

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI ATOPIK DERMATİT KLİNİK
BULGULARININ VİTAMİN D İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Hatice Burcu ÇAĞLAR

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2018**

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLUK ÇAĞI ATOPIK DERMATİT KLİNİK
BULGULARININ VİTAMİN D İLE İLİŞKİSİ

Dr. Hatice Burcu ÇAĞLAR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Abdülkadir KOÇAK

ESKİŞEHİR
2018

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Hatice Burcu ÇAĞLAR'a ait "Çocukluk Çağı Atopik Dermatit Klinik Bulgularının Vitamin D ile İlişkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Abdülkadir KOÇAK

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Koray HARMANCI

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Mustafa ARGA

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....

Tarih veSayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ

Dekan

TEŐEKKÖR

Eskişehir Osmangazi Üniwersitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarıma, tezimin hazırlanması sırasındaki emek ve katkılarından dolayı tez danıőman hocam Prof. Dr. Abdölkadir KOÇAK'a, tez hazırlık aőamasındaki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Koray HARMANCI'ya, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ'ye ve Uzm. Dr. Hülya ANIL'a teşekkür ederim.



ÖZET

Caglar, H.B. Çocukluk Çağı Atopik Dermatit Klinik Bulgularının Vitamin D ile İlişkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2018. Atopik dermatit süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde başlayan, genetik faktörlerin eşlik ettiği, çeşitli allerjenler ile tetiklenebilen, kronik tekrarlayıcı enflamatuar deri hastalığıdır. D vitaminin sağlam epidermal bariyer oluşumu ve immun sistem üzerine etkileri değerlendirildiğinde atopik dermatit ile ilişkisi son yıllarda çalışmalara konu olmuştur. Çalışmamızda AD klinik şiddeti ve laboratuvar bulgularının D vitamini ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmaya 3 ay-5 yaş arası 30 kız ve 54 erkek olgu dahil edildi ve öykü, muayene bulguları, tedavi bilgileri kaydedildi. Laboratuvar bulgularından; serum total IgE, kan eozinofil, spesifik IgE düzeyi (bebek tarama testi, yumurta akı, inek sütü), deri prick testi sonuçları dosyalarından incelendi. Atopik dermatit klinik ağırlığı SCORAD indeksi ile değerlendirildi. Poliklinik kontrollerinde 25 (OH) D vitamini düzeyi çalışıldı ve <12 ng / mL eksiklik, 12-20 ng / mL yetersizlik, >20 ng / mL yeterli olarak kabul edildi. Olguların %22,6'sında serum total IgE düzeyi yüksek, %32.1'inde inek sütü ve/veya yumurta akı spesifik IgE düzeyi 0.35 kIU/ L üzerindeydi ve %22,6'sında deri prick testi pozitifliği. Olguların %65,5'i ekstrinsik AD, %34,5'u intrinsik AD olarak değerlendirildi ve % 42,8'inde eşlik eden atopik hastalık mevcuttu. SCORAD indeks puan düzeyine göre hastalığın şiddeti %46,4'ünde hafif, % 40,5'inde orta, % 13,1'inde ağır idi. D vitamini düzeyi 6'sında eksik, 15'inde yetersiz, 63'ünde ise yeterli düzeyde idi. D vitamini düzeyi sınıflamasına göre gruplar arasında SCORAD indeks puan sınıflaması, serum total IgE, serum eozinofil sayısı, deri prick testi pozitifliği, ek atopik hastalık açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Literatürde D vitamini ve atopik dermatit şiddetiyle ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar olması nedeniyle detaylı ve ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Atopik Dermatit, SCORAD, D vitamini

ABSTRACT

Caglar, H.B. The Relationship Between Clinical Findings of Childhood Atopic Dermatitis and Serum Vitamin D Levels. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Speciality Thesis in Department of Pediatrics, Eskisehir, 2018. Atopic dermatitis is chronic inflammatory disease caused by the complex interaction of genetic, immune and environmental factors and seen especially in infancy and early childhood. In many studies relationship between vitamin D and atopic dermatitis is studied because of the vitamin D's effect on epidermal barrier growth and immunological mechanisms. Purpose of our study is finding relationship a between atopic dermatitis clinical severity, laboratuary findings and serum vitamin D levels. Thirty girls and fifty-four boys, aged between 3 months- 5 years included the study. Patient's clinical story, physcial examination notes, treatment informations, laboratuary measurements (serum total IgE levels, blood eosinophil count, radioallergosorbent testing results (RAST) (spesific IgE for egg white, cow milk), skin prick test results were evaluated. Patients' atopic dermatitis clinical severtiy was determined with SCORAD index. Patients' serum vitamin D levels studied in their clinical visits. Serum vitamin D levels were categorized as <12 ng/mL deficiency, 12-20 ng/mL insufficiency, >20 ng/mL sufficient. Twenty-three percent of patients had high serum total Ig E levels, 32% of patients's RAST levels (spesific IgE for cow milk and/or egg white) were higher than 0.35 kIU/L and 23% of patients in this group had positive skin prick tests. Twenty five percent of patients had extrinsic atopic dermatitis, 34,5% of patients had intrinsic atopic dermatitis and 42,8% of all patients had additional atopical disease. Patients' AD severity was categorized considering by SCORAD index and 46,4% of all patients was mild, 40,5% of all were moderate, 13,1% of all were severe. Patients's vitamin D levels determined as deficient in six patient, insufficient in 15 patient, sufficient in 63 patient. There was no significant difference for SCORAD index, serum total IgE levels, blood eozinofil count, skin prick test results, additional atopical disease between patient groups (categorized for vitamin D levels). There is a need for further studies about relationship between vitamin D levels and atopical dermatitis severity because of the conflicting results of previous studies.

Key Words: Atopic dermatitis, SCORAD, Vitamin D

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Atopik Dermatit	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyopatogenez	4
2.1.4. Klinik Bulgular	13
2.1.5. Histopatoloji	17
2.1.6. Atopik Dermatitte Eşlik Eden Bulgular	18
2.1.7. Tanı	19
2.1.8. Ayırıcı Tanı	21
2.1.9. Atopik Dermatit Ağırlığının Belirlenmesi	23
2.1.10. Laboratuvar Bulguları	26
2.1.11. Komplikasyonlar	27
2.1.12. Atopik Dermatit Tedavisi	28

	Sayfa
2.2. D vitamini	33
2.2.1. D Vitamini Sentezi	33
2.2.2. D Vitamini Metabolizması	35
2.2.3. Vitamin D Reseptörleri	36
2.2.4. D Vitamini Fonksiyonları	37
2.2.5. D Vitamini Düzeyleri	38
2.3. D Vitamini ve Atopik Dermatit İlişkisi	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. Olgular	41
3.2. Atopik Dermatit Klinik Şiddetinin Değerlendirilmesi	42
3.3. Laboratuvar Tetkikleri ve Değerlendirilmesi	42
3.3.1. Tam Kan Sayımı ve Eozinofil Sayısı Tayini	42
3.3.2. Serum İmmunglobulin Düzeyleri	43
3.3.3. Total IgE Ölçümü	43
3.3.4. Besin Spesifik IgE Ölçümü	43
3.3.5. Deri Prick Testi	43
3.3.5. Serum 25-hidroksi-vitamin D Düzeyi	44
3.4. İstatistiksel Yöntem	44
3.5. Etik Kurul Onayı	44
4. BULGULAR	45
4.1. Genel Özellikler	45
4.2. Nonatopik ve Atopik Olan AD' li Olguların Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması	48
4.3. Olguların Ek Atopik Hastalık Varlığı ile Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması	50

