^b	26,52 ± 15,61 ^b	0,151
Boy (cm)	108,17 ± 32,32 ^b	117,48 ± 32,07 ^b	0,147
VKİ (kg/m ²)	17,17 ± 2,36 ^b	17,29 ± 1,99 ^b	0,658
KTA (dk)	95 ± 13,24 ^b	80 ± 22,75 ^b	0,091
SKB (mmHg)	90 ± 4,4 ^b	85 ± 7,32 ^b	0,006**
DKB (mmHg)	60 ± 6,27 ^b	55 ± 5,87 ^b	0,032*
Nabız Basıncı (mmHg)	30 ± 5,1 ^b	30 ± 4,32 ^b	0,436
Pasif Sigara Maruziyeti n (%)	13 (22) ^a	12 (22,6) ^a	0,939

Tablo 4.1'in devamı

Parametreler	Hasta Grubu (n=59)	Kontrol Grubu (n=53)	p
Laboratuvar Bulguları			
Kan eozinofili yüzdesi (%)	6,46 ± 5,60 ^b	1,73 ± ,92 ^b	0,001**
Kan eozinofil sayısı (hücre/mcL)	647,63 ± 601,69 ^b	184,15 ± 126,04 ^b	0,001**
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	85,18 ± 8,19 ^b	83,20 ± 8,88 ^b	0,427
Total Kolesterol Düzeyi (mg/dL)	141,17 ± 15,78 ^b	140,68 ± 22,16 ^b	0,668
HDL Düzeyi (mg/dL)	50,22 ± 9,08 ^b	53,00 ± 7,70 ^b	0,100
LDL Düzeyi (mg/dL)	77,09 ± 14,79 ^b	79,12 ± 15,50 ^b	0,684
Trigliserid Düzeyi (mg/dL)	73,38 ± 33,47 ^b	81,00 ± 18,78 ^b	0,085
CRP (mg/dL)	0,20 ± ,02 ^b	0,20 ± ,00 ^b	0,390
Vitamin D (ng/mL)	23,15 ± 11,88 ^b	37,59 ± 8,10 ^b	0,001**
Vitamin B12 (pg/ml)	385,68 ± 220,13 ^a	495,80 ± 109,77 ^a	0,008**

a: Ortalama±SS, b: Ortanca±SS, VKI: Vücut Kitle İndeksi, KTA: Kalp Tepe Atımı, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, Crp: C reaktif protein, *p<0.05, **p<0.01

Hasta gruba ait klinik özellikler Tablo 4.2.'de gösterilmiştir. Hasta grubunda AD kliniğinin başlama yaşı ortalanca altı ay, hastalık süresi ortalanca 36 ay bulunmuştur. Hastaların %36'sına diğer atopik hastalıklar kliniğe eşlik etmektedir. Bunların %28'inde astım, %36'sinde alerjik rinokonjonktivit, %8'inde anafilaksi, %20'sinde besin alerjisi kliniği mevcuttur ve %24'ünde birden fazla atopik hastalık kliniği eşlik etmektedir. Hastaların %53'ünün ailesinde atopik hastalık öyküsü mevcuttur.

Atopik dermatili hastaların %62,7'sinde atopi ("en az bir alerjene karşı duyarlanma") saptanmıştır. Bunların %62'sinde inhalen alerjen, %27'sinde besin alerjen ve %11'inde ise hem besin hem inhalen alerjen duyarlılığı mevcuttur (Şekil 4.1). İnhalen ve besin alerjen atopisi olanlarda sırasıyla en sık ev tozu akarı (%95) ve yumurta akı (%72) duyarlılığı saptanmıştır (Şekil 4.2 ve 4.3). Besin alerjen atopisi olanların yarısında inek sütü ve yumurta akı duyarlılığı birlikte bulunmuştur. Bunu sırasıyla %22 sadece yumurta beyazı, %14 sadece inek sütü, %7 mercimek ve %7 kuruyemiş alerjenleri izlemektedir (Şekil 8).

Hasta grubunda atopik ve atopik olmayan (non-atopik) hastaların demografik ve klinik özelliklere ait karşılaştırma sonuçları Tablo 4.3. verilmiştir. Atopik grupta non-atopiklere göre anlamlı düzeyde hastalık süresinin uzun ve çalışma anı yaşının daha büyük olduğu belirlenmiştir

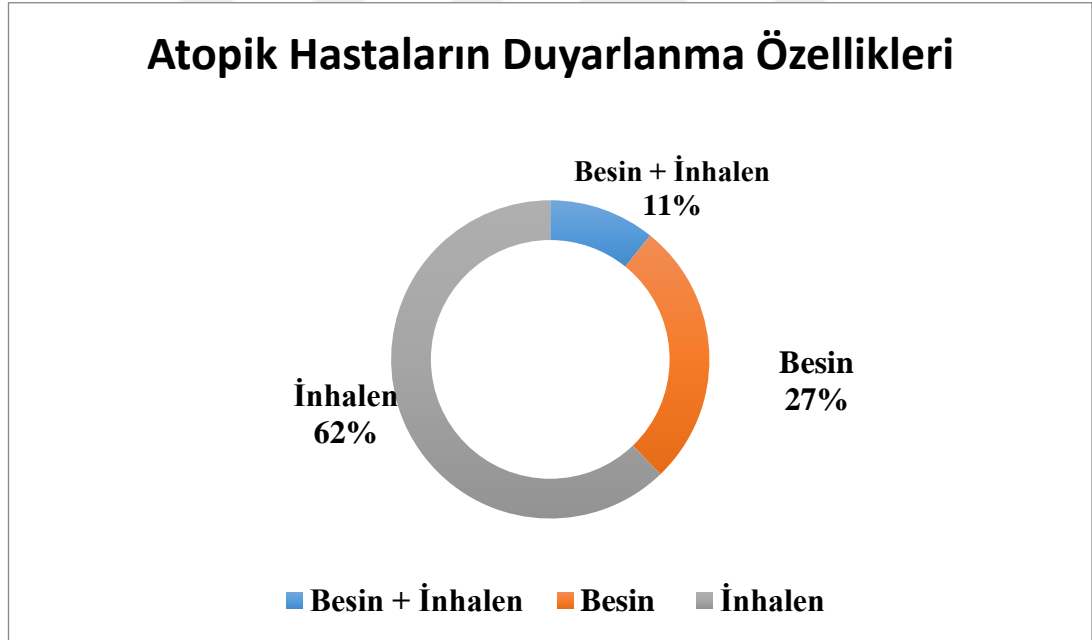
Bulgular

(sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,05$). Eşlik eden diğer atopik hastalık sıklığı, hastalık şiddeti, kan eozinofil yüzdesi ve serum total IgE düzeyleri atopik grupta anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,05$ ve $p<0,01$).

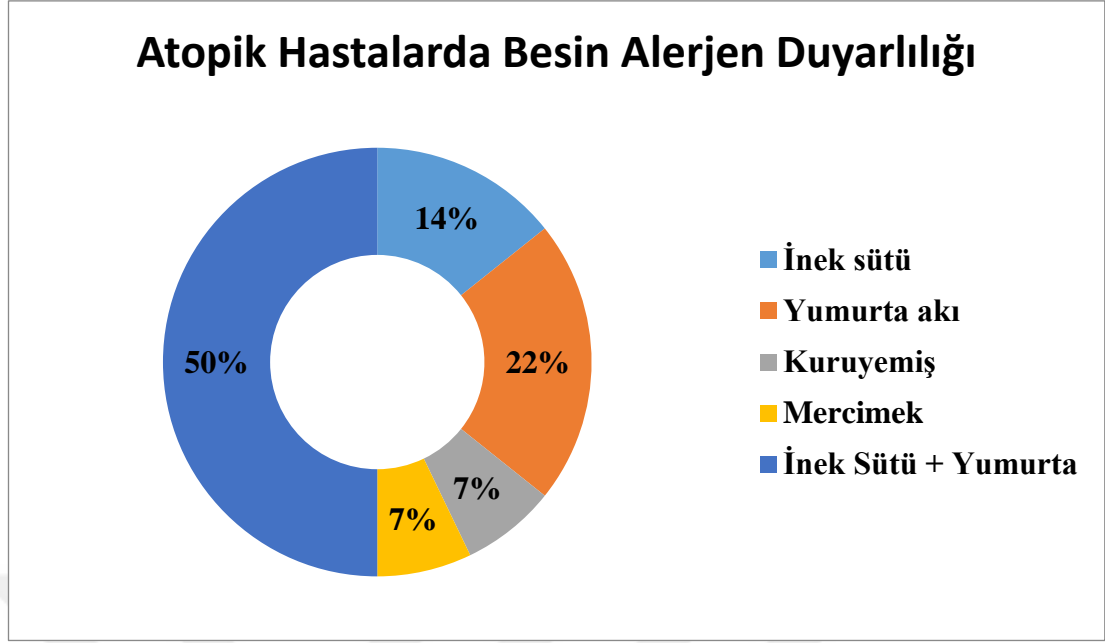
Tablo 4.2: Atopik dermatitli hastaların klinik özellikleri.

Parametreler	Hasta Grubu
Semptom başlama yaşı (ay)	6 ± 38,21
Hastalık süresi (ay)	36 ± 41,71
Eşlik eden atopik hastalıklar n(%)	36 (61)
Astım	17 (%28)
Alerjik Rinokonjonktivit	21 (%36)
Besin Alerjisi	12 (%20)
Anafilaksi	5 (%8)
Ailede atopi hastalık varlığı n (%)	31 (53)
Atopi varlığı n (%)	37 (62,7)

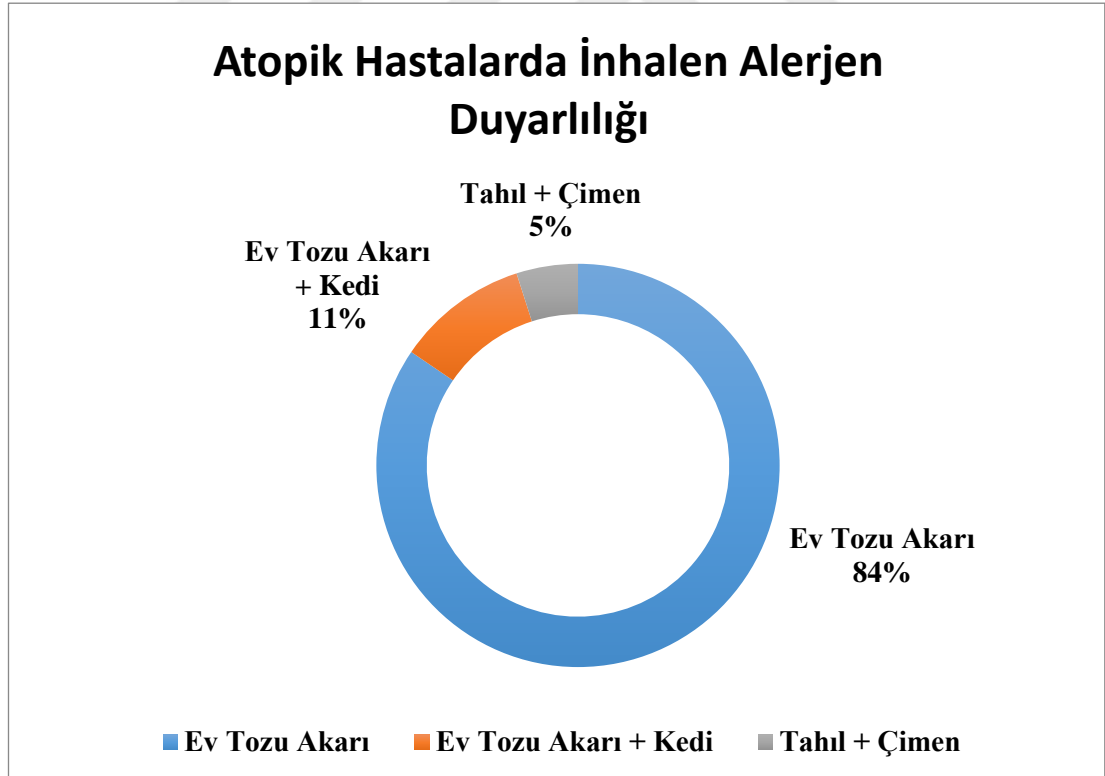
Ortanca±SS



Şekil 4.1: Atopik hastaların duyarlanma özellikleri ve dağılımı.



Şekil 4.2: Atopik hastalarda besin alerjen duyarlılığının dağılımı.



Şekil 4.3: Atopik hastalarda inhale alerjen duyarlılığının dağılımı.

Tablo 4.3: Atopik dermatitli hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar sonuçları.

Parametreler	Atopik n=(%) 37(62,7)	Nonatopik n=(%) 22(37,3)	P
Semptom başlama yaşı (ay)	25± 41,21 ^a	17,96 ± 33,01 ^a	0,498
Çalışma yaşı (ay)	76,97 ± 55,66 ^b	46,23 ± 51,16 ^b	0,039*
Hastalık süresi (ay)	42 ±41,98 ^b	7,5 ±37,61 ^b	0,005**
Cinsiyet			0,106
Kız (%)	18 (48,6) ^b	6 (27,3) ^b	
Erkek (%)	19 (51,4) ^b	16 (72,7) ^b	
Pasif Sigara Maruziyeti (%)	11 (29,7) ^a	2 (9,1) ^a	0,064
Eşlik Eden Atopik Hastalık (%)	33 (89,2) ^b	3 (13,6) ^b	0,000**
SCORAD	25,54 ± 12,12 ^b	17,14 ± 7,81 ^b	0,002**
Laboratuvar Bulguları			
Kan eozinofili yüzdesi (%)	5,8 ± 6,50 ^b	3,7 ± 2,67 ^b	0,031*
Kan eozinofil sayısı (hücre/mcL)	743,78 ± 667,45 ^b	485,91 ± 438,77 ^b	0,112
Total Ig E Düzeyi (IU/mL)	173 ± 1173,82 ^b	11,5 ±31,97 ^b	0,001**
HDL Düzeyi (mg/dL)	50,34 ± 8,99 ^b	49,92 ± 9,68 ^b	0,890
LDL Düzeyi (mg/dL)	78,06 ± 13,82 ^b	74,69 ± 17,29 ^b	0,495
Kolesterol Düzeyi (mg/dL)	141,16 ± 15,56 ^b	141,21 ± 16,95 ^b	0,991
Trigliserid Düzeyi (mg/dL)	73,66 ± 32,85 ^b	72,69 ± 36,33 ^b	0,931
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	85,52 ± 8,58 ^b	84,61 ± 7,66 ^b	0,713
Crp (mg/dL)	0,2 ± ,02 ^b	0,2 ± ,00 ^b	0,493
Vitamin D (ng/mL)	22,57 ± 13,34 ^b	24,40 ± 8,19 ^b	0,616
Vitamin B12 (pg/ml)	348 ± 172,23 ^a	460,18 ± 285,30 ^a	0,088

^a: Ortalama±SS, ^b: Ortanca±SS, SCORAD: Atopik dermatit ağırlık ölçeği, Crp: C reaktif protein, Ig: İmmünglobulin, VKI: Vücut Kitle İndeksi, KTA: Kalp Tepe Atımı, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein * p<0.05, **p<0.01

Hasta ve kontrol gruplarındaki subklinik ateroskleroz parametre sonuçları Tablo 4.4.'te gösterilmiştir. Hasta grubunda kontrol grubuna göre karotid arter intimal kalınlığında (CIMT) anlamlı düzeyde artış; distensibilite ve strain düzeylerinde azalma saptanmıştır (tüm parametreler için p<0.01). Aynı zamanda her iki grupta karotid arter stifness benzer bulunmuştur (p>0,05).

Tablo 4.4: Hasta ve kontrol gruplarında subklinik ateroskleroz parametrelerinin karşılaştırılması.

Radyolojik Ölçümler	Hasta Grubu (n=59)	Kontrol Grubu (n=53)	P
K.A. İntimal kalınlık (mm)	1,60 ± 0,35	1,30 ± 0,50	0,001**
K.A. Distensibilite (cm ² .dyn-1)	0,006 ± 0,009	0,01 ± 0,008	0,001**
K.A. Stifness (mmHg)	10,16 ± 21,75	8,99 ± 12,66	0,570
K.A. Strain	0,10 ± 0,14	0,19 ± 0,14	0,001**

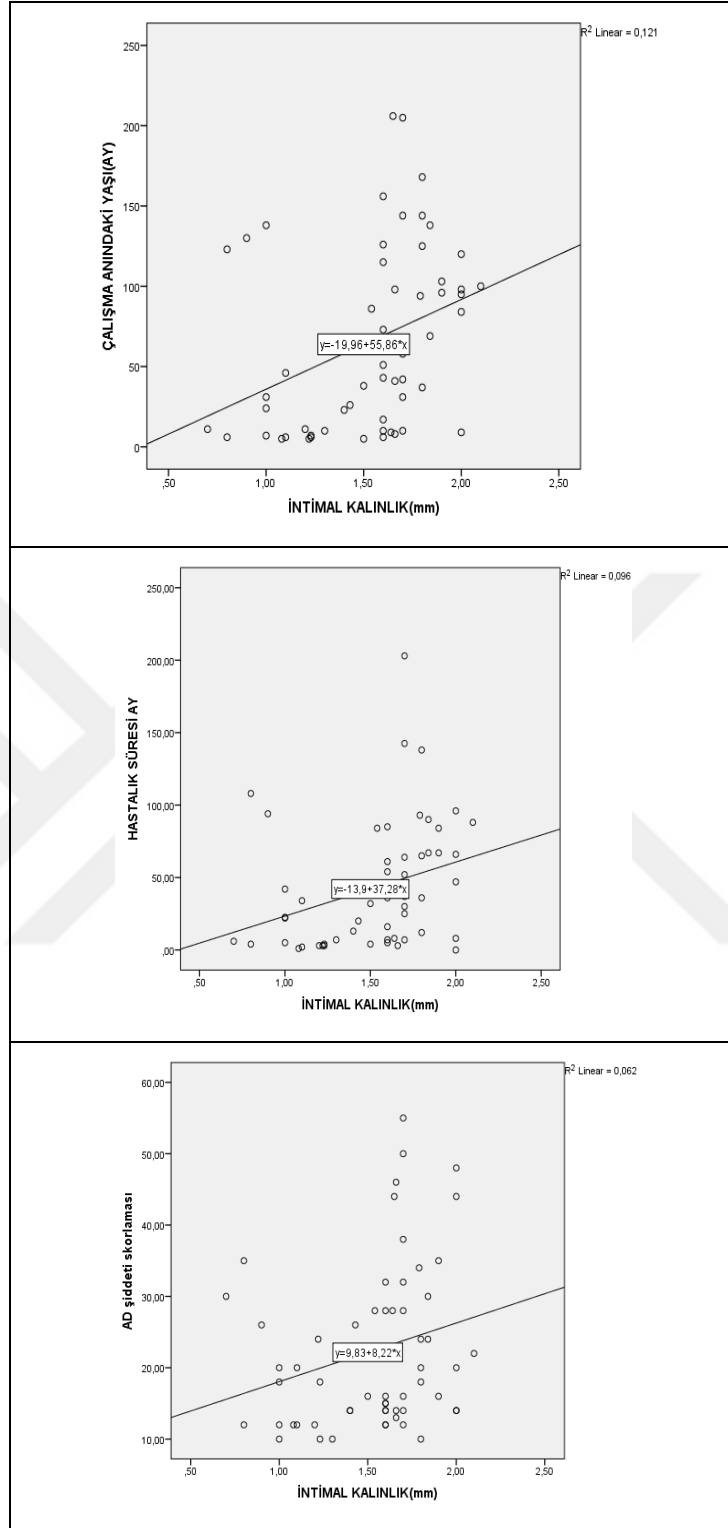
Ortanca±SS, *p<0.05, **p<0.01, K.A: Karotid Arter

Hasta grubunda subklinik ateroskleroz belirteçleri ile diğer klinik ve laboratuvar özellikler (semptom başlama yaşı, çalışma yaşı, hastalık süresi, SCORAD, kan eozinofil sayısı ve yüzdesi, serum total IgE, lipid paneli, vitamin D ve B12 düzeyleri) arasındaki korelasyon analiz sonuçları Tablo 4.5'te gösterilmiştir. Hastalık süresi, çalışma yaşı, SCORAD ile CIMT arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla p<0,01, p<0,01 ve p<0,05) (Şekil 4.4). Semptom başlama yaşı, kan eozinofil yüzdesi ve sayısı, lipid düzeyleri (Total kolesterol, HDL, LDL, Trigliserid), serum total IgE, vitamin B12 ve D düzeyleri ile subklinik ateroskleroz belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (tüm korelasyonlar için p>0,05).

Tablo 4.5: Hasta grupta subklinik ateroskleroz parametrelerinin korelasyon analizi.

Parametreler	CIMT	Distensibilite	Strain	Stifness
Semptom başlama yaşı (ay)	0,168	-0,056	-0,063	0,014
Çalışma yaşı (ay)	0,436**	-0,219	-0,230	0,107
Hastalık süresi (ay)	0,419**	-0,052	-0,034	0,175
SCORAD	0,303*	0,039	0,022	-0,071
Laboratuvar Bulguları				
Kan eozinofili yüzdesi (%)	-0,007	0,069	0,072	-0,098
Kan eozinofil sayısı (hücre/mcL)	-0,020	0,061	0,069	-0,112
Total Ig E Düzeyi (IU/mL)	0,204	-0,012	-0,024	-0,079
HDL Düzeyi (mg/dL)	-0,047	-0,175	-0,124	0,021
LDL Düzeyi (mg/dL)	0,232	-0,109	-0,032	0,188
Kolesterol Düzeyi (mg/dL)	0,202	0,010	0,064	0,218
Trigliserid Düzeyi (mg/dL)	-0,195	0,248	0,219	-0,031
Vitamin D (ng/mL)	-0,190	0,046	0,053	-0,014
Vitamin B12 (pg/ml)	0,163	-0,044	-0,062	0,218

CIMT: Karotid arter intima media kalınlığı, SCORAD: Atopik dermatit ağırlık ölçeği, * p<0.05, **p<0.01



Şekil 4.4: Karotis intima media kalınlığına ait korelasyon eğrileri.

Hasta ve kontrol grubunda konvansiyonel ekokardiyografik yöntemle ölçülen kardiyak fonksiyonlara ait sonuçlar Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Hasta grubunda bu ölçüm parametrelerinden TAPSE, LVIDD, IVSD kontrol

grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (tüm parametreler için $p < 0.01$). Diğer konvansiyonel EKO parametreleri iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir (tüm değişkenler için $p > 0.05$).

Tablo 4.6: Konvansiyonel EKO ile Kardiyak fonksiyon parametrelerinin karşılaştırması.

Parametreler	Hasta Grubu (n=59)	Kontrol Grubu (n=53)	P
Sağ Ventrikül Fonksiyonu			
TAPSE (mm)	18,0 ± 1,95 ^b	21,0 ± 1,91 ^b	0,001**
Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlar			
KF (%)	38,0 ± 3,48 ^a	38,0 ± 4,08 ^a	0,373
EF (%)	70,47 ± 4,46 ^b	70,04 ± 4,26 ^b	0,598
Ventrikül Geometrisi			
LVIDD (mm)	30,07 ± 8,57 ^a	34,51 ± 8,46 ^a	0,007**
IVSD (mm)	5,1 ± 1,26 ^b	6,4 ± 1,5 ^b	0,001**

^a: Ortalama±SS, ^b: Ortanca±SS, * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$, TAPSE: triküspit anüler düzlem sistolik hareketi, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, KF: Kısılma Fraksiyonu, LVIDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, IVSD: İnterventiküler septum kalınlığı

Hasta ve kontrol grubunda doku doppler ekokardiyografi (TDI) değerlendirme sonuçları Tablo 4.7.'de gösterilmiştir. Bu parametrelerden Mitral E/E', IRT (ms), ICT (ms), LVMPI hasta grubunda anlamlı oranda yüksek, ET hasta grubunda anlamlı oranda düşük bulunmuştur ($p < 0.01$).

Tablo 4.7: Doku Doppler (TDI) ile kardiyak fonksiyon parametrelerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Hasta Grubu (n=59)	Kontrol Grubu (n=53)	P
Mitral E/E'	7,1 ± 2,4	6,9 ± 3,1	0,049*
IRT (ms)	74,0 ± 11,3	35,0 ± 8,15	0,000**
ICT (ms)	60,0 ± 14,25	37,0 ± 8,82	0,001**
ET (ms)	151,0 ± 23,49	200,0 ± 29,02	0,001**
LVMPI	74,4 ± 11,4	35,16 ± 8,15	0,001**

Ortanca ± SS, * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$, ICT: İzovolümetrik kontraksiyon, IRT: İzovolümetrik Relaksasyon (kalp hızına göre düzeltilmiş) zamanı, Mitral E/E': Erken hızlı doluş dalga hızı / mitral erken diyastolik anüler pik velositesi, ET: Ejeksiyon Zamanı, LVMPI: Sol Ventrikül Miyokard Performans İndeksi

Hasta grubunda hem konvansiyonel hem de TDI ile ölçülen kardiyak fonksiyon parametreleri ile diğer klinik ve laboratuvar özellikler (çalışma yaşı, semptom başlama yaşı, hastalık süresi, SCORAD, kan eozinofil sayısı ve

yüzdesi, lipid düzeyleri, serum total IgE, vitamin D ve B12 düzeyleri) arasındaki korelasyon analiz sonuçları Tablo 4.8. ve 4.9.'da gösterilmiştir. Semptom başlama yaşı ile LVIDD, IVSD, ICT, ET arasında anlamlı pozitif ve Mitral E/E' velositesi ile anlamlı negatif korelasyon ilişkisi saptanmıştır (her değişken için sırasıyla $p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.01$) (Şekil 4.5) Çalışma anı yaş ile TAPSE, LVIDD, IVSD ICT, ET, LVMPI arasında anlamlı pozitif korelasyon ilişkisi ve Mitral E/E' velositesi arasında anlamlı negatif korelasyon ilişkisi (LVMPI için $p < 0.05$, diğer tüm değişkenler için $p < 0.01$) saptanmıştır (Şekil 4.6). Hastalık süresi ile TAPSE, LVIDD, IVSD, ICT, ET arasında anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmıştır (tüm değişkenleri için $p < 0.01$) (Şekil 4.7). Total Ig E seviyesi ile TAPSE, LVIDD, IVSD, ICT arasında anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmıştır (değişkenler için sırasıyla $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.01$) (Şekil 4.8). SCORAD, kan eozinofili, serum lipid düzeyleri (TGS, HDL, LDL ve Total kolesterol), vitamin D ve B12 düzeyleri ile kardiyak fonksiyon parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (tüm değişkenler için $p > 0.05$).

Tablo 4.8: Hasta grupta konvansiyonel EKO ile ölçülen kardiyak fonksiyon parametrelerinin korelasyon analizi.