	Sayfa
4.4. 25 (OH) D vitamini Düzeyine Göre Karşılaştırılması Klinik ve Laboratuvar bulgularının	51
4.5. Olguların SCORAD İndeks Puan Sınıflaması ile D vitamini Alım Süresi ve Şekli Arasındaki İlişki	53
4.6. Yaş gruplarına göre 25 (OH) D Vitamini Düzey Sınıflaması	54
4.7. Olguların SCORAD İndeks Puan Sınıflaması ile Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması	54
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	71
KAYNAKLAR	76
EKLER	
EK 1: Atopik Dermatit Ağırlık Ölçeği (SCORAD İndeksi)	
EK 2: Atopik Dermatit Hastalarında Atopi Öyküsü ve D Vitamini Düzeyini Etkileyen Faktörleri Araştırma Anketi	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AD	Atopik Dermatit
AMP	Antimikrobiyal Peptid
CLA	Kutanöz Lenfosit İlişkili Antijen
DPT	Deri Prick Testi
ECP	Eozinofil Katyonik Protein
FcεRI	Yüksek afiniteli IgE reseptörü
FGF	Fibroblast Growth Factor (Fibroblast büyüme faktörü)
HPV	Human Papilloma Virüs
HSV	Herpes Simplex Virüs
IFN	İnterferon
IgA	İmmun globulin A
IgE	İmmun globulin E
IgG	İmmun globulin G
IgM	İmmun globulin M
IL	İnterlökin
LH	Langerhans Hücresi
MBP	Majör Bazik Protein
MDC	Makrofaj Derivesi Kemokin
MHC II	Majör Histokompabilite Kompleksi II
NK	Natural Killer
PAF	Platalet Aktive Edici Faktör
PGE2	Prostaglandin E2
PTH	Parathormon
RXR	Retinoik Asit X Reseptörü

<i>S. Aureus</i>	<i>Stafilokokus aureus</i>
SCORAD	Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index (Atopik Dermatit Ağırlık Ölçeği)
sIgE	Spesifik Immunglobulin E
Th1	T helper 1 (yardımcı T hücresi)
Th2	T helper 2 (yardımcı T hücresi)
TIM-1	T hücre immunglobulin musin domain protein 1
TIS	Tree Item Severity (Üç Madde Şiddeti)
TKİ	Topikal Kalsinörin inhibitörleri
TKS	Topikal kortikosteroidler
TLRS	Toll-like reseptörler
TNF	Tümör Nekroz Faktör
TSLP	Timik Stromal Lenfoprotein
VDR	Vitamin D Reseptörü
1,25 (OH) ₂ D	1,25 dihidroksivitamin D
25 (OH) D	25-hidroksi-vitamin-D

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Atopik dermatitte immünolojik değişiklikler	7
2.2. AD' de akut ve kronik fazdaki immünolojik değişiklikler	8
2.3. Yaşa göre infantil dönem ve çocukluk çağında AD yerleşim bölgeleri ve lezyonların özellikleri	14
2.4. Yaşa göre adölesan ve erişkin dönemde AD yerleşim bölgeleri ve lezyonların özellikleri	15
2.5. A: Atopik dermatitte klinik bulgular B: Histolojik bulgular	17
2.6. Atopik Dermatit tedavisinde Basamak Yönetimi Temel tedavi	29
2.7. D Vitamini Metabolizması	36
4.1. Grupların ek atopik hastalık durumuna göre dağılımı	48
4.2. Nonatopik ve atopik olguların dağılımı	48
4.3. 25 (OH) D vitamini düzey sınıflaması ile SCORAD indeksi arasındaki ilişki	55

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. Atopik dermatit de gelişen immünolojik değışiklikler	9
2.2. Atopik dermatit lezyonlarını tetikleyen faktörler	12
2.3. Ekstrinsik ve intrinsik AD' in özellikleri	16
2.4. Hanifin ve Rajka atopik dermatit tanı ölçütleri	20
2.5. Amerikan Dermatoloji Akademisi Atopik Dermatit Tanı Ölçütleri (2001)	21
2.6. Atopik dermatitte ayırıcı tanı	23
2.7. AD' de skorlama yöntemleri ve dereceleri	26
4.1. Atopik dermatit tanılı olguların genel özellikleri	45
4.2. AD tanılı olguların laboratuvar bulguları	47
4.3. Nonatopik ve atopik AD'li olguların klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	49
4.4. Nonatopik ve atopik olguların 25 (OH) D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması	50
4.5. Ek atopik hastalık varlığı ile laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	51
4.6. 25 (OH) D vitamini düzey sınıflamasına göre klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	53
4.7. Olguların yaş gruplarına göre 25 (OH) D vitamin düzey sınıflaması	54
4.8. SCORAD indeks puanları ile 25 (OH) D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması	54
4.9. SCORAD indeks puan sınıflamasının klinik ve laboratuvar bulguları ile karşılaştırması	56

1. GİRİŞ

Atopik dermatit (AD) çocuklarda ve erişkinlerde görülen prevalansı giderek artan genetik faktörlerin eşlik ettiği kaşıntı, kuruluk ve egzema ile karakterize kronik enflamatuvar deri hastalığıdır (1,2). Çocukların % 45'inde ilk 6 ayda, % 60'ında hayatın birinci yılında ve % 85'inde 5 yaşından önce başlamakla birlikte her yaşta görülebilmektedir (3,4). AD'in çocuklarda prevalansı % 10-30 arasında değişmekte olup prevansta son yıllarda belirgin artış bulunmaktadır. AD patogenezinde genetik, immünolojik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır ve temel olarak deri bariyer disfonksiyonu ve immün sistemin aşırı aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır (5). Özellikle stratum korneumun antimikrobiyal bariyer fonksiyonunun ve geçirgenlik fonksiyonunun kaybı söz konusudur.

Atopik dermatitte klinik bulgular hastanın yaşına göre lezyonların durumuna göre farklılık göstermektedir. Akut egzematöz lezyonlar yoğun kaşıntı, sulantılı, kabuklu eritematöz papül ile karakterize olup kronik lezyonlar ise deri daha kalın, likenifiye, hiperpigmente, kabuklu ve fibrotik papüller ile karakterizedir (6). Atopik dermatit tanısı öykü ve klinik özelliklere dayanarak konulmaktadır ve tanıda bu özelliklere göre Hanifin ve Rajka tarafından hazırlanmış olan tanı ölçütleri kullanılmaktadır (7). AD klinik şiddetinin belirlenmesinde pek çok skora sistemi kullanılmaktadır fakat en yaygın kullanılan ölçme yöntemi Atopik dermatit ağırlık ölçüğü (SCORAD; Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index)'dir (8). Laboratuvar bulgularından total immunglobulin E (IgE), allerjen spesifik immunglobulin E (sIgE), total eozinofil sayımı, deri prick testi (DPT), intradermal test, atopi yama testi tanıya yardımcı olan testlerdir. AD'li hastaların tedavisinde epidermal bariyerin güçlendirilmesi ve kserozisin giderilmesi tedavinin en önemli basamağıdır ve hastanın yaşı, cinsiyeti, lezyonların yerleşim yeri ve hastalığın şiddetine göre tedavi seçimi yapılmaktadır.

İskelet sistemi dışında antiproliferatif, prodiferansiyatif, proapoptotik, immunomodülatör fonksiyonları olan D vitamini normal keratinosit gelişimi, işlevinde önemli rol oynamaktadır ve keratinosit proliferasyonu, diferensiasyonu ve sağlam bir epidermal bariyer oluşumunun düzenlenmesinde görevlidir (9). Vücutta birçok dokudaki farklı hücrelerde bulunduğu ortaya çıkan vitamin D reseptörlerinin (VDR) immun sistem düzenlenmesinde anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. D vitamini

yardımı ile vücutta katelisidin, defensin ve birçok antimikrobiyal protein sentezlenmektedir ve Katelisidin derideki antimikrobiyal peptidlerin(AMP) en önemlilerinden biridir. Katelisidin protein düşüklüğünün AD tablosunda rolü büyüktür (10).

Son yıllarda D vitamininin iskelet sistemi dışında epidermal bariyer oluşumu ve immun sistem üzerinde etkileri değerlendirildiğinde atopik dermatit klinik şiddeti ve laboratuvar bulguları ile D vitamini arasındaki ilişkiyi irdeleyen birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmamızda atopik dermatitli hastalarda vitamin D düzeyi ile atopik dermatit klinik şiddeti ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atopik Dermatit

2.1.1. Tanım

Atopik dermatit (AD) süt çocukluğu ve erken çocukluk çağında başlayan, genetik faktörlerin eşlik ettiği, çeşitli allerjenlerle tetiklenebilen, kaşıntı, kuruluk ve egzema ile karakterize kronik enflamatuvar deri hastalığıdır (1,2).

İlk kez Romalı bir tarihçi Suetonius tarafından, Roma imparatoru ve ailesinde kaşıntılı kronik deri hastalığı olarak tanımlanmıştır. Trousseau tarafından 1850 yılında deride kaşıntının astımla birlikte görülebileceği bildirmiştir (1). Atopik dermatitin allerjik rinit ve astımla ilişkisi Besnier tarafından 1892 yılında gösterilmiştir. Daha sonra Coka ve Cooke 1923’de Yunanca tuhaf, acaip anlamına gelen ‘atopos’ sözcüğünden atopi tanımlamasını türetmiş ve çevresel allerjenlere karşı yüksek düzeyde sIgE üretimi ile ailesel eğilimi tanımlamıştır. Wise ve Sulzberger 1933’de hastalığı detaylı bir şekilde tarif etmiş ve atopik dermatit olarak tanımlamıştır (11). Hanifin ve Rajka tarafından 1980 yılında hastalığa tanı koymada kullanılan majör ve minör özellikler tanımlanmıştır (7).

Dünya Allerji Organizasyonu (WAO) tarafından atopi ve atopik hastalıklar, sadece IgE aracılı sensitizasyon ile ilişkili olarak tanımlanmaktadır. Bu yüzden atopi terimi serumda sIgE antikorları veya pozitif cilt testi varlığında kullanılmaktadır (12). Günümüzde deri ve mukozalarda çevresel faktörlere karşı IgE üretiminde artışla seyreden ailesel duyarlılık olarak tanımlanmaktadır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Atopik dermatit hastaların % 45’inde ilk 6 ayda, % 60’ında hayatın birinci yılında ve % 85’inde 5 yaşından önce başlamakla birlikte her yaşta görülebilmektedir (4). Hastaların %17’sinde 7 yaşına kadar aralıklı semptomlar görülürken % 16.8’i erişkin dönemde başlamaktadır (13).

Atopik dermatit dünyada majör bir toplum sağlığı problemi olup Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa, Afrika’nın kentsel bölgeleri, Japonya, Avustralya ve diğer endüstrileşmiş ülkelerde çocuklarda prevalansı % 10-30 arasındadır (14). AD prevalansında 1960’lardan sonra üç kattan fazla bir artış olmuştur. Prevalansta artışa

çevresel faktörler ve beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklerin neden olduğu düşünülmektedir (15). Özellikle ev içi allerjenlerine (akar, küf gibi) maruziyetin artması ve anne sütü alımının azalması da bu artışa katkıda bulunmaktadır. Hijyen hipotezinin de AD gelişiminde geçerli olabileceğini gösteren epidemiyolojik çalışmalar vardır (16).

Dünyada AD insidansının giderek arttığı, son 40-50 yıl boyunca her on yılda bir 1-2 kat artış gösterdiği ve bu artışın özellikle sanayi ülkelerinin küçük kentlerinde yaşayan, yüksek sosyoekonomik sınıfa ait bireylerde olduğu gözlenmiştir (1,2,17).

2.1.3. Etyopatogenez

Atopik dermatitin etyopatogenezinde genetik zemin, çevresel faktörler, deri bariyer defektleri, infeksiyöz ajanlar ve immünolojik bozukluğun kompleks bir ilişkisi söz konusudur.

Kalıtım

Atopik dermatit gen-gen ve gen-çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan kompleks bir hastalıktır (18). Çoğu AD hastasının astım, allerjik rinokonjonktivit, gıda allerjileri, ebeveynlerde, kardeşlerde ve kendi çocuklarında atopik hastalıklar için aile öyküsü pozitif saptanmaktadır. Ebeveynlerin birinde AD varsa çocuklarında AD prevalansının %56 oranında, ebeveynlerin her ikisinde varsa prevalansının % 81 oranında olduğu gösterilmiştir (19). Aile ve ikizler üzerinde yapılan çalışmalar genetik temeli olduğuna işaret etmektedir. AD'li ikizlerde yapılan son çalışmalara göre monozigotik ikizlerde %75, dizigotik ikizlerde %20 konkordans oranı olduğunu gösterilmiştir (19).

Atopik dermatit gelişiminde genetik faktörlerin rolü önemlidir ve yirmiden fazla genin AD gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir. AD'de 3q21, 1q21, 16q, 17q25, 20p ve 3p26 kromozom lokusları gösterilmiş kromozomlardır (20). IgE üretiminin kontrol edildiği geni bulmak için yapılan çalışmalarda 6. ve 11. kromozomlar üzerinde bazı bulgular saptanmıştır fakat kesin bulgular elde edilememiştir. Bazı çalışmalarda ise IgE reseptörlerine karşı yüksek afinitesi olan beta subünitesi saptanmış ve bu genin 11q13 kromozomu altında uzandığı ve atopide rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (21,22,23).