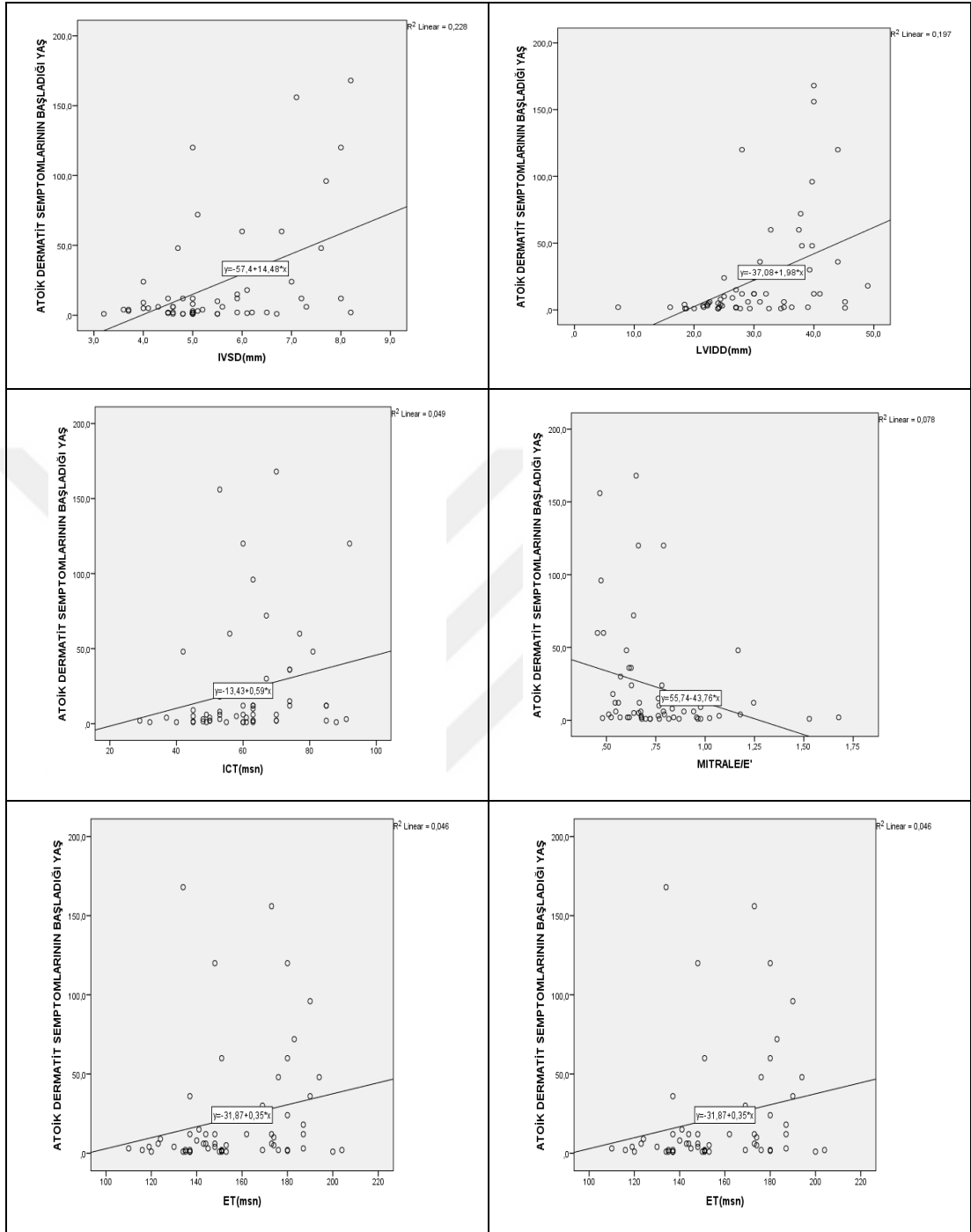
Parametreler	TAPSE	LVIDD	IVSD	KF	EF
Semptom başlama yaşı (ay)	0,155	0,546**	0,371**	0,012	-0,119
Çalışma yaşı (ay)	0,242**	0,871**	0,639**	0,102	0,096
Hastalık Süresi (ay)	0,460**	0,752**	0,508**	-0,003	-0,233
SCORAD	0,091	0,177	0,15	0,207	0,182
Labotatuvar Bulguları					
Kan eozinofili yüzdesi (%)	0,242	0,062	0,077	-0,142	-0,156
Kan eozinofil sayısı (hücre/mcL)	0,162	-0,086	0,045	-0,136	-0,102
Total Ig E Düzeyi (IU/mL)	0,262*	0,444**	0,458**	-0,092	-0,191
HDL Düzeyi (mg/dL)	0,183	0,259	0,126	0,065	-0,006
LDL Düzeyi (mg/dL)	0,003	0,173	-0,220	0,089	0,097
Kolesterol Düzeyi (mg/dL)	-0,059	0,155	-0,147	-0,041	-0,089
Trigliserid Düzeyi (mg/dL)	-0,103	-0,142	-0,197	-0,213	-0,246
Vitamin D (ng/mL)	-0,109	-0,504	-0,216	-0,120	0,026
Vitamin B12 (pg/ml)	-0,168	-0,079	0,049	-0,010	-0,157

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, TAPSE: Triküs pit anüler düzlem sistolik hareketi, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, KF: Kısılma Fraksiyonu, LVIDD: Sol ventrikül diyastol sonu çap, IVSD: İnterventriküler septum kalınlığı, SCORAD: Atopik dermatit ağırlık ölçeği, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

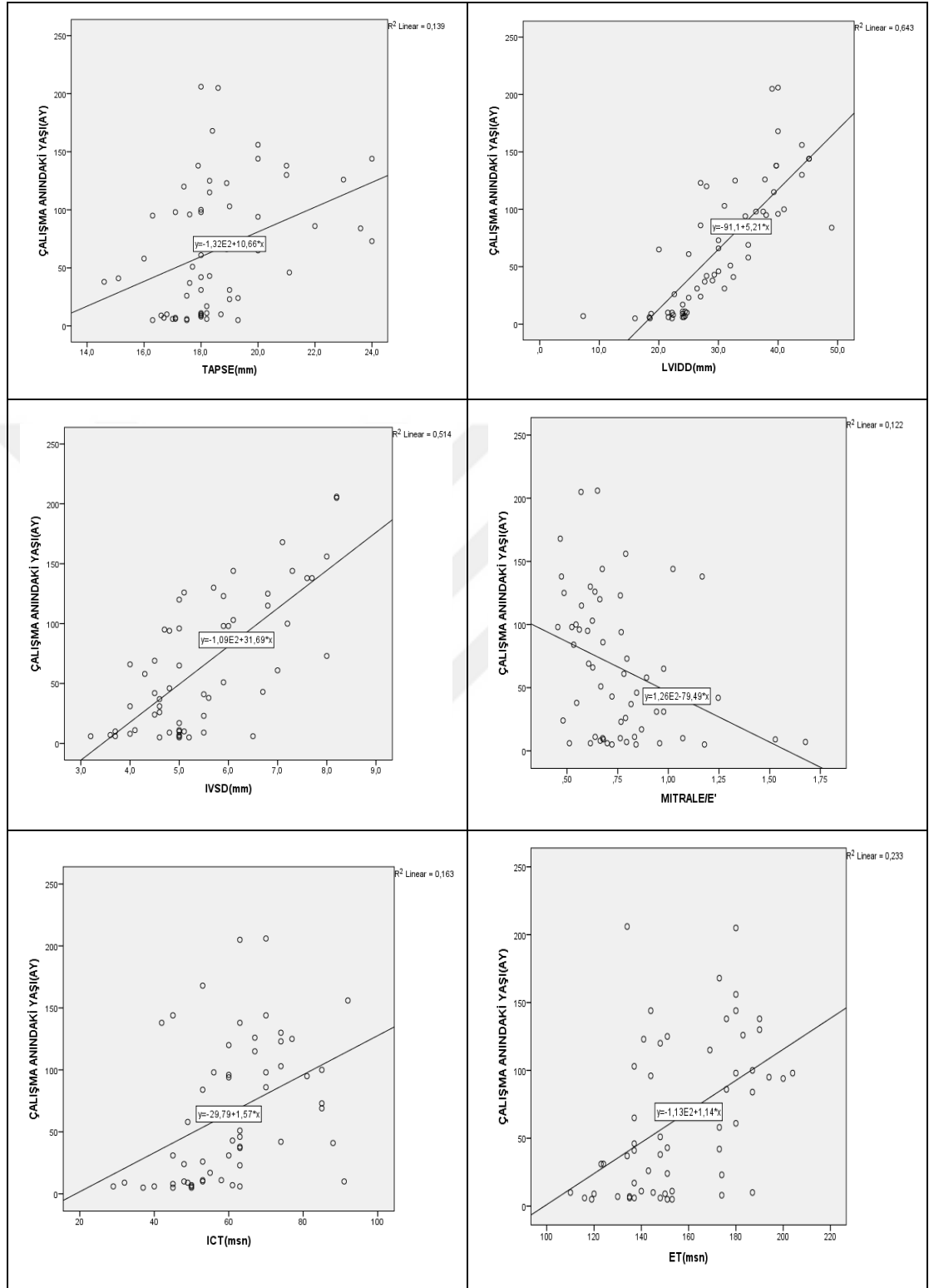
Tablo 4.9: Hasta grupta doku doppler ekokardiyografi ile ölçülen kardiyak fonksiyon parametrelerinin korelasyon analizi.

Parametreler	Mitral E/E'	IRT	ICT	ET	LVMPI
Semptom başlama yaşı (ay)	-0,372**	0,121	0,339**	0,306*	0,148
Çalışma yaşı (ay)	-0,384**	0,247	0,513**	0,499**	0,267*
Hastalık Süresi (ay)	-0,252	0,173	0,493**	0,481**	0,193
SCORAD	0,171	-0,117	0,129	0,046	-0,096
Laboratuvar Bulguları					
Kan eozinofili yüzdesi (%)	0,025	0,054	0,083	-0,009	0,065
Kan eozinofil sayısı (hücre/mcL)	0,107	0,041	-0,010	-0,120	0,048
Total Ig E Düzeyi (IU/mL)	-0,118	0,136	0,478**	0,156	0,168
HDL Düzeyi (mg/dL)	0,032	0,192	0,323	0,462	0,187
LDL Düzeyi (mg/dL)	0,067	0,166	0,023	0,056	0,148
Kolesterol Düzeyi (mg/dL)	-0,262	0,266	0,052	0,189	0,256
Trigliserid Düzeyi (mg/dL)	-0,184	-0,085	-0,078	-0,088	-0,087
Vitamin D (ng/mL)	0,243	0,215	-0,307	-0,194	0,185
Vitamin B12 (pg/ml)	-0,065	0,042	0,219	0,131	-0,091

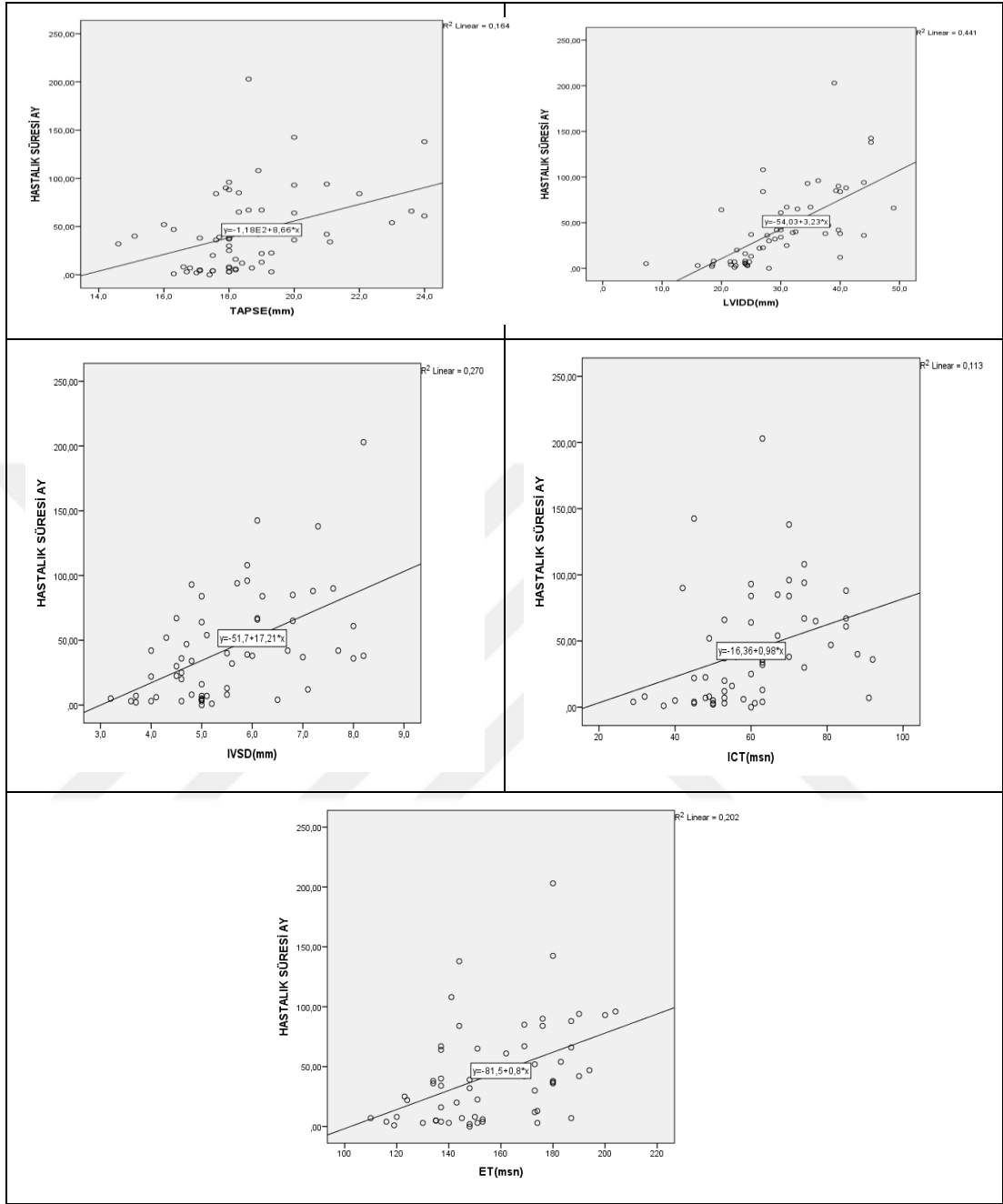
** p<0.01, *p<0.05, ICT: İzovolümetrik kontraksiyon, IRT: İzovolümetrik Relaksasyon (kalp hızına göre düzeltilmiş) zamanı, Mitral E/E': Erken hızlı doluş dalga hızı / mitral erken diyastolik anüler pik velositesi, ET: Ejeksiyon Zamanı, LVMPI: Sol Ventrikül Miyokard Performans İndeksi, Ig: İmmünglobulin, VKI: Vücut Kitle İndeksi, KTA: Kalp Tepe Atımı, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, SCORAD: Atopik dermatit ağırlık ölçeği, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein



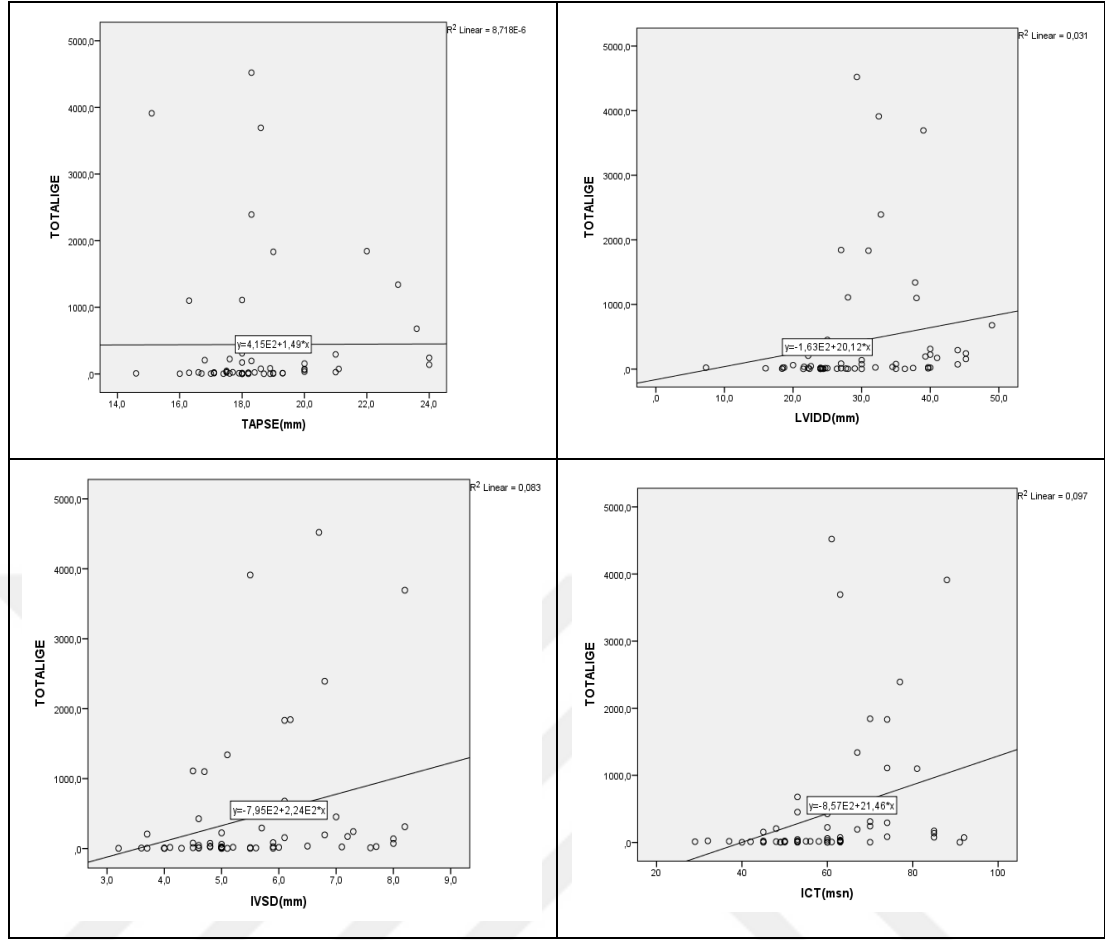
Şekil 4.5: Semptom başlama yaşı ile LVIDD, IVSD, ICT, Mitral E/E', ET arasındaki korelasyon eğrileri.



Şekil 4.6: Çalışma yaşı ile TAPSE, LVIDD, IVSD, ICT, ET, LVMPI arasındaki korelasyon eğrileri.



Şekil 4.7: Hastalık süresi ile TAPSE, LVIDD, IVSD, ICT, ET arasındaki korelasyon eğrileri.



Şekil 4.8: Total IgE seviyesi ile TAPSE, LVIDD, IVSD, ICT arasındaki korelasyon eğrisi.

Subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonları değerlendirmek amacıyla hem konvansiyol EKO hem de TDI ile ölçülen tüm parametreler yaşa bağımlı değişkenlerdir. Bundan dolayı hasta grubunda yapılacak subgrup incelemelerde bu parametrelerle diğer klinik ve laboratuvar özellikleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için yaşın etkisinin kaldırıldığı kovaryans analizlerine ait sonuçlar Tablo 4.10-4.14 gösterilmiştir. Bu kovaryans analizlerinde atopi durumuna, eşlik eden diğer atopik hastalıklara, hastalık şiddetine, pasif sigara maruziyetine göre bakılan tüm subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyon parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.10-4.13).

Tablo 4.10: Hasta grupta atopi durumuna göre subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonların karşılaştırılması.

	Atopik hastalar (n=37)	Nonatopik hastalar (n=22)	P
Subklinik Ateroskleroz			
K.A. İntimal kalınlık (mm)	1,65 ± 0,31	1,5 ± 0,37	0,062
K.A. Distensibilite (cm ² .dyn ⁻¹)	0,007 ± 0,01	0,005 ± 0,009	0,612
K.A. Stiffness (mmHg)	8,75 ± 18	10,3 ± 26,23	0,350
K.A. Strain	0,12 ± 0,14	0,06 ± 0,14	0,667
Kardiyak Fonksiyonlar			
TAPSE	18,4 ± 2,11	17,8 ± 1,33	0,594
Mitral E/E' vel (m/s)	6,8 ± 1,6	7,1 ± 3,8	0,173
IRT (ms)	74 ± 9,35	71 ± 13,55	0,781
ICT (ms)	58 ± 13,31	54,5 ± 9,99	0,220
ET (ms)	153,0 ± 22,9	148 ± 24,37	0,640
LVMPI	74,5 ± 9,40	71,32 ± 13,63	0,894
LVIDD (mm)	31,52 ± 8,28	27,61 ± 8,68	0,801
IVSD (mm)	5,1 ± 1,32	5,0 ± 1,13	0,313
KF (%)	38,0 ± 3,67	37,5 ± 3,16	0,707
EF (%)	70,62 ± 4,42	70,23 ± 4,63	0,696

Ortanca ± SS, *p<0.05 **p<0.01 TAPSE: triküspit anüler düzlem sistolik hareketi, EF:Ejeksiyon Fraksiyonu, KF:Kısalma Fraksiyonu, LVIDD: Sol ventrikül diyastol sonu çap, IVSD: interventriküler septum kalınlığı, ICT: Izovolümetrik kontraksiyon, IRT:Izovolümetrik Relaksasyon (kalp hızına göre düzeltilmiş) zamanı, ET: Ejeksiyon Zamanı, LVMPI:Sol Ventrikül Miyokard Performans İndeksi, SCORAD: Atopik dermatit ağırlık ölçeği, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

Tablo 4.11: SCORAD indeksi ve hastalığın şiddetine göre subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonların karşılaştırılması.

	Hafif Atopik Dermatit (n=39)	Orta-Ağır Atopik Dermatit (n=20)	P
Subklinik Ateroskleroz			
K.A. İntimal kalınlık (mm)	1,60 ± 0,34	1,68 ± 0,37	0,722
K.A. Distensibilite (cm ² .dyn ⁻¹)	0,0065 ± 0,0088	0,0068 ± 0,01085	0,933
K.A. Stiffness (mmHg)	10,16 ± 24,52	9,22 ± 15,48	0,746
K.A. Strain	0,1000 ± 0,14	0,1108 ± 0,152	0,981
Kardiyak Fonksiyonlar			
TAPSE	18,0 ± 1,81	18,20 ± 2,19	0,667
Mitral E/E' vel (m/s)	7 ± 2,7	7,2 ± 1,8	0,142
IRT (ms)	74,0 ± 11,85	73,50 ± 10,39	0,159
ICT (ms)	60,0 ± 14,87	60,0 ± 13,32	0,090
ET (ms)	151,0 ± 21,93	164,50 ± 26,31	0,478
LVMPI	74,50 ± 11,87	73,97 ± 10,67	0,118
LVIDD (mm)	28,96 ± 8,18	32,23 ± 9,11	0,371
IVSD (mm)	5,0 ± 1,27	5,60 ± 1,21	0,841
KF (%)	38,00 ± 3,24	38,00 ± 3,97	0,834
EF (%)	70,33 ± 4,39	70,75 ± 4,71	0,600

Ortanca ± SS, *p<0.05 **p<0.01 TAPSE: triküspit anüler düzlem sistolik hareketi, EF:Ejeksiyon Fraksiyonu, KF:Kısalma Fraksiyonu, LVIDD: Sol ventrikül diyastol sonu çap, IVSD: interventriküler septum kalınlığı, ICT: Izovolümetrik kontraksiyon, IRT:Izovolümetrik Relaksasyon (kalp hızına göre düzeltilmiş) zamanı, ET: Ejeksiyon Zamanı, LVMPI:Sol Ventrikül Miyokard Performans İndeksi, SCORAD: Atopik dermatit ağırlık ölçeği, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

Tablo 4.12: Pasif sigara maruziyetine göre subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonların karşılaştırılması.

	Pasif Sigara Maruziyet Olmayan (n=46)	Pasif Sigara Maruziyeti Olan (n=13)	P
Subklinik Ateroskleroz			
K.A. İntimal kalınlık (mm)	1,60 ± 0,35	1,70 ± 0,31	0,355
K.A. Distensibilite (cm ² .dyn-1)	0,0073 ± 0,0101	0,0040 ± 0,0069	0,909
K.A. Stiffness (mmHg)	7,72 ± 22,13	14,92 ± 19,42	0,224
K.A. Strain	0,12 ± 0,15	0,07 ± 0,11	0,920
Kardiyak Fonksiyonlar			
TAPSE	18,0 ± 1,80	18,6 ± 2,3	0,325
Mitral E/E' vel (m/s)	6,8 ± 2,7	7,6 ± 1,5	0,402
IRT (ms)	74,0 ± 12,0	74,0 ± 10,0	0,307
ICT (ms)	60,0 ± 13,0	63 ± 15	0,782
ET (ms)	149,0 ± 24,0	169 ± 22	0,644
LVMPI	74,40 ± 11,79	74,50 ± 10,30	0,260
LVIDD (mm)	30,7 ± 8,3	31 ± 7,4	0,240
IVSD (mm)	5,0 ± 1,20	6,1 ± 1,5	0,820
KF (%)	38,0 ± 3,0	38,00± 4,0	0,675
EF (%)	71,0 ± 4,0	71,0 ± 6,0	0,491

Ortanca ± SS, *p<0.05, **p<0.01 TAPSE: triküspit anüler düzlem sistolik hareketi, EF:Ejeksiyon Fraksiyonu, KF:Kısalma Fraksiyonu, LVIDD: Sol ventrikül diyastol sonu çap, IVSD: interventriküler septum kalınlığı, ICT: Izovolümetrik kontraksiyon, IRT:Izovolümetrik Relaksasyon (kalp hızına göre düzeltilmiş) zamanı, ET: Ejeksiyon Zamanı, LVMPI:Sol Ventrikül Miyokard Performans İndeksi, SCORAD: Atopik dermatit ağırlık ölçeği, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

Tablo 4.13: Eşlik eden atopik hastalığa göre subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonların karşılaştırılması.

	Eşlik eden diğer atopik hastalıklar (n=36)	Sadece Atopik Dermatit (n=23)	P
Subklinik Ateroskleroz			
K.A. İntimal kalınlık (mm)	1,62 ± 0,33	1,50 ± 0,38	0,177
K.A. Distensibilite (cm ² .dyn-1)	0,007 ± 0,009	0,006 ± 0,009	0,245
K.A. Stifness (mmHg)	9,62 ± 18,24	10,16 ± 26,78	0,964
K.A. Strain	0,10 ± 0,14	0,09 ± 0,15	0,147
Kardiyak Fonksiyonlar			
TAPSE	18,35 ± 2,14	18,0 ± 1,26	0,440
Mitral E/E' vel (m/s)	6,8 ± 1,4	7 ± 3,2	0,258
IRT (ms)	74,00 ± 9,42	71,00 ± 13,31	0,478
ICT (ms)	63,0 ± 13,263	50,0 ± 12,36	0,955
ET (ms)	151,0 ± 22,0	148,0 ± 26,11	0,495
LVMPI	74,52 ± 9,43	71,36 ± 13,51	0,534
LVIDD (mm)	31,95 ± 8,38	27,12 ± 8,19	0,887
IVSD (mm)	5,8 ± 1,34	5,0 ± 0,95	0,153
KF (%)	38,0 ± 3,60	37,0 ± 3,25	0,555
EF (%)	70,69 ± 4,46	70,13 ± 4,57	0,575

Ortanca ± SS, *p<0.05 **p<0.01 TAPSE: triküspit anüler düzlem sistolik hareketi, EF:Ejeksiyon Fraksiyonu, KF:Kısalma Fraksiyonu, LVIDD: Sol ventrikül diyastol sonu çap, IVSD: interventriküler septum kalınlığı, ICT: Izovolümetrik kontraksiyon, IRT:Izovolümetrik Relaksasyon (kalp hızına göre düzeltilmiş) zamanı, ET: Ejeksiyon Zamanı, LVMPI:Sol Ventrikül Miyokard Performans İndeksi, SCORAD: Atopik dermatit ağırlık ölçeği, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

Bulgular

Serum total Ig E düzeyi yüksek olan hastalar ile normal olan hastalar arasında yaş faktöründen arındırıldıktan sonra yapılan karşılaştırmada; total IgE düzeyi yüksek olan grupta kardiyak fonksiyon parametrelerinden CIMT değerinde anlamlı artış gösterilmiştir ($p<0,01$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14: Total Ig E seviyesine göre subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonların karşılaştırılması.

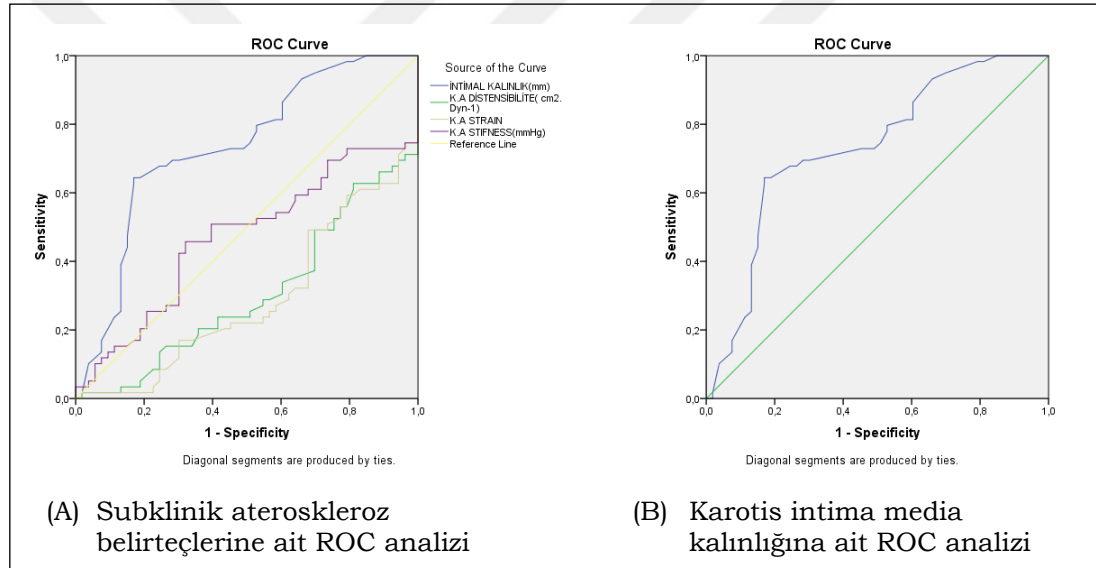
	Total Ig E Seviyesi Normal (n=33)	Total Ig E Seviyesi Yüksek (n=26)	P
Subklinik Ateroskleroz			
K.A. İntimal kalınlık (mm)	1,60 ± 0,33	1,64 ± 0,38	0,008**
K.A. Distensibilite (cm ² .dyn-1)	0,0072 ± 0,0102	0,0063 ± 0,0084	0,181
K.A. Stiffness (mmHg)	8,74 ± 24,13	10,46± 18,61	0,330
K.A. Strain	0,12 ± 0,15	0,10 ± 0,12	0,202
Kardiyak Fonksiyonlar			
TAPSE	18,2 ± 1,27	18,0 ± 2,54	0,180
Mitral E/E' vel (m/s)	7,6 ± 2,3	6,7 ± 2,6	0,791
IRT (ms)	74,0 ± 12,26	74,0 ± 10,17	0,482
ICT (ms)	59,0 ± 13,73	60 ± 14,45	0,529
ET (ms)	151,0 ± 22,47	151,0 ± 24,98	0,540
LVMPI	74,40 ± 12,34	74,43 ± 10,27	0,584
LVIDD (mm)	27,0 ± 7,64	30,5 ± 9,69	0,213
IVSD (mm)	5,0 ± 1,19	5,6 ± 1,28	0,185
KF (%)	37,6 ± 3,6	38,0 ± 3,32	0,183
EF (%)	70,4 ± 4,8	71,0 ± 3,95	0,179