Epidermal proteinleri kodlayan genler ve deriye spesifik olmayan immunolojik fonksiyonları kodlayan genlerin AD'de önemli yeri vardır (24,25). Kromozom 1q21'de yerleşen filagrin keratinositlerdeki keratin agregasyonunu düzenleyen proteinleri kodlamaktadır. Filagrin mutasyonu, hastalarda sıklıkla erken başlangıçlı şiddetli egzema, yüksek oranda allerjen sensitizasyonu ve çocukluk çağında astım geliştirme riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (13,26).

Sitokin gen kümesi kromozom 5q31-33 üzerinde bulunur ve immün cevabın hücre içi ve hücre yüzey medyatörlerini kodlayan birbirine sıkı bağlı ve fonksiyonel olarak ilişkili genleri içermektedir. İnterlökin 4 (IL-4), interlökin 13 (IL-13), T hücre immunglobulin musin domain protein 1 (TIM-1) ve SPINK5'i içeren bir grup gen ekspresyonu AD'de rol oynar. Yüksek afiniteli IgE reseptörü (FcεRI; 11q13), mast hücre kimaz (14q11), İnterlökin 4 reseptör alfa (IL-4RA) zinciri, Toll benzeri reseptör 2 polimorfizmleri AD ile ilişkili bulunmuş mutasyonlardır (25,26).

İmmunolojik Değişiklikler

Atopik dermatitin immunopatolojisi tam açıklanmamış olmakla birlikte antijenle başlatılan, T hücrelerinin aracılık ettiği tip 4 reaksiyon ve IgE nin aracılık ettiği tip 1 reaksiyonun rol oynadığı düşünülmektedir. Hastaların %80'inde hücrel immunité bozukluğu olduğu bildirilmiştir. CD4 sayısı artarken CD3 ve CD8 sayısı azalır. AD lezyonlarının aktivasyon ve erken gelişim evresinde hücre infiltrasyonunun baskın hücresinin T helper 2 (yardımcı T hücresi) (Th2) olduğu kronik lezyonlarda ise T helper 1 (yardımcı T hücresi) (Th1) sitokin cevabı baskın hale geldiği saptanmıştır (27,28).

Plazma hücresi B lenfositlerin farklılaşmasıyla oluşmakta ve B lenfosit tarafından sentezlenen IgE normal şartlarda serumda çok düşük oranlarda bulunur. Sentez aşamasında T, B lenfositler, mast hücreleri, bazofil, birçok yüzey molekülü ve IL-4, IL-13 gibi birçok sitokin başta olmak üzere etkileşim halinde görev almaktadır. Başta allerjik hastalıklarda olmak üzere parazitik, viral, onkolojik hastalıklar (Hodgkin hastalığı) ve T lenfosit bozukluğu olan immün yetmezlik tablolarında ciddi derecelerde artışlar görülmektedir. Bazı AD'li hastalarda %75-80'e varan oranlarda IgE yüksekliği görülürken son çalışmalarda erken başlangıçlı AD'nin genellikle saptanabilir bir IgE duyarlaşma bulgusu olmadan geliştiği görülmektedir (29). IgE

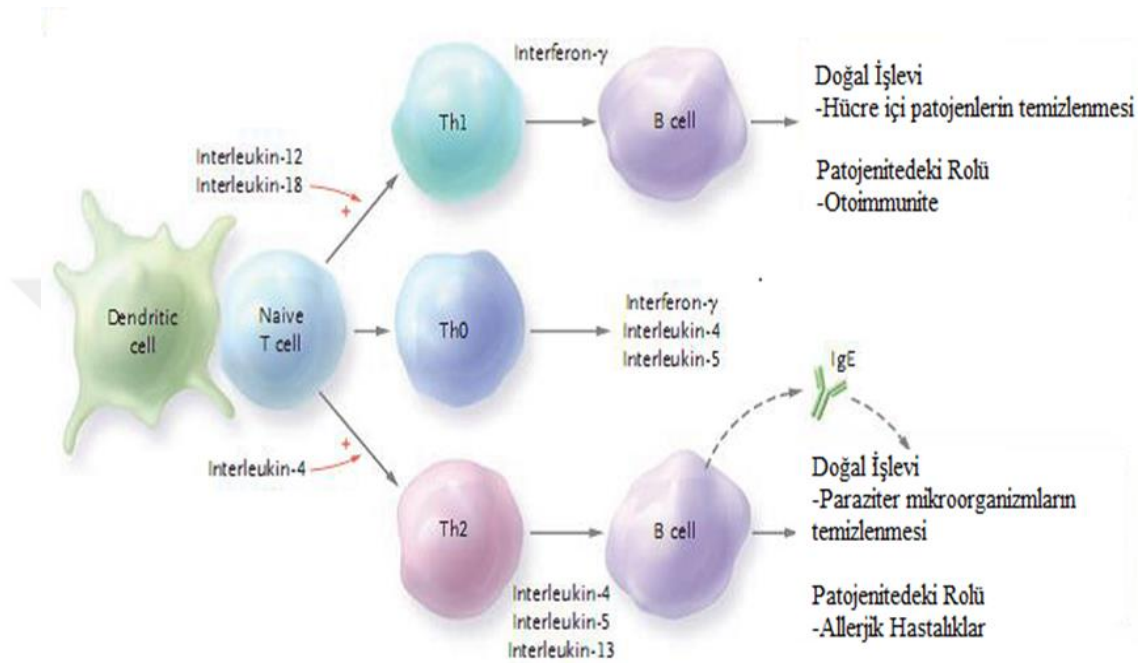
duyarlaşması erken başlangıçlı AD'li hastalarda lezyonlar ortaya çıktıktan birkaç ay sonra oluşabilmekte hatta bazı çocuklarda duyarlaşmanın hiçbir zaman oluşmadığı bilinmektedir (30). Hastalık remisyona girdiğinde bile hala serum IgE seviyesi yüksek kalabildiği için hastalığın aktivitesi ile IgE seviyeleri arasında bir korelasyon yoktur (30). IL-4 IgE artışına neden olmakta ve B hücreleri ve monositler üzerindeki düşük afiniteli IgE yapımını ve bağlanmasını etkilemektedir. IL-4 yapımı IL-2'nin Th2 hücrelerini aktive etmesiyle artarken interferon gama (IFN- γ) IL-4'ü inhibe eder (17,31).

Eozinofiller allerjik reaksiyonlarda önemli rolleri bulunan enflamatuar hücrelerdir ve majör bazik protein (MBP), eozinofil katyonik protein (ECP), eozinofil kaynaklı nörotoksin ve eozinofil peroksidaz dahil bol miktarda katyonik granül proteinleri içerirler. Bu mediatörlerin doku defektlerine sebep olduğu ve AD lezyonlarında biriktiği gösterilmiştir (32). Eozinofil sayısı her zaman AD lezyonları ile korele değildir. AD'li olgularda Th2 hücrelerinden IL-5 ekspresyonuna bağlı olarak eozinofil proliferasyonu, aktivasyonu ve kemotaksisi artar (33).

Eotaksinın insan eozinofil, bazofil ve Th2 lenfositleri için etkili bir kemotaktik protein olduğu saptanmıştır ve son çalışmalarda eozinofil kemotaktik protein ya da eotaksin olarak nitelendirilen kemokinin, IL-4 ile uyarılan fibroblastlardan aşırı miktarda eksprese edildiği bildirilmiştir (34). AD'li hastaların lezyonlu deri örnekleri sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında AD'li hastalarda eotaksin ve eotaksin reseptörü CCR3 ekspresyonunun önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir. CCR3 eksprese eden eozinofil ve T lenfositlerin AD enflamasyonunun başlaması ve devam etmesinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Eozinofiller için kemotaktik özellik taşıyan kemokinlerden biri de makrofaj ve timus epitelyum hücreleri tarafından eksprese edilen makrofaj derivesi kemokin (MDC)'dir. MDC'nin, AD'de lokal IgE cevabı ve eozinofil infiltrasyonunun güçlü aktivatörü olan bellek T hücreler için kemotaktik bir protein olduğu bildirilmiştir. AD'li hastalardaki serum MDC düzeyindeki artışın, SCORAD index, serum solubl e-selektin düzeyi, serum solubl IL-2 düzeyi ve eozinofili ile korele olduğu saptanmıştır (35).

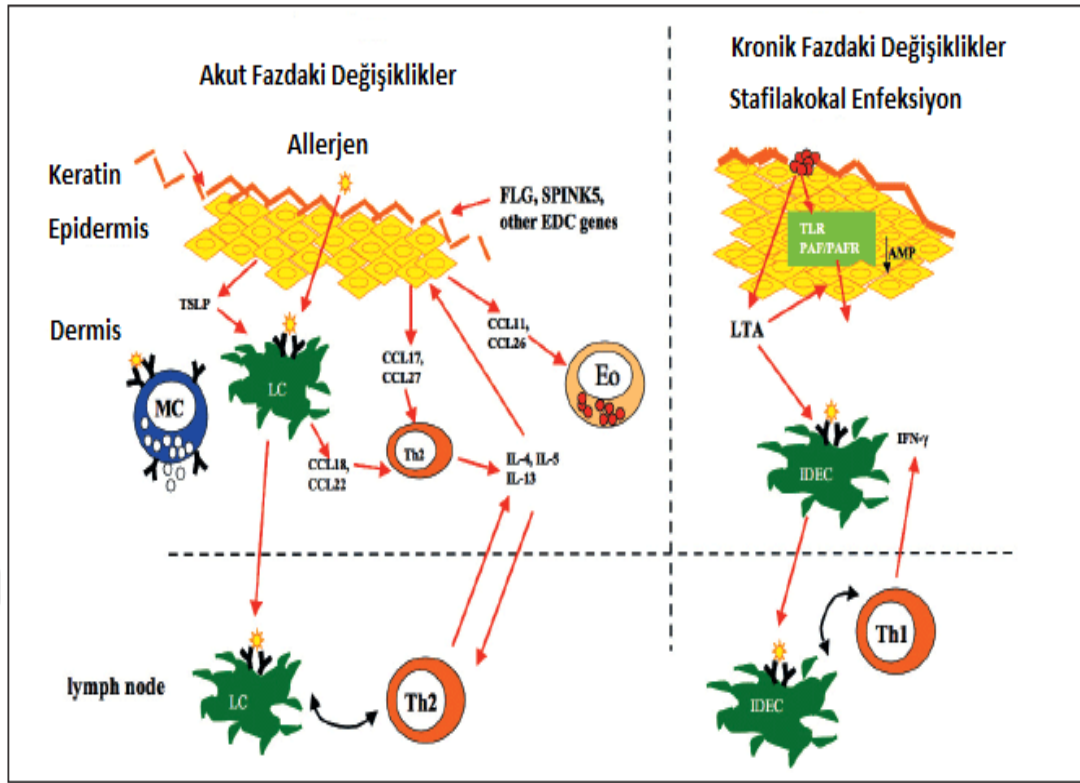
Epidermiste miyeloid dentritik hücrelerden langerhans hücreleri (LH) ve enflamatuar dendritik epidermal hücreler vardır (36). LH normal deride bulunur ancak enflamatuar dendritik epidermal hücreler sadece enflamasyonun olduğu deride

bulunur. Bu hücreler allerjenleri alarak Th1 ve Th2 hücrelerine, regülatör T hücrelerine sunarlar. LH'ne IgE bağlanması sonucu IL-16 üretimi ile derideki Th2 hücrelerini aktive eder (37). Enflamatuvar dendritik epidermal hücreler Th1'in IL-12 ve IL-18 sentezine neden olur ve proenflamatuvar sitokinler salınır. Sadece atopik dermatitte her iki tip hücre FcεRI eksprese ederler (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Atopik dermatitte immünolojik değişiklikler - Bieber ve ark.(38)'ndan alınmıştır.

Atopik dermatitli hastalarda serum immun globulin A (IgA), immun globulin G (IgG), immun globulin M (IgM) düzeyleri genellikle normaldir. Ancak hastalığın şiddetli seyrettiği durumlarda ve eklenen bir infeksiyon tablosunda artmış görülebilir. Genelde total IgG seviyesi normal olmasına karşın serumda IgG4 seviyesi yüksektir. Immunglobulin D düzeyleri ise düşüktür (39,40).



Şekil 2.2. AD' de akut ve kronik fazda immünolojik değişiklikler - Sehra ve ark.(41)'dan alınmıştır.

Atopik yanıtın başlaması atopik dermatitte allerjenlerin epitelyum bariyerden geçerek LH tarafından bağlanmasıyla başlamaktadır. Sonrasında aktive olmuş LH lenf nodlarına göç ederek, IL-4 aracılığıyla Th2 diferensiasyonunu sağlar. Keratinositler tarafından kemokinler (CCL17, CCL27, CCL11, CCL26) salgılanır. Stafilokokal ekzotoksinler LH ve dentritik hücreleri uyarak IL-1 β ve tümör nekroz faktör (TNF)- α üretirler. Mediyatörler yardımıyla kemokinlerin ekspresyonu artar. AD'deki Th2 hücreleri AMP üretimini azaltarak lezyonların artmasını sağlarlar. Plaklet aktive edici faktör (PAF) reseptörleri de lökotrien antagonistine (LTA) bağlanırlar. LTA tarafından aktive edilen dentritik hücreler Th1 yanıtını oluşturmak için deri lenf nodlarına göç ederler (41) (Şekil 2.2).

Tablo 2.1. Atopik dermatit de gelişen immünolojik değışiklikler (42).