Ortanca ± SS, * $p<0.05$ ** $p<0.01$ TAPSE: triküspit anüler düzlem sistolik hareketi, EF:Ejeksiyon Fraksiyonu, KF:Kısalma Fraksiyonu, LVIDD: Sol ventrikül diyastol sonu çap, IVSD: interventriküler septum kalınlığı, ICT: İzovolümetrik kontraksiyon, IRT:İzovolümetrik Relaksasyon (kalp hızına göre düzeltilmiş) zamanı, ET: Ejeksiyon Zamanı, LVMPI:Sol Ventrikül Miyokard Performans İndeks

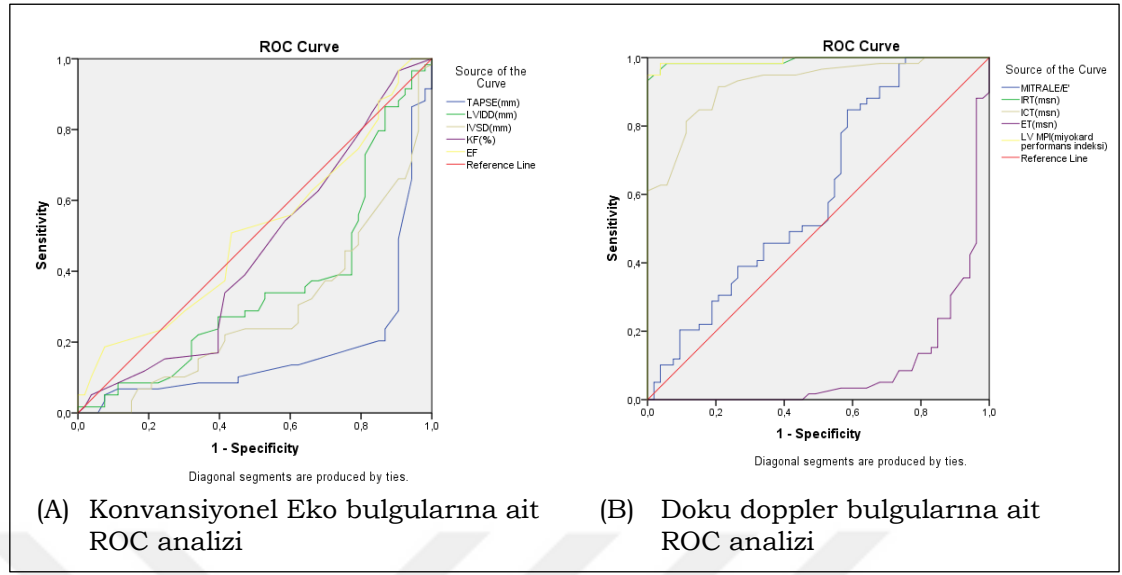
Atopik dermatitli çocuklarda subklinik ateroskleroz varlığının belirlenmesinde en etkin parametrenin saptanması için yapılan ROC analizinde; karotid arter intima kalınlığının (CIMT) en iyi seçiciliğe (%71,1) ve en iyi duyarlılığa (%69,5) sahip olduğu belirlenmiştir [Eğri altında kalan alan (AUC):0,733 (0,638-0,828) $p<0,01$] (Şekil 4.9).

Benzer şekilde subklinik kardiyak disfonksiyon varlığını belirlemek için hem konvansiyonel hem de TDI parametreleri ile yapılan ROC analizinde, TDI ile ölçülen LVMPI, IRT, ICT parametrelerinin en iyi AUC sahip olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.9.). Şekil 4.10.'da gösterilen bu analize göre LVMPI [(AUC):0,992 (0,978-0,100)], IRT [(AUC):0,991 (0,977-0,100)] ve ICT [(AUC):0,924 (0,876-972)] sırasıyla %98,2, %98,3 ve %91,5 seçiciliğe, %96,2, %94,3 ve %77,4 duyarlılığa sahiptir (her parametre için $p < 0,01$) (Şekil 4.10).

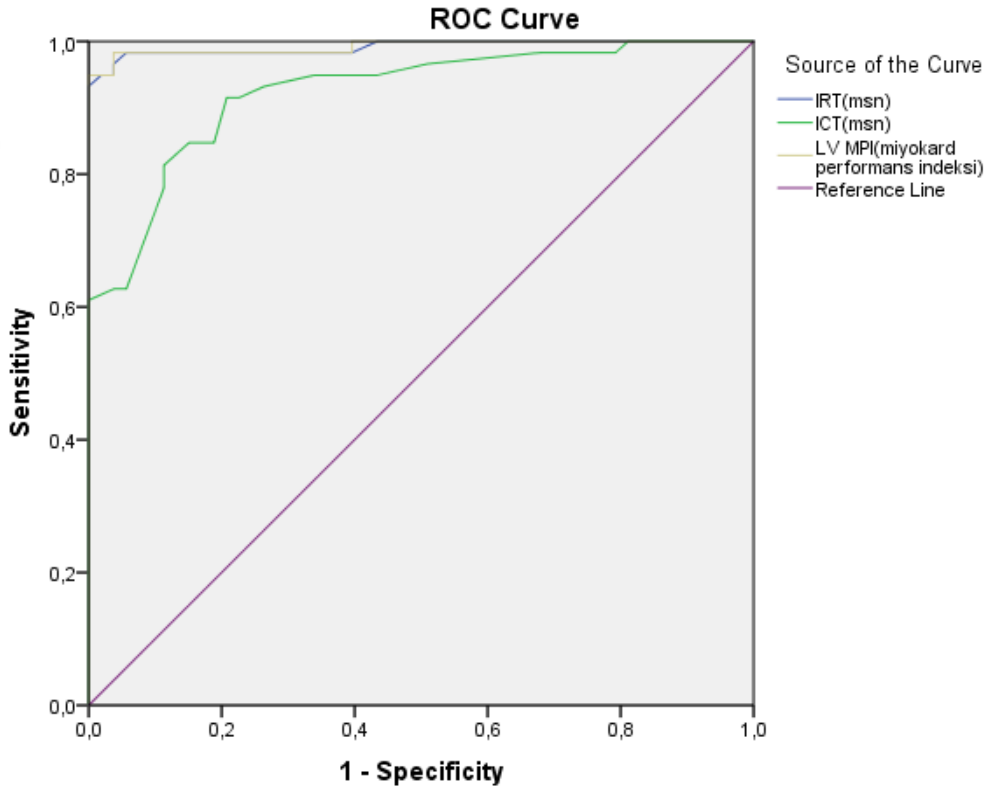
Sağ ventrikül subklinik disfonksiyonu değerlendirmede bir konvansiyonel EKO parametresi olan TAPSE için bakılan ROC analizinde ise seçicilik %20,3, duyarlılık %15,1 [(AUC):0,173 (0,090-0,256)] belirlenerek yeterli seçicilik ve duyarlılığa sahip olmadığı gösterilmiştir ($p > 0,05$) (Şekil 4.10.A).



Şekil 4.9: Subklinik ateroskleroz belirteçleri ve Karotis intima media kalınlığına ait ROC analizi.



Şekil 4.10: Konvansiyonel EKO ve Doku Doppler incelemesinin ROC analiz sonuçları.



Şekil 4.11: Doku Doppler incelemesinin ROC analiz sonuçları

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Çalışmamız çocukluk yaş grubunda AD'li hastalarda subklinik KV riskin değerlendirildiği ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Bulgularımız AD'li çocuk hastaların tanı anında hem subklinik ateroskleroz hem de subklinik kardiyak disfonksiyona sahip olabileceğini göstermiştir. Çalışmamızda AD'li çocuklarda kontrol grubuna göre değerlendirilen subklinik ateroskleroz belirteçlerinden CIMT yüksek, distensibilite ve strain ise düşük bulunmuştur. Aynı zamanda ekokardiyografik değerlendirmede sağ ve sol ventrikül subklinik fonksiyon bozukluğunun birer belirteci olarak kabul edilen TAPSE ve LVMPI düzeyleri AD'li çocuklarda kontrol grubuna göre sırasıyla düşük ve yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte ekokardiyografik değerlendirmede ölçülen EF ve KF düzeylerinin her iki grupta benzer olması ve LVIDD ve IVSD değerlerinin AD'li çocuklarda anlamlı düzeyde düşük bulunması bu biventriküler fonksiyon bozukluğunun subklinik düzeyde olduğunu desteklemektedir.

Bugüne kadar yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalar ve bunları kapsayan meta-analiz sonuçları AD ile artmış KV risk arasındaki ilişkiyi belirlemede çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur (15, 142, 143). Bu konuda yapılmış olan 13 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, AD ile MI (OR 1.03,% 95 CI 0.88-1.21), inme (OR 1.12,% 95 CI 0.95-1.32) veya hipertansiyon arasında bir ilişki bulunmazken (OR 1.10,% 95 CI 0.97-1.24), anjina pektoris için yaklaşık yüzde 50'lik bir artış riskine (OR 1.48,% 95 CI 1.23-1.79) neden olabileceği saptanmıştır (142). Atopik dermatitli yaklaşık

400.000 erişkinle benzer demografik özelliklere sahip 1,5 milyon sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunun verilerinin karşılaştırıldığı bir diğer epidemiyolojik çalışmada ise özellikle ağır AD'li hastalarda MI (risk oranı [HR] 1.37 (% 95 CI 1.12-1.68), unstabil anjina (HR 1.41,% 95 CI 1.02-1.95), kalp yetmezliği (HR 1.67,% 95 CI 1.36-2.05), atriyal fibrilasyon (HR 1.35,% 95 CI 1.14-1.59) ve KV ölüm (HR 1.30,% 95 CI 1.10-1.53) riskinin arttığı gösterilmiştir (143). Bu sonuçlar KV hastalık gelişimi açısından bilinen diğer bağımsız risk faktörlerinin (örn. VKİ, sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet) etkisi arındırıldıktan sonra da devam etmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2005-2006 yıllarında National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (n = 4.970) ve 2010 (n = 27.157) ve 2012 (n = 34.525) yıllarında yapılan AD'li erişkinleri kapsayan toplum kaynaklı çalışmada da KV hastalık, kalp krizi ve inme oranlarında anlamlı artış saptanmıştır (13). Ancak bu çalışmalarda artmış bu riskin AD'nin kendisinden mi yoksa AD tedavisinin bir sonucu olarak mı ortaya çıktığı belirlenememiştir. Ayrıca AD'li hastalarda görülen artmış KV hastalık riskinin hastalığın hangi sürecinde ortaya çıktığı bilinmemektedir. Bununla birlikte obezite, DM gibi kronik hastalıklara sahip çocukları kapsayan birçok çalışma subklinik ateroskleroz gelişiminin erken çocukluk yaş grubunda ortaya çıkmaya başladığını göstermektedir. Bu nedenle hastalık süresi bu erişkin çalışmalarına göre nispeten kısa, yeni tanı almış ve sistemik anti-inflamatuar tedavi uygulanmamış hastalarda KV hastalık riskinin belirlenmesi için oldukça önem taşımaktadır. Literatürde henüz bu konuda çoğu hastada kliniğin başlangıç dönemini oluşturan çocukluk yaş grubunda bu riskin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız artmış KV risklerin değerlendirildiği bu çalışmalardan farklı olarak AD kliniğinin başladığı çocukluk yaş grubunda ve kliniğin erken sürecinde gelişebilecek subklinik ateroskleroz ve kardiyak disfonksiyon varlığını göstermek amacıyla yapılmıştır. Aynı zamanda obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi KV hastalık açısından iyi bilinen risk faktörlerine sahip AD'li çocuklar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Ayrıca AD'li çocuk ve sağlıklı kontrollerin vücut ağırlığı, boy, cinsiyet, VKİ, serum açlık kan şekeri, lipid düzeyleri ve pasif sigara maruziyeti oranları benzerdir. Sadece AD'li çocukların sistolik ve diyastolik kan basınç değerleri

sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuş olsa da hiçbirinde bu değerler yaşa göre 90. persentilin üzerinde değildir.

Atopik dermatit patogenezinin temelinde kronik inflamasyon bulunur. Atopik dermatitte görülen inflamasyon sadece cilt ile sınırlı olmayıp çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile karakterize sistemik bir inflamasyondur. Proinflamatuvar mediatörler epidermal farklılaşmayı ve bariyer fonksiyonunu bozarak ateroskleroz gelişimi için prekürsör olarak davranır (91, 147, 148, 159). Bu çalışmada AD'deki kronik inflamasyona sekonder gelişebilecek endotel disfonksiyonunun ateroskleroz gelişimi açısından risk olabileceği öngörülmüştür. Çalışmamızda kullandığımız subklinik ateroskleroz belirteçleri (CIMT, distensibilite, stifness, strain) "subklinik aterosklerozun yol haritasını" oluşturmaktadır ve farklı yapısal/fonksiyonel değişimleri, henüz aterom plağı oluşmadan önce bize gösterebilmektedir. Literatürde atopik dermatitli çocuklarda subklinik ateroskleroz belirteçlerini (CIMT, distensibilite, stifness, strain) sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu belirteçlerden CIMT, distensibilite ve strain düzeyleri AD'li çocuklarda sağlıklı kontrollere göre subklinik ateroskleroz varlığını destekler şekilde anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. Ancak subklinik aterosklerozun yol haritasının diğer bir belirteci karotid arter stifness düzeyi iki grup arasında benzer saptanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen AD'li çocukların ortanca hastalık süresi 36 ay gibi nispeten kısa bir süreydi ve bu nedenle sonuçlarımız diğer epidemiyolojik çalışma sonuçlarıyla birlikte değerlendirildiğinde muhtemelen hastalığın erken döneminde başlayan subklinik ateroskleroz sürecinin devam ettiğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir (160-162).