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

Enfeksiyöz Tetikleyiciler

Atopik dermatit hastalarının bakteriyel, viral (*herpes simplex virüs* (HSV), *molloskum kontagiozum*, *human papilloma virüs* (HPV)) ve fungal deri infeksiyonlarına (*Trichopyton rubrum* ve *Malassezia* türleri) duyarlılığı artmıştır. Ciltte *Stafilokokus aureus* (*S. Aureus*) varlığı %90'ından fazlasında görülür ve derinin *S. aureus* ile kolonize olması derinin doğal immün sisteminin AD'nin yangısal mikroçevresi tarafından supresyonu ile açıklanmaktadır (43). Bu da alerjik duyarlaşma ve enflamasyona katkıda bulunmaktadır. Kaşıntının artması ciltteki *S. aureus*'a bağlı olabilir ve *S. Aureus* kaynaklı seramid miktarının artması cilt bariyeri defektini arttırabilmektedir (44). Ciltte bulunan antimikrobiyal peptid ailesinden İnsan β defensini HBD- 2 ve katelisin LL-37 *S. Aureus* çoğalmasının kontrolüyle ilgili proteinlerdendir (45). AD'de artan Th2 sitokinlerinden IL-4 ve IL-13 HBD-2 ile katelisin indüksiyonunu inhibe edebilmektedir.

Stafilokokus aureus enterotoksini AD'de enflamasyonu arttırır ve sIgE antikor oluşumunu provoke edebilir. Bu antikor AD hastalık şiddetini artırır. Enterotoksinler super antijen olarak işlev görerek majör histokompatible kompleksi II (MHC II) ile etkileşime girerek çok sayıda aktive T hücresi ile enflamasyon genişler.

Enterotoksinler topikal kortikosteroid tedavisine direnç oluşturabilmektedir (46). *S.Aureus'un* hücre duvarındaki komponentleri keratinositlerden Timik Stromal Lenfoprotein (TSLP) üretimine neden olur. Bu sitokin makrofaj ve dendritik hücrelerden CCL17 ve CCL20 üretimine ve Th2 infiltrasyonu ile IL-4 ve IL-13 salınımına neden olup sonuçta deride stafilokok adhezyonunu artırır. Stafilokok ekzotoksinleri deri LH'lerini ve makrofajları IL-1 ve TNF- α 'yı içeren keratinosit enflamatuvar medyatörlerini üretmesi için aktive eder. Bu medyatörler endotel hücre adezyon reseptörlerinin ekspresyonunu ve T hücre göçüne neden olan kemokinleri artırır. E-selektin derideki kutanöz lenfosit ilişkili antijen (CLA) pozitif hafıza T hücrelerine bağlanır ve Th2 sitokinleri üretilir. AD hastalarında Stafilokok ekzotoksinine karşı oluşan sIgE antikorları bazofil ve mast hücrelerine bağlanıp histamin salınımına neden olur ve sonuçta kaşıntılı deri oluşur (41,47).

İmmunolojik olarak CD8+ sitotoksik T hücrelerinin sayısı ve aktivitesi ile birlikte AD'de natural killer (NK) hücrelerinin de aktivitesi azalmaktadır. Gecikmiş tip hipersensitivite yanıtı azalmakta, ayrıca azalmış plazmositoid dentritik hücre popülasyonu nedeniyle bu olgularda HSV, *molluskum kontagiozum*, HPV infeksiyonları gibi viral infeksiyonlar ile yüzeysel fungal infeksiyonlar daha sık gelişmektedir (4,48).

Atopik dermatitli hastalarda viral deri infeksiyonlarına yatkınlık yapan bazı kofaktörler belirlenmiştir. Bunlar Th2 polaritesinin, duyarlanma sayısının ve AD'nin şiddetinin artmasıdır. Th2 polaritesinin artması immünolojik olarak önemlidir çünkü Th2 sitokinleri viral savunma için gerekli olan doğal ve kazanılmış immün sistemin bazı bileşenlerini ve epidermal farklılaşma kompleksindeki filagrin ve diğer bazı proteinlerin ekspresyonunu in vitro olarak azaltır (49).

Atopik kişilerde yüzeysel fungal infeksiyonlar da sık görülmekte ve kronikleşme eğilimi göstermektedirler. *Tricophyton rubrum*'un neden olduğu dermatofit infeksiyonları normal bireylere göre üç kat daha sık görülmektedir. Son yıllarda *Malezia furfur* (*Pitrosporium ovale*)' un da lipofilik karakterde bir maya olduğu ve özellikle seboreik dokularda bulunduğu saptanmıştır. *Malezia furfur*' a karşı oluşan IgE antikorları özellikle AD'de ve baş-boyun seboreik dermatiti olanlarda görülür. Dermatofit infeksiyonlarının tekrarlaması AD'in kliniğinde alevlenmelere yol açabilir. Fungusların bunu sIgE antikorlarının aracılık ettiği Tip 1

reaksiyonla gerçekleştirdiği gösterilmiştir. Ketakonazol tedavisiyle egzematöz enflamasyonun gerilediği ve IgE düzeylerinin azaldığı bildirilmektedir (50).

Bozulmuş Deri Bariyeri

Derinin bariyer fonksiyonunda azalmasının nedenleri olarak; kornifiye tabaka genleri olan Flagrin, lorikrin ve involukrin mutasyonu seramid düzeylerinde azalma, endojen proteolitik enzimlerin artması ve transepidermal su kaybının artışı gösterilmektedir. Savunmanın ilk basamağını oluşturan stratum korneumdaki primer bir hasarın AD'nin enflamatuar kaskadını tetikleyerek transepidermal su kaybının artması ile irritan ve allerjenlerin girişine, sekonder enfeksiyona, enflamasyonun artmasına neden olduğu düşünülmektedir (51). Derideki sebace glandların boyutlarında azalma ve buna bağlı stratum korneumda seramid azalması lezyonsuz deri de dahil transepidermal su kaybı ile deri kuruluğuna yol açar.

Esansiyel yağ asitleri diyet yolu ile oleik ve linoleik asit şeklinde alınarak karaciğerde gama-linoleik asit ve dihomolinoleik asit haline dönüşürler (52). Bunların deride önemli işlevleri vardır. Normalde gamalinoleik asit deride transepidermal su kaybını, dihomogamalinoleik asit kökenli PGE2 ise deskuamasyonu azaltır. AD'li hastalarda linoleik asiti dihomogamalinoleik asite çeviren delta-6 desaturaz enzim eksikliği vardır. Buna bağlı olarak gama ve dihomogamalinoleik asit düzeylerinde anlamlı bir düşüş olur. Esansiyel yağ asiti metabolizmasındaki bozukluklar sonucu AD'li hastaların derisinde bariyer fonksiyonunun bozulduğu ve su kaybının arttığı böylece allerjen ve irritanların girişini kolaylaştıran hassas ve kuru bir derinin olduğu düşünülmektedir (53).

Kaşıntı

Kaşıntı AD'nin temel özelliği olup hayat kalitesini bozan en önemli yakınmadır ve atopik dermatitte mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Nöropeptidler, interlökinler, proteazlar ve sitokinler direkt olarak kaşıntı reseptörlerine bağlanarak veya indirekt olarak histamin salınımıyla AD'deki kaşıntıyı tetikler. IL-31 T hücreleri tarafından üretilen ve epitelyal hücrelerden enflamatuar sitokin salınımını uyaran bir sitokindir. Atopik dermatit lezyonu olan deride hem IL-31 hem de IL-31 reseptörü miktarı artmıştır (54). Bakteri kolonizasyonu ile

Stafilokok ekzotoksinlerine bağlı IL-31 seviyesi artmaktadır. Bu veriler IL-31'in kaşıntıda önemli bir yeri olabileceğini desteklemektedir.

Atopik Dermatit Lezyonlarını Tetikleyen Faktörler

Atopik dermatit lezyonları birçok etken tarafından tetiklenmektedir (Tablo 2.2). AD'li hastalarda birçok etkene karşı sIgE yanıtı olabilir. En çok ev tozu akarlarına (%65-85), gıdalara (%20-40), daha az oranda Stafilokok ve mantarlara (%3-70) özgül antikorlar saptanır (50).

Hastaların duyarlaşmasında ve alevlenmesinde rol alan solunum yolu ile alınan alerjenler arasında ev tozu akarları, kedi-köpek tüyü, hamam böceği, polenler, *Ambrosia*, *Alterneria* gibi küf mantarları yer almaktadır. İçlerinde ev tozu akarları en önemlisidir. Çalışmalarda evde akar alerjenlerinin yoğun eradikasyonu ile klinik düzelme olduğu gösterilmiştir (50).

Atopik dermatitli vakalarda reaksiyona neden olan gıdalar yaşa göre değişmektedir. Çocuklarda reaksiyonların % 75-90'nı yumurta, inek sütü, balık, yer fıstığı, buğday ve soya oluştururken büyük çocuklarda ve yetişkinlerde fındık, ceviz, yer fıstığı, balık ve kabuklu deniz hayvanları ile duyarlanma sıklığıdır. Bunların tabloyu doğrudan alevlendirmekten çok ürtiker tipi reaksiyonlara yol açtığı ve kaşıntı yoluyla dolaylı olarak alevlenmelere neden olduğu düşünülmektedir (31).

Tablo 2.2. Atopik dermatit lezyonlarını tetikleyen faktörler.

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

Emosyonel stresle AD sıklığının arttığını ve patogeneğinde psikosomatik faktörlerin önemli rolü olduğu kabul edilmektedir ve bu yüzden hastalığa nörodermatit de denilir. Psikolojik faktörlerin deride bir takım nöropeptitlerin salınımına yol açarak alerjik mekanizmaları tetiklediği savunulmaktadır (55).

Mevsimsel değişiklikler de AD’i tetikleyen önemli faktörlerdir. Kış aylarında derinin kuruması ve yetersiz havalandırma koşulları hastalığın alevlenmesine neden olmaktadır. Yazın ve güneşli iklimlerde ısı ve terleme bazen derinin durumunu daha da kötüleştirir de genellikle AD’in kendiliğinden iyileştiği gözlenir. İlkbaharda ya da yaz aylarında görülen nöksler olayda solunum yolu allerjenlerinin de rol oynadığını düşündürebilir (56).

2.1.4. Klinik Bulgular

Atopik dermatitteki klinik belirtiler geniş bir spektrum oluşturur ve hastanın yaşına göre bebeklik dönemi, çocukluk dönemi, adölesan ve erişkin dönem olarak sınıflandırılır (57). Şiddetli kaşıntı ve kutanöz reaktivite AD’nin başlıca özelliklerindedir ve kaşıntı gün boyunca aralıklı olup akşam ve gece kötüleşir. Hastalığın her döneminde akut, subakut ve kronik ekzematöz lezyonlar görülebilir. Akut lezyonlar vezikülasyon, sızıntı ve seröz kurutun eşlik ettiği ödemli, eritematöz papül ve plaklarla karakterizedir. Subakut dermatitte eritemli, ekskoriye ve pullanan papüller; kronik AD’de ise kalınlaşmış plaklar, deri çizgilerinde belirginleşme (likenifikasyon) ve prurigo nodularis benzeri lezyonlar görülür. AD lezyonlarında iyileşme sonrasında postenflamatuvar hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon ve depigmentasyon gelişebilmektedir (13,14,58).

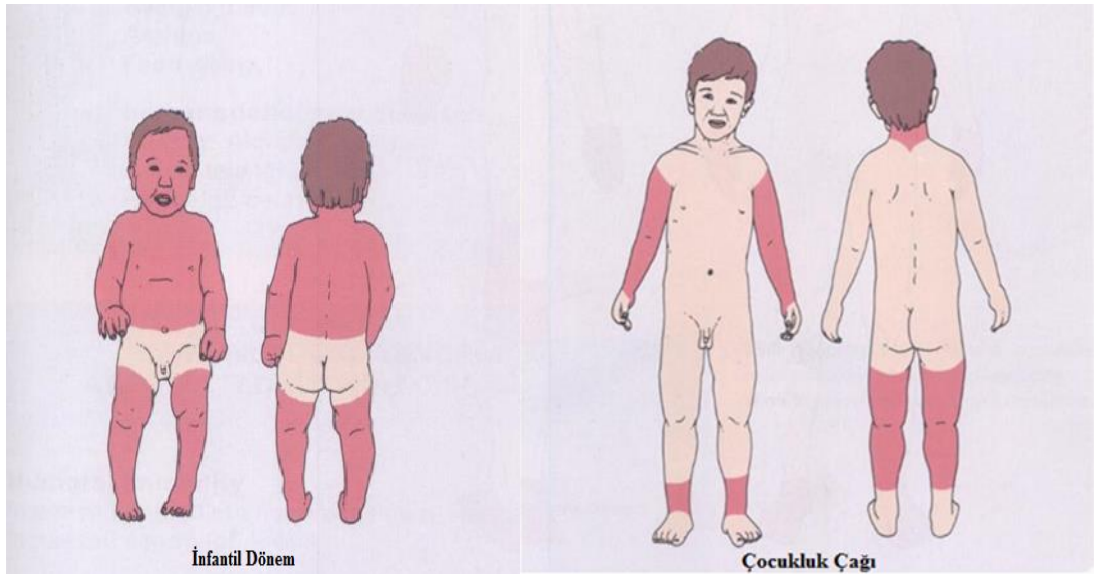
Bebeklik Dönemi Atopik Dermatit (< 2 yaş)

Atopik dermatit doğumdan sonra özellikle de 2 aylık dönemde başlar. Erkek bebekler daha sık etkilenmekte yaş ilerledikçe kız erkek oranı tersine dönmektedir. En sık olarak kış aylarında genellikle perioral, periorbital ve perinazal bölgelerin korunduğu, yanaklarda sınırlı olma eğiliminde olan tipik eritem, kuruluk ve fissürler gelişir. Ağız sekresyonlarının etkisiyle çene bölgesi sıklıkla tutulur. Sıklıkla doğumdan itibaren saçlı deride kalın ve yumuşak seboreik tipte ya da pudra gibi kuru, eritemli ya da eritemsiz görünümde skuam vardır. Başlangıç lezyonları

yanakların dışında saçlı deri ve boyunda da olabilir. Bebek emeklemeye başladıktan sonra sürtünmeye bağlı olarak şiddetli kaşıntı bulunan erüpsiyon, bacakların ve ön kolların ekstansör yüzlerine bileklere ve alına yayılır (59) (Şekil 2.3). Karakteristik olarak bez bölgesi tutulmaz fakat teşhiste önemli olup patognomonik değildir (60). Bu dönemdeki olguların yarısından azı ortalama 2 yaşına kadar tamamen iyileşir. Olguların geri kalan kısmı ise AD'in çocukluk dönemine geçer (11, 61).