Karotis intima media kalınlığı (CIMT), vasküler morfolojik değişikliklerin fokal bir göstergesidir ve yapılan tüm gözlemsel çalışmalar CIMT'deki artışın KV hastalık gelişimi açısından önemli bir belirteç olduğunu göstermiştir (163). Atopik dermatitli çocukların CIMT düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda CIMT düzeyleri AD'li çocukların hastalık süresi, çalışma yaşı ve SCORAD puanlarıyla anlamlı pozitif korelasyona sahiptir. Bu sonuçlar AD klinik şiddeti ve hastalık süresi arttıkça subklinik ateroskleroz riskinin arttığını desteklemektedir.

Distensibilite, arterin elastik özelliğini ve kompliyansını gösteren bir diğer fonksiyonel subklinik ateroskleroz belirtecidir. Arteriyel distensibilitedeki azalma nabız basıncını artırır ve kardiyak iş yükünün artmasına sebep olarak kardiyak disfonksiyona sebep olur (160). Bizim çalışmamızda da AD'li çocuklarda sağlıklı kontrollere göre karotid arter distensibilite düzeyi subklinik ateroskleroz varlığını destekler şekilde düşük bulunmuştur. Mikola ve arkadaşlarının yaptığı çalışma distensibilite'nin yaşa bağlı olarak azaldığını ortaya koymuştur (164). Benzer şekilde Okubo ve arkadaşları da; aortik distensibilite'nin yaşla değiştiğini, infantlarda düşük olup, 10-15 yaşlarında pik yaptığını daha sonraki yaşlarda ise yaşa bağlı olarak düşme gösterdiğini saptamıştır (165). Bizim çalışmamızdaki hasta ve kontrol gruplarının yaş dağılımları benzer olduğu için distensibilite düzeyinde saptadığımız düşüklük yaştan bağımsız olarak subklinik ateroskleroz varlığı ile ilişkili kabul edilmiştir.

Stifness, damar duvarında strese bağlı gelişen, aterom oluşumuna olanak sağlayan fonksiyonel değişimdir ve rijiditeyi gösterir (166). Stifness'in kronik sistemik enflamasyon ile ilişkili olduğu ve KV olaylar için bağımsız bir belirteç olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (167, 168). Arteriyel stifness'teki artış arteriyel distensibilitenin azalmasıyla direk ilişkilidir. Stifness'teki artış vasküler direncin artmasına ve dolayısıyla sol ventrikül ard yükünün artmasına neden olur. Bu sürecin sonunda artmış nabız basıncı distensibilitenin azalmasına neden olur (160). Çalışmamızda karotid arter stifness düzeyleri AD'li çocuklarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. Bu durum çalışmamızda saptadığımız distensibilitedeki azalmayı açıklamaktadır. Yine stifness düzeyindeki artışın istatistiksel düzeyde farklılık göstermemesi hastalarımız klinik süresinin kısalığı ve subklinik aterosklerozun erken dönemde olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Strain, yapılan erişkin çalışmalarında arter duvarınının mekanik özelliklerinden biri olan elastikiyeti, damar duvarına uygulanan kuvvete karşı şekil ve boyutta değişebilirliğini gösteren bir ateroskleroz belirteci olarak bildirilmiştir. Distensibilite ve Stifness; kan basıncından etkilenirken, strain kan basıncından etkilenmeyen bir belirteçtir (162).

Malign aterosklerotik lezyonlar sert ve kompresyona cevap vermezken; benign aterosklerotik lezyonlar ve normal doku yumuşaktır ve kompresyona izin verir. Jeneralize ateroskleroza olan hastalarda strain bu sebep ile azalmış olarak tespit edilir (169). Kim ve ark. 121 hastayı dahil ettiği çalışmada KV hastalığa sahip grupta CIMT yüksek bulunurken, strain düşük saptanmıştır. Aynı çalışmada hastalar KV riskler açısından da değerlendirilmiş düşük strain değerlerine sahip hastalarda artmış risk saptanmıştır (162). Ayrıca her ne kadar konvansiyonel EKO ile ekolusen alanların karotid arterden tayini ateroskleroz riskini gösterse de hala duyarlılığı intravasküler ultrasonografi kadar yüksek değildir. Özellikle karotid arter strain ölçümü için direk intravasküler ultrasonografik (sonomikrometre) veya açı bağımsız ölçümlerin yapılması daha doğru sonuçlar verebilir. Karotis intima media kalınlığı (CIMT) dışındaki diğer subklinik ateroskleroz belirteçleri ile AD'li çocukların sahip olduğu klinik ve laboratuvar özellikleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bu dört belirteçten hangisinin AD'li çocuklarda gelişebilen subklinik ateroskleroza göstermede daha etkin bir belirteç olduğunu değerlendirmek amacıyla yapılan ROC analizi CIMT'nin diğer belirteçlere göre daha iyi bir duyarlılığa (%69,5) ve seçiciliğe (%71,1) sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Kardiyak fonksiyonları değerlendirmede non-invaziv, ucuz, kolay uygulanabilme özelliklerine sahip ekokardiyografik inceleme hem bilimsel çalışmalarda hem klinik pratikte sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle hareket eden dokuların ultrasonik hızlarını kaydetme prensibine dayanan TDI ölçüm tekniği kardiyak fonksiyonları belirlemede konvansiyonel EKO'ya göre daha duyarlı bir yöntemdir (170, 171). Bu nedenle çalışmamızda hem konvansiyonel EKO hem de TDI birlikte kullanılmıştır ve literatürde AD'li çocukların kardiyak fonksiyonlarının hem konvansiyonel hem de TDI ile değerlendirildiği bir başka çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızdaki ekokardiyografi sonuçları AD'li çocukların hem sağ hem sol ventrikül subklinik kardiyak disfonksiyona sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

TDI tekniği ile yapılan değerlendirmede sol ventrikül sistolik disfonksiyon varlığını gösterecek şekilde AD'li hasta grubunda ICT uzun, ET zaman intervali ise kısa; sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu gösterecek şekilde IRT uzun, mitral E/E' oranı artmış olarak saptanmıştır. Atopik dermatitli

hastaları kapsayan önceki çalışmalarda sol ventrikül fonksiyonları hiç TDI yöntemiyle araştırılmamıştır. Sonuçlarımız ilk defa AD'li çocuklarda sol ventrikül hem diyastolik hem de sistolik disfonksiyonu gelişebileceğini göstermektedir. Bu sonuçlarımızı bir TDI ölçümü olan ve sol ventrikül global disfonksiyonunu gösteren LVMPI yüksekliği de desteklemektedir. Tüm bu sonuçlar bize kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde TDI kullanımının önemini ortaya koymaktadır. Sol ventrikülün hem sistolik hem diyastolik fonksiyonlarını gösteren LVMPI, klinik bir indekstir. LVMPI, sol ventrikül fonksiyon parametreleri arasında MR görüntülemesi ile korele olan en önemli parametredir (172). Bu indeksin avantajı kalp hızı ve ventrikül geometrisinden etkilenmemesidir. Çalışmamızda LVMPI (hesaplamada kullanılan ICT, IRT uzunluğu ve ET kısalması ile beraber) hasta grupta, kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Bu sonuç tek başına sol ventrikül kontraktilitesi ve fonksiyonunun bozulduğunun güçlü bir göstergesidir.

Atopik dermatitli çocuklarda sol ventrikül subklinik disfonksiyonun belirlenmesinde en etkin parametrenin tespiti için yapılan ROC analizinde; LVMPI'nin en iyi duyarlılık (%96,2) ve seçiciliğe (%98,2) sahip olduğu saptanmıştır. Yine LVMPI hesaplanmasında kullanılan IRT ve ICT de sol ventrikül subklinik disfonksiyonun tespitinde kullanılabilecek diğer güvenilir parametreler olarak bulunmuştur.

Aynı zamanda bu çalışmada sol ventrikül disfonksiyonun değerlendirilmesi amacıyla konvansiyonel EKO yöntemleri de kullanılmıştır. Bu değerlendirmede EF, KF ile birlikte sol ventrikülün duvar kalınlıkları (LVIDD, IVSD) ölçülmüştür. Ejeksiyon fraksiyonu ve KF oranları her iki grup arasında benzer bulunmuştur. Çalışmamızda AD'li hastaların ventrikül duvar kalınlıkları sağlıklı gruba göre daha düşük bulunmuştur. Ayrıca LVIDD ve IVSD parametrelerinin 'Z skorları' her iki grupta da normal sınırlarda bulunmuştur. LVIDD ve IVSD mutlak değerlerinin AD'li grupta düşük ve "Z skorları"nın normal sınırlarda bulunması hastaların klinik semptomlarının olmayışını açıklamakta ve dolayısıyla TDI tekniği ile belirlenen sol ventrikül diyastolik ve sistolik disfonksiyonların subklinik sınırında kaldığını göstermektedir.

Bununla birlikte AD'li hastaların sol ventrikül duvar kalınlıkları (LVİDD, İVSD) ile semptom başlama yaşı, hastalık süresi ve çalışma yaşları arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu ilişkiler hastalığın erken döneminde gösterdiğimiz sol ventrikül subklinik disfonksiyonunun hastalık süresinin uzamasıyla klinik fonksiyon bozukluğuna dönüşebileceği desteklemektedir. Aynı zamanda sol ventrikül subklinik diyastolik disfonksiyonu gösteren Mitral E/E' oranı ile semptomların başlama yaşı arasında saptanan negatif korelasyon da bu hipotezimizi desteklemektedir.

Sağ ventrikülün global fonksiyonları (sistolik ve diyastolik) TAPSE üzerinden bakılarak değerlendirilmiştir (173). Atopik dermatitli çocuklarda TAPSE kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur ve bu sonuç sağ ventrikül subklinik disfonksiyonu lehine yorumlanmıştır. Aynı zamanda TAPSE ile çalışma yaşı ve hastalık süresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçlarımızda aynı subklinik ateroskleroz ve sol ventrikül disfonksiyon gelişiminde olduğu gibi hastalık süresinin önemini ortaya koymaktadır. Çalışmada sağ ventrikül geometrisi ile ilgili ölçümler; kompleks geometrisi nedeniyle imaj alımı zor olduğundan ve elde edilecek sonuçların güvenilirliği nedeniyle çalışma parametrelerine dahil edilmemiştir.

Atopik dermatitte KV hastalık gelişiminde kronik inflamasyonun yanı sıra klinik şikayetlerin yol açtığı uyku bozukluğu, depresyon, düşük fiziksel aktivite, sistemik kortikosteroid tedavisi ve bunların yol açabileceği obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi ile atopik yürüyüşün bir devamı olarak ortaya çıkabilen başta astım olmak üzere diğer atopik hastalıkların gelişiminin de rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (15, 142). Çalışmamıza yeni tanı alan ve son altı ayda sistemik kortikosteroid almamış olan hastaların dahil edilmesiyle tedaviye bağlı riskin en düşük düzeyde kalması sağlanmıştır. Aynı zamanda obez, hipertansiyon veya hiperlipidemiye sahip olan hastalarda çalışmaya dahil edilmeyerek bu risk faktörlerinin etkisi ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır. Ancak klinik şikayetlerin yol açtığı uyku bozukluğu, depresyon ve düşük fiziksel aktivitenin yol açtığı riskler çalışmamızda değerlendirilmemiştir. Bu çalışmamızın önemli bir kısıtlayıcı yönüdür. Bununla birlikte erişkin AD'li hastaların dahil edildiği çalışma sonuçlarına dayanılarak tanımlanan bu risk faktörlerinin AD'li çocuklar için

ne kadar geçerli olabileceği özellikle hastalık süresinin kısalığı dikkate alındığında şüphelidir (13, 14).

Başta astım olmak üzere diğer atopik hastalıkların varlığının subklinik KV disfonksiyon gelişimi üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla çalışmamızda subgrup analizler yapılmıştır. Hastalarımızın yaklaşık üçte ikisinde atopi ve en az kliniğe eşlik eden diğer bir atopik hastalık; yaklaşık dörtte birinde ise astım mevcuttur. Subklinik ateroskleroz ve kardiyak disfonksiyon varlığının tespiti için çalışmamızda kullanılan tüm parametre değerleri yaşa bağımlı idi. Yaşın etkisinin kaldırıldığı subgrup analizler total IgE yüksekliğine sahip olmanın subklinik ateroskleroz varlığını artırıcı etkisi olabileceğini bizlere göstermiştir. Total IgE düzeyi yüksek olanlarda CIMT'nin artmış olarak saptanması bu durumu desteklemektedir. Bu sonuçlarımız artmış atopi yükü ile ilişkili olarak hastaların mast hücre yüzeyinde bulunan IgE antikorlarına antijen bağlanması sonrasında oluşan mast hücre aktivasyonu ile salgılanan başta triptaz, kimaz, histamin ve prostoglandin olmak üzere ortaya çıkan proinflamatuvar mediatörlerin arterlerde kontraksiyon ve aterom plak gelişimine yatkınlık yaratmasıyla açıklanabilir (174). Pasif sigara maruziyeti, kliniğe eşlik eden diğer atopik hastalıkların varlığı ve AD hastalık şiddetine göre yapılan subgrup analizlerinde de ise subklinik KV disfonksiyon açısından anlamlı bir farklılık gösterilememiştir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı yanı AD'li hasta sayısının nispeten az olmasıdır. Bu özellikle subgrup karşılaştırmalarında var olabilecek farklılıkları göstermede yetersiz kalmamıza yol açmış olabilir. Ayrıca çalışmamızda sistemik enflamasyon belirteci olarak sadece CRP ölçülmüştür ve subklinik aterosklerozda daha duyarlı olabilecek oksidatif stres ve diğer enflamatuvar belirteçlere bakılamamıştır. Aynı zamanda çalışmanın teknik olarak da bazı kısıtlamaları mevcut olabilir. TDI'nın geniş kullanım alanı olsa da başlıca kısıtlaması, hedef miyokard segment hızının, komşu miyokard segmentin hareketinden ve kalbin rotasyonel hareketinden etkilenmesi yani açığı bağımlı olmasıdır. Yaptığımız çalışmada sistol ve diyastol periyodları dikkate alınarak, verilerin inspiryum ve ekspiryumdan etkilenmemesi için apne periyodunda ölçüm gerçekleştirilmiştir (157).

5.2 SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda yeni tanı alan çocukluk çağı AD'li çocukların subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyon bozukluğuna sahip olduğu gösterilmiştir. Erişkin AD'li hastaların değerlendirildiği önceki çalışmalara göre nispeten hastalık süresi kısa olan AD'li çocukların artmış KV riske sahip olabileceği ve bu nedenle tanı anından itibaren izlenmesi gerektiği bu çalışma sonuçlarıyla desteklenmektedir. Bu hastalarda subklinik ateroskleroz ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde CIMT ve LVMPI en duyarlı ve seçici belirteçler olarak kullanılabilir. Özellikle konvansiyonel EKO yerine TDI ölçümlerinin kullanılması sol ventrikül subklinik disfonksiyonun tespitinde önemli olabilir. Atopik dermatit kliniğinin erken yaşta başlaması ve artmış hastalık süresi subklinik KV disfonksiyonun gelişiminde önemli birer faktör olarak tespit edilmiştir. Bu konuda pediatrik yaş grubunda yapılacak prospektif uzun dönem izlem çalışmaları çalışmamızda tespit edilen sonuçların daha iyi şekilde değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır. Ayrıca çocukluk yaş grubunda subklinik KV riskleri artmış olan AD'li çocukların diğer iyi bilinen KV risk faktörleri (obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi, sistemik kortikosteroid tedavisi) açısından yakın takip edilmesi ve bu faktörler için gerekli önlemlerin alınması hastalık seyrinde gelişebilecek KV komplikasyonların önlenmesinde son derece önemli olacaktır.

Kaynaklar

1. Spergel JMJI, Clinics A. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. 2010;30(3):269-80.
2. Williams H, Strachan DJTBjod. The natural history of childhood eczema: observations from the British 1958 birth cohort study. 1998;139(5):834-9.
3. Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, Van Schayck C, Sheikh AJPo. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990–2010: a systematic review of epidemiological studies. 2012;7(7):e39803.
4. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, Kang S, Krafchik BR, Margolis DJ, et al. Guidelines of care for atopic dermatitis. 2004;50(3):391-404.
5. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. 2014;70(2):338-51.
6. Irvine AD, McLean WI, Leung DYJNEJoM. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. 2011;365(14):1315-27.
7. Kuo I-H, Yoshida T, De Benedetto A, Beck LAJJoA, Immunology C. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. 2013;131(2):266-78.
8. Chen JJ, Applebaum DS, Sun GS, Pflugfelder SC. Atopic keratoconjunctivitis: A review. J Am Acad Dermatol. 2014;70(3):569-75.
9. Pattnaik L, Acharya L. A comprehensive review on vernal keratoconjunctivitis with emphasis on proteomics. Life Sci. 2015;128:47-54.

10. Khan S. Eosinophilic gastroenteritis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(2):177-98.
11. Cheung W, Wei CL, Seah CC, Jordan SC, Yap HK. Atopy, serum IgE, and interleukin-13 in steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(6):627-32.
12. Silverberg JI, Kleiman E, Lev-Tov H, Silverberg NB, Durkin HG, Joks R, et al. Association between obesity and atopic dermatitis in childhood: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(5):1180-6 e1.
13. Silverberg JIJA. Association between adult atopic dermatitis, cardiovascular disease, and increased heart attacks in three population-based studies. 2015;70(10):1300-8.
14. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune, and cardiovascular comorbidities in US adults. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology.* 2018;121(5):604-12.e3.
15. Drucker AM, Harvey PJ. Atopic dermatitis and cardiovascular disease: What are the clinical implications? *J Allergy Clin Immunol.* 2019.
16. Silverberg JI, Becker L, Kwasny M, Menter A, Cordoro KM, Paller AS. Central Obesity and High Blood Pressure in Pediatric Patients With Atopic DermatitisHigh Blood Pressure and Obesity in Atopic DermatitisHigh Blood Pressure and Obesity in Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatology.* 2015;151(2):144-52.
17. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):338-51.
18. Leung DY. <New_insights_into_atopic_derma.pdf>.
19. Taïeb A, Wallach D, Tilles G. The history of atopic eczema/dermatitis. *Handbook of atopic eczema: Springer; 2006.* p. 10-20.

20. Coca AF, Cooke RAJTjoi. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. 1923;8(3):163-82.
21. Spergel JM, Paller ASJJoA, Immunology C. Atopic dermatitis and the atopic march. 2003;112(6):S118-S27.
22. Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, Bernardini R, Pucci N, Vierucci AJA. Natural history of “intrinsic” atopic dermatitis. 2001;56(5):452-3.
23. Wüthrich B, Schmid-Grendelmeier PJA. Natural course of AEDS. 2002;57(3):267-8.
24. Saunes M, Øien T, Dotterud CK, Romundstad PR, Storrø O, Holmen TL, et al. Early eczema and the risk of childhood asthma: a prospective, population-based study. 2012;12(1):168.
25. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard TJA. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis—a prospective follow-up to 7 years of age. 2000;55(3):240-5.
26. von Kobyletzki LB, Bornehag C-G, Hasselgren M, Larsson M, Lindström CB, Svensson ÅJBd. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. 2012;12(1):11.
27. van der Hulst AE, Klip H, Brand PLJJoA, Immunology C. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. 2007;120(3):565-9.
28. Ballardini N, Bergström A, Böhme M, van Hage M, Hallner E, Johansson E, et al. Infantile eczema: prognosis and risk of asthma and rhinitis in preadolescence. 2014;133(2):594-6. e3.
29. Darlenski R, Kazandjieva J, Hristakieva E, Fluhr JWJCid. Atopic dermatitis as a systemic disease. 2014;32(3):409-13.
30. PA E. <e8.full.pdf>. 1998.

31. Filipiak-Pittroff B, Schnopp C, Berdel D, Naumann A, Sedlmeier S, Onken A, et al. Predictive value of food sensitization and filaggrin mutations in children with eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1235-41 e5.
32. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol.* 2014;5(2).
33. Haapakoski R, Karisola P, Fyhrquist N, Savinko T, Lehtimäki S, Wolff H, et al. Toll-like receptor activation during cutaneous allergen sensitization blocks development of asthma through IFN-gamma-dependent mechanisms. *J Invest Dermatol.* 2013;133(4):964-72.
34. 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. 2006;368(9537):733-43.
35. Kaminer B, Pasowska R, Dółka E, Blomberg A, Rotsztejn HJAiD, Alergologii APDi. Prevalence of atopic dermatitis in infants during the first six months of life: authors' observations. 2013;30(5):277.
36. Spergel JM, Coia J, et al. Atopic march: link to upper airways. 2005;5(1):17-21.
37. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG, JotAAoD. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. 1994;30(1):35-9.
38. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A, et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(1):214-9.
39. Kramer MS, Kakuma R, et al. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. 2014;9(2):447-83.

40. Flohr C, Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Pathogenesis and Management of Atopic Dermatitis*. 41: Karger Publishers; 2011. p. 1-34.
41. McNally N, Williams H, Phillips D, Smallman-Raynor M, Lewis S, Venn A, et al. Atopic eczema and domestic water hardness. 1998;352(9127):527-31.
42. Miyake Y, Yokoyama T, Yura A, Iki M, Shimizu T. Ecological association of water hardness with prevalence of childhood atopic dermatitis in a Japanese urban area. 2004;94(1):33-7.
43. Arnedo-Pena A, Bellido-Blasco J, Puig-Barbera J, Artero-Civera A, Campos-Cruanes JB, Pac-Sa MR, et al. Domestic water hardness and prevalence of atopic eczema in Castellon (Spain) schoolchildren. 2007;49(4):295-301.
44. Chaumont A, Voisin C, Sardella A, Bernard A. Interactions between domestic water hardness, infant swimming and atopy in the development of childhood eczema. 2012;116:52-7.
45. Perkin MR, Craven J, Logan K, Strachan D, Marrs T, Radulovic S, et al. Association between domestic water hardness, chlorine, and atopic dermatitis risk in early life: a population-based cross-sectional study. 2016;138(2):509-16.
46. Elias PM, Wakefield JS. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. 2014;134(4):781-91. e1.
47. Feingold KR, Elias PM. Role of lipids in the formation and maintenance of the cutaneous permeability barrier. 2014;1841(3):280-94.
48. Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. 2014;134(4):792-9.
49. Leung DY. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. 2013;62(2):151-61.

50. Brandner JM, Zorn-Kruppa M, Yoshida T, Moll I, Beck LA, De Benedetto A. Epidermal tight junctions in health and disease. *Tissue Barriers*. 2015;3(1-2):e974451.
51. Seidenari S, Giusti GJAd-v. Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: a study of pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin. 1995;75(6):429-33.
52. Kelleher M, Dunn-Galvin A, Hourihane JOB, Murray D, Campbell LE, McLean WI, et al. Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. 2015;135(4):930-5. e1.
53. Flohr C, England K, Radulovic S, McLean WHI, Campbell LE, Barker J, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. 2010;163(6):1333-6.
54. Gupta J, Grube E, Ericksen MB, Stevenson MD, Lucky AW, Sheth AP, et al. Intrinsically defective skin barrier function in children with atopic dermatitis correlates with disease severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(3):725-30 e2.
55. Mischke D, Korge BP, Marenholz I, Volz A, Ziegler AJJoID. Genes encoding structural proteins of epidermal cornification and S100 calcium-binding proteins form a gene complex ("epidermal differentiation complex") on human chromosome 1q21. 1996;106(5):989-92.
56. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WIJCS. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. 2009;122(9):1285-94.
57. Arga M. Atopik Dermatit ve Genetik. *Asthma Allergy Immunology*. 2018.
58. Cabanillas B, Novak N. Atopic dermatitis and filaggrin. *Curr Opin Immunol*. 2016;42:1-8.

59. Broccardo CJ, Mahaffey S, Schwarz J, Wruck L, David G, Schlievert PM, et al. Comparative proteomic profiling of patients with atopic dermatitis based on history of eczema herpeticum infection and *Staphylococcus aureus* colonization. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1):186-93, 93 e1-11.
60. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):773-86 e1-7.
61. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(3 Suppl 2):R2-6.
62. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. 2006;38(4):441.
63. Stemmler SJJID. Two common loss-of-function mutations within the filaggrin gene predispose for early onset of atopic dermatitis. 2007;127:722-4.
64. Marenholz I, Nickel R, Rüschenhoff F, Schulz F, Esparza-Gordillo J, Kerscher T, et al. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. 2006;118(4):866-71.
65. Fallon PG, Sasaki T, Sandilands A, Campbell LE, Saunders SP, Mangan NE, et al. A homozygous frameshift mutation in the mouse *Flg* gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming. 2009;41(5):602.
66. Tan H-TT, Ellis JA, Koplin JJ, Matheson MC, Gurrin LC, Lowe AJ, et al. Filaggrin loss-of-function mutations do not predict food allergy over and above the risk of food sensitization among infants. 2012;130(5):1211-3. e3.
67. Basu K, Palmer C, Lipworth B, Irwin McLean W, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, et al. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma exacerbations in children and young adults. 2008;63(9):1211-7.

68. Novak N, Baurecht H, Schäfer T, Rodriguez E, Wagenpfeil S, Klopp N, et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and allergic contact sensitization to nickel. 2008;128(6):1430-5.
69. Schuttelaar M, Kerkhof M, Jonkman M, Koppelman G, Brunekreef B, De Jongste J, et al. Filaggrin mutations in the onset of eczema, sensitization, asthma, hay fever and the interaction with cat exposure. 2009;64(12):1758-65.
70. Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E, Wagenpfeil S, Brown SJ, Cordell HJ, et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. 2009;123(6):1361-70. e7.
71. Liang Y, Chang C, Lu QJ. *Cria, immunology. The genetics and epigenetics of atopic dermatitis—filaggrin and other polymorphisms.* 2016;51(3):315-28.
72. Margolis DJ, Gupta J, Apter AJ, Ganguly T, Hoffstad O, Papadopoulos M, et al. Filaggrin-2 variation is associated with more persistent atopic dermatitis in African American subjects. 2014;133(3):784-9.
73. Hovnanian AJ. *research t. Netherton syndrome: skin inflammation and allergy by loss of protease inhibition.* 2013;351(2):289-300.
74. Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, Ferguson A, Moustafa M, MacGowan A, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(1):3-21; quiz 2-3.
75. Walley AJ, Chavanas S, Moffatt MF, Esnouf RM, Ubhi B, Lawrence R, et al. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat Genet.* 2001;29(2):175-8.
76. Hubiche T, Ged C, Benard A, Leaute-Labreze C, McElreavey K, de Verneuil H, et al. Analysis of SPINK 5, KLK 7 and FLG genotypes in a French atopic dermatitis cohort. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(6):499-505.

77. Lan CC, Tu HP, Wu CS, Ko YC, Yu HS, Lu YW, et al. Distinct SPINK5 and IL-31 polymorphisms are associated with atopic eczema and non-atopic hand dermatitis in Taiwanese nursing population. *Exp Dermatol.* 2011;20(12):975-9.
78. Zhao LP, Di Z, Zhang L, Wang L, Ma L, Lv Y, et al. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in Northeast China. 2012;26(5):572-7.
79. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):280-91.
80. Saunders SP, Goh CS, Brown SJ, Palmer CN, Porter RM, Cole C, et al. Tmem79/Matt is the matted mouse gene and is a predisposing gene for atopic dermatitis in human subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(5):1121-9.
81. Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Folster-Holst R, Bauerfeind A, Ruschendorf F, Patone G, et al. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2009;41(5):596-601.
82. Sun LD, Xiao FL, Li Y, Zhou WM, Tang HY, Tang XF, et al. Genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Chinese Han population. *Nat Genet.* 2011;43(7):690-4.
83. Portelli MA, Hodge E, Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(1):21-31.
84. Kuo I-H, Carpenter-Mendini A, Yoshida T, McGirt LY, Ivanov AI, Barnes KC, et al. Activation of epidermal toll-like receptor 2 enhances tight junction function: implications for atopic dermatitis and skin barrier repair. 2013;133(4):988-98.
85. De Benedetto A, Agnihotri R, McGirt LY, Bankova LG, Beck LAJJoID. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? 2009;129(1):14-30.

86. Kong HH, Segre JA. Skin microbiome: looking back to move forward. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 2):933-9.
87. 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. *Allergy.* 2006;61(8):969-87.
88. Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):769-79.
89. Takai T. TSLP expression: cellular sources, triggers, and regulatory mechanisms. *Allergol Int.* 2012;61(1):3-17.
90. Gao PS, Rafaels NM, Mu D, Hand T, Murray T, Boguniewicz M, et al. Genetic variants in thymic stromal lymphopoietin are associated with atopic dermatitis and eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(6):1403-7 e4.
91. weidinger s. <79a7c376-5e7a-431d-8bfe-3975a6652198.pdf>.
92. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nature Reviews Disease Primers.* 2018;4(1):1.
93. Rudikoff DJAdL. Lebwohl M. 1998;351:1715-21.
94. Deleuran M, Vestergaard C. Clinical heterogeneity and differential diagnosis of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2014;170 Suppl 1:2-6.
95. Julián-González RE, Orozco-Covarrubias L, Durán-McKinster C, Palacios-Lopez C, Ruiz-Maldonado R, Sáez-de-Ocariz MJPd. Less common clinical manifestations of atopic dermatitis: prevalence by age. 2012;29(5):580-3.
96. Simpson EL, Thompson MM, Hanifin JMJD. Prevalence and morphology of hand eczema in patients with atopic dermatitis. 2006;17(3):123-7.

97. Brans R, Hübner A, Gediga G, John SMJCD. Prevalence of foot eczema and associated occupational and non-occupational factors in patients with hand eczema. 2015;73(2):100-7.
98. Wolf R, Orion E, Tuzun Y. Periorbital (eyelid) dermatides. Clin Dermatol. 2014;32(1):131-40.
99. Kulthanan K, Samutrapong P, Jiamton S, Tuchinda PJAPjoa, immunology. Adult-onset atopic dermatitis: a cross-sectional study of natural history and clinical manifestation. 2007;25(4):207.
100. Vinding GR, Zarchi K, Ibler KS, Miller IM, Ellervik C, Jemec GBJAd-v. Is adult atopic eczema more common than we think?—A population-based study in Danish adults. 2014;94(4):480-2.
101. Mortz C, Andersen K, Dellgren C, Barington T, Bindslev-Jensen CJA. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. 2015;70(7):836-45.
102. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JIJJotAAoD. Persistence of atopic dermatitis (AD): a systematic review and meta-analysis. 2016;75(4):681-7. e11.
103. Matiz C, Tom WL, Eichenfield LF, Pong A, Friedlander SFJPD. Children with atopic dermatitis appear less likely to be infected with community acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: the San Diego experience. 2011;28(1):6-11.
104. Balma-Mena A, Lara-Corrales I, Zeller J, Richardson S, McGavin MJ, Weinstein M, et al. Colonization with community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in children with atopic dermatitis: a cross-sectional study. 2011;50(6):682-8.
105. Huang JT, Abrams M, Tlougan B, Rademaker A, Paller ASJP. Treatment of Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. 2009;123(5):e808-e14.
106. Leung DY. Why is eczema herpeticum unexpectedly rare? Antiviral Res. 2013;98(2):153-7.

107. Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M. The role of Malassezia in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(1):125-36.
108. Heine G, Schnuch A, Uter W, Worm M, Information Network of Departments of D, German Contact Dermatitis Research G. Type-IV sensitization profile of individuals with atopic eczema: results from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) and the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Allergy.* 2006;61(5):611-6.
109. Brenninkmeijer E, Schram M, Leeftang M, Bos J, Spuls PIJBJoD. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. 2008;158(4):754-65.
110. Williams HCJNEJoM. Atopic dermatitis. 2005;352(22):2314-24.
111. Simonsen AB, Johansen JD, Deleuran M, Mortz CG, Skov L, Sommerlund M. Children with atopic dermatitis may have unacknowledged contact allergies contributing to their skin symptoms. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV.* 2018;32(3):428-36.
112. *Dermatology SSoADtSIJ.* Consensus report of the European task force on atopic dermatitis. 1993;186(1):23-31.
113. Vichyanond P, Pacharn P, Pleyer U, Leonardi AJPA, *Immunology.* Vernal keratoconjunctivitis: a severe allergic eye disease with remodeling changes. 2014;25(4):314-22.
114. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer BJBJoO. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. 2000;84(8):834-6.
115. Bair B, Dodd J, Heidelberg K, Krach KJAod. Cataracts in atopic dermatitis: a case presentation and review of the literature. 2011;147(5):585-8.
116. Tzanakis NE. Pulmonary involvement and allergic disorders in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology.* 2010;16(3).

117. Niwa Y, Sumi H, Akamatsu H. An association between ulcerative colitis and atopic dermatitis, diseases of impaired superficial barriers. *J Invest Dermatol.* 2004;123(5):999-1000.
118. Salsano ME, Graziano L, Luongo I, Pilla P, Giordano M, Lama G. Atopy in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Acta Paediatr.* 2007;96(4):561-6.
119. Yap HK, Yip WC, Lee BW, Ho TF, Teo J, Aw SE, et al. The incidence of atopy in steroid-responsive nephrotic syndrome: clinical and immunological parameters. *Annals of allergy.* 1983;51(6):590-4.
120. Kokkonen J, Niinimäki A. Increased incidence of autoimmune disorders as a late complication in children with early onset dermatitis and/or milk allergy. *J Autoimmun.* 2004;22(4):341-4.
121. Pedullá M, Fierro V, Papacuiuolo V, Alfano R, Ruocco E. Atopy as a risk factor for thyroid autoimmunity in children affected with atopic dermatitis. 2014;28(8):1057-60.
122. Rabin RL, Levinson AI. The nexus between atopic disease and autoimmunity: a review of the epidemiological and mechanistic literature. *Clin Exp Immunol.* 2008;153(1):19-30.
123. Mittermann I, Aichberger KJ, Bänder R, Mothes N, Renz H, Valenta RJCoia, et al. Autoimmunity and atopic dermatitis. 2004;4(5):367-71.
124. Sismanopoulos N, Delivanis D-A, Mavrommati D, Hatziagelaki E, Conti P, Theoharides TC. Do mast cells link obesity and asthma? 2013;68(1):8-15.
125. Pike KC, Inskip HM, Robinson SM, Cooper C, Godfrey KM, Roberts G, et al. The relationship between maternal adiposity and infant weight gain, and childhood wheeze and atopy. 2013;68(4):372-9.
126. Chernyshov PV. Gender differences in health-related and family quality of life in young children with atopic dermatitis. 2012;51(3):290-4.

127. White A, Horne DJ, Varigos GA. Psychological profile of the atopic eczema patient. *The Australasian journal of dermatology*. 1990;31(1):13-6.
128. Gieler U, Ehlers A, Hohler T, Burkard G. [The psychosocial status of patients with endogenous eczema. A study using cluster analysis for the correlation of psychological factors with somatic findings]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 1990;41(8):416-23.
129. Takahashi H, Tsuji H, Honma M, Shibaki H, Nakamura S, Hashimoto Y, et al. Japanese patients with psoriasis and atopic dermatitis show distinct personality profiles. 2013;40(5):370-3.
130. Slattery MJ, Essex MJ. Specificity in the association of anxiety, depression, and atopic disorders in a community sample of adolescents. *J Psychiatr Res*. 2011;45(6):788-95.
131. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):428-33.
132. Cicek D, Halisdemir N, Dertioglu SB, Berilgen MS, Ozel S, Colak C. Increased frequency of restless legs syndrome in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37(5):469-76.
133. Pedersen MS, Benros ME, Agerbo E, Borglum AD, Mortensen PB. Schizophrenia in patients with atopic disorders with particular emphasis on asthma: a Danish population-based study. *Schizophr Res*. 2012;138(1):58-62.
134. Saint-Mezard P, Chavagnac C, Bosset S, Ionescu M, Peyron E, Kaiserlian D, et al. Psychological stress exerts an adjuvant effect on skin dendritic cell functions in vivo. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2003;171(8):4073-80.
135. Choi EH, Brown BE, Crumrine D, Chang S, Man MQ, Elias PM, et al. Mechanisms by which psychologic stress alters cutaneous permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity. *J Invest Dermatol*. 2005;124(3):587-95.

136. Msika P, De Belilovsky C, Piccardi N, Chebassier N, Baudouin C, Chadoutaud B. New emollient with topical corticosteroid-sparing effect in treatment of childhood atopic dermatitis: SCORAD and quality of life improvement. *Pediatric dermatology*. 2008;25(6):606-12.
137. Ng JP, Liew HM, Ang SB. Use of emollients in atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2015;29(5):854-7.
138. Langan SM, Flohr C, Williams HC. The role of furry pets in eczema: a systematic review. *Archives of dermatology*. 2007;143(12):1570-7.
139. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2000;4(37):1-191.
140. Janmohamed SR, Oranje AP, Devillers AC, Rizopoulos D, van Praag MC, Van Gysel D, et al. The proactive wet-wrap method with diluted corticosteroids versus emollients in children with atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1076-82.
141. Shlivko IL, Kamensky VA, Donchenko EV, Agrba P. Morphological changes in skin of different phototypes under the action of topical corticosteroid therapy and tacrolimus. *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)*. 2014;20(2):136-40.
142. Thyssen JP, Halling-Overgaard AS, Andersen YMF, Gislason G, Skov L, Egeberg A. The association with cardiovascular disease and type 2 diabetes in adults with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;178(6):1272-9.
143. Silverwood RJ, Forbes HJ, Abuabara K, Ascott A, Schmidt M, Schmidt SAJ, et al. Severe and predominantly active atopic eczema in adulthood and long term risk of cardiovascular disease: population based cohort study. *BMJ*. 2018;361:k1786.

144. Silverberg JI, Becker L, Kwasny M, Menter A, Cordoro KM, Paller AS. Central obesity and high blood pressure in pediatric patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2015;151(2):144-52.
145. Zhang A, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: a systematic review and metaanalysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(4):606-16.e4.
146. Ewald DA, Malajian D, Krueger JG, Workman CT, Wang T, Tian S, et al. Meta-analysis derived atopic dermatitis (MADAD) transcriptome defines a robust AD signature highlighting the involvement of atherosclerosis and lipid metabolism pathways. *BMC medical genomics.* 2015;8:60.
147. Brunner PM, Suarez-Farinas M, He H, Malik K, Wen HC, Gonzalez J, et al. The atopic dermatitis blood signature is characterized by increases in inflammatory and cardiovascular risk proteins. *Scientific reports.* 2017;7(1):8707.
148. Hjuler KF, Bottcher M, Vestergaard C, Deleuran M, Raaby L, Botker HE, et al. Increased Prevalence of Coronary Artery Disease in Severe Psoriasis and Severe Atopic Dermatitis. *The American journal of medicine.* 2015;128(12):1325-34.e2.
149. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 1994;7(5):441-58.
150. Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A, et al. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *The American journal of cardiology.* 1997;79(7):921-8.
151. Eidem BW, Tei C, O'Leary PW, Cetta F, Seward JBJJotASoE. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. 1998;11(9):849-56.

152. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and right ventricular ejection fraction in pediatric and adolescent patients with tetralogy of Fallot, patients with atrial septal defect, and age-matched normal subjects. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2011;100(1):67-75.
153. Helbing WA, Bosch HG, Maliepaard C, Rebergen SA, van der Geest RJ, Hansen B, et al. Comparison of echocardiographic methods with magnetic resonance imaging for assessment of right ventricular function in children. *The American journal of cardiology*. 1995;76(8):589-94.
154. Brescoll J, Daveluy S. A review of vitamin B12 in dermatology. *American journal of clinical dermatology*. 2015;16(1):27-33.
155. Kim G, Bae JH. Vitamin D and atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2016;32(9):913-20.
156. Kim MJ, Kim SN, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Vitamin D Status and Efficacy of Vitamin D Supplementation in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2016;8(12).
157. Aksakal EJS. STRAİN/STRAİN RATE EKOKARDİYOGRAFİ. 2005;37:7-13.
158. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(2):93-111; quiz 89-90.
159. Uluckan O, Wagner EF. Chronic systemic inflammation originating from epithelial tissues. *The FEBS journal*. 2017;284(4):505-16.

160. Akyüz Özkan E, Serin Hİ, Khosroshahi HE, Kılıç M, Ekim M, Beysel P, et al. Arterial Stiffness, Distensibility, and Strain in Asthmatic Children. *Medical Science Monitor*. 2016;22:251-7.
161. LACOMBE F, DART A, DEWAR E, JENNINGS G, CAMERON J, LAUFER E. Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *European heart journal*. 1992;13(8):1040-5.
162. Kim SA, Park SM, Kim MN, Kim YH, Cho DH, Ahn CM, et al. The relationship between mechanical properties of carotid artery and coronary artery disease. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2012;13(7):568-73.
163. de Korte CL, Hansen HH, van der Steen AF. Vascular ultrasound for atherosclerosis imaging. *Interface focus*. 2011;1(4):565-75.
164. Mikola H, Pahkala K, Ronnema T, Viikari JS, Niinikoski H, Jokinen E, et al. Distensibility of the aorta and carotid artery and left ventricular mass from childhood to early adulthood. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2015;65(1):146-52.
165. Okubo M, Ino T, Takahashi K, Kishi M, Akimoto K, Yamashiro Y. Age dependency of stiffness of the abdominal aorta and the mechanical properties of the aorta in Kawasaki disease in children. *Pediatric cardiology*. 2001;22(3):198-203.
166. Teixeira R, Vieira MJ, Goncalves A, Cardim N, Goncalves L. Ultrasonographic vascular mechanics to assess arterial stiffness: a review. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2016;17(3):233-46.
167. Sun WX, Jin D, Li Y, Wang RT. Increased arterial stiffness in stable and severe asthma. *Respiratory medicine*. 2014;108(1):57-62.
168. Weiler Z, Zeldin Y, Magen E, Zamir D, Kidon MI. Pulmonary function correlates with arterial stiffness in asthmatic patients. *Respiratory medicine*. 2010;104(2):197-203.

169. Ulger Z, Gulen F, Ozyurek AR. Abdominal aortic stiffness as a marker of atherosclerosis in childhood-onset asthma: a case-control study. *Cardiovasc J Afr.* 2015;26(1):8-12.
170. Caso P, Galderisi M, Cicala S, Cioppa C, D'andrea A, Lagioia G, et al. Association between myocardial right ventricular relaxation time and pulmonary arterial pressure in chronic obstructive lung disease: analysis by pulsed Doppler tissue imaging. 2001;14(10):970-7.
171. Ionescu AA, Ionescu A-a, Payne N, Obieta-Fresnedo I, Fraser AG, Shale DJJAjor, et al. Subclinical right ventricular dysfunction in cystic fibrosis: a study using tissue Doppler echocardiography. 2001;163(5):1212-8.
172. Galiuto L, Ignone G, DeMaria ANJTAjoc. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. 1998;81(5):609-14.
173. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PMJAhj. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. 1984;107(3):526-31.
174. Potaczek DP. Links between allergy and cardiovascular or hemostatic system. *International journal of cardiology.* 2014;170(3):278-85.

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 15.08.2018

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Atopik Dermatitli Çocuklarda Subklinik Ateroskleroz ve Kardiyak Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Mustafa Arga			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Allerji ve İmmünoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEİYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEİYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
	FAZ 4	<input type="checkbox"/>			
	Gözetimsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>			
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>			
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>			
	İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>			
	Retrospektif	<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	
			ULUSAL	<input type="checkbox"/>	
			ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018/0324	Tarih: 15.08.2018			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerçek, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 15.08.2018

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Atopik Dermatitli Çocuklarda Subklinik Ateroskleroz ve Kardiyak Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	H	E	H	E	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