Çocukluk Dönemi (2-12 yaş)

Bu dönemde iki tip lezyonla karşılaşılır; papüler lezyonlar kaşıntılı sulu kabuklu papüller şeklinde ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde görülür. Likenoid tip lezyonlar ise antekubital ve popliteal fossalarda, boyun, el bileği, ayak bileği gibi fleksural bölgelerde yerleşir (Şekil 2.3). Öncelikle papül olarak başlar sonrasında erüpsiyon hızla plak haline döner ve kaşıntı nedeniyle likenifiye olmaktadır. Şiddetli kaşıntı ve yanma ise fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri sonucu meydana gelen terlemeye bağlı oluşmaktadır (59,60). Prurigo ve likenifikasyonun tipik kombinasyonunun yanında veziküllü, diskoid plaklar halinde gerçek egzematöz lezyonlar görülebilir. Yünlü giysilerle temas, emosyonel değişiklikler, sıcak, soğuk, kuru hava gibi faktörler lezyonları sınırlandığı bölgelerin dışına yayılmasına ve enflamasyonun artışına neden olur (2,11,31).

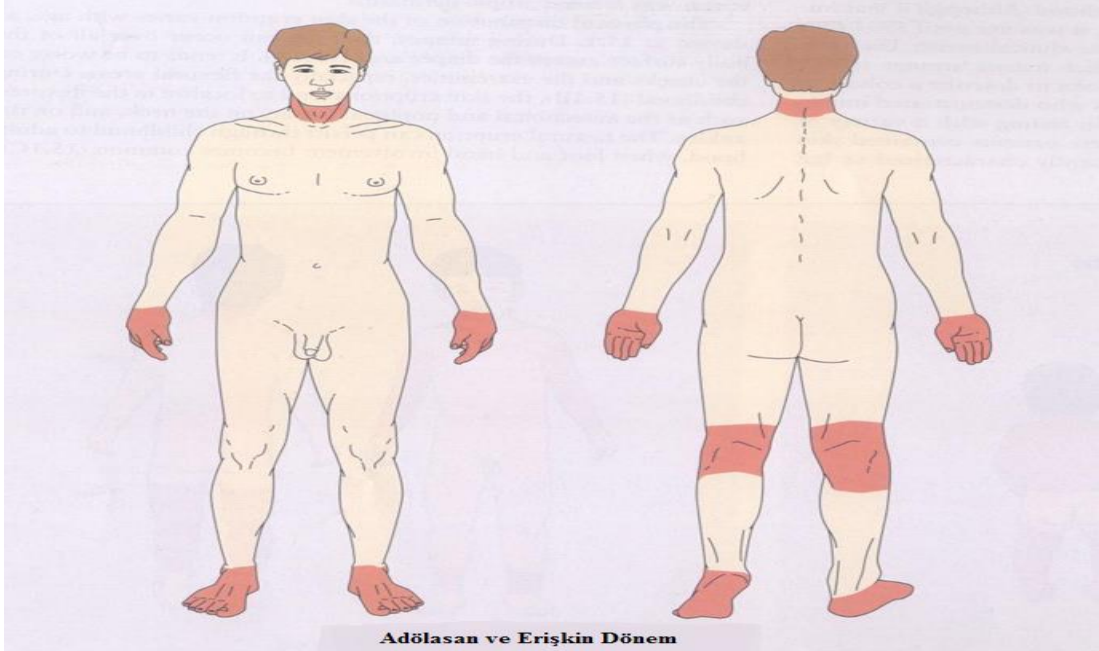


Şekil 2.3. Yaşa göre bebeklik dönemi ve çocukluk çağında AD yerleşim bölgeleri ve lezyonların özellikleri(64)

Adölesan ve Erişkin Dönemi (>12 yaş)

Bu dönemin karakteristik belirtileri özellikle antekübital ve popliteal fossalarda lokalize, birbirleriyle birleşerek likenifiye alanlar yapma eğiliminde olan papüllerdir. Likenifiye plaklar keskin kenarlı değildir ve pembe-kırmızı, kahverengi veya gri-kahverengi renkler alabilir. Bu plakların çevresinde sıklıkla dağınık yerleşimli ekskoriye papüller yer alır ve irritasyon veya enfeksiyon sonucunda sulanma, eksudasyon ve krutlar oluşur (58). Boyun, göz kapakları, alın, saçlı deri, göğüs, bilekler, el-ayak dorsalleri sıklıkla tutulur (Şekil 2.4). Eritem yoksa yüzde solukluk olur. İnfraorbital koyuluk gözlerin altında koyu halka görünümü verir (31). Bazı erişkinlerde dağınık numuler dermatit gelişebilir. Bu tip AD ve klasik numuler egzema ayırımı diğer diagnostik kriterlere bakılarak konulabilir (31). Bayanlarda vulvada likenoid lezyon görülebilir (62).

Atopik dermatitli erişkinler nonspesifik el dermatitine de eğilimlidir. Dermatit ellerin dorsalinde oluşur, el bilekleri de tutulur (31,63). AD hastaların üçte birinde ellerden başlar, %70 hastada el dermatiti değişik zamanlarda gelişebilir. Lezyonlar rekurren palmar veziküllerle olabildiği gibi genellikle tipik irritan kontakt dermatit şeklindedir (63).



Şekil 2.4. Yaşa göre adölesan ve erişkin dönemde AD yerleşim bölgeleri ve lezyonların özellikleri(64)

Atopik dermatit fizik muayene bulgularında fark olmasa da patofizyolojik ve immunolojik mekanizmalara göre iki grup olarak sınıflandırılır (Tablo 2.3). Buna göre AD; öncelikle alerjik alt yapının tetiklediği ekstrinsik (atopik) ve tetiklemediği intrinsik tip (nonatopik) olarak ayrılmaktadır. Ekstrinsik AD, vakaların % 70-85' ini, intrinsik AD ise %15-30'unu oluşturmaktadır. Ekstrinsik AD; serum IgE yüksekliği, aeroalerjenler ve gıdalara karşı alerjen sIgE pozitifliği ile ilişkilidir (65). İntrinsik tip AD'de ise ekstrinsik tipin aksine serum IgE düzeyleri genellikle normaldir, deri prik testleri negatif kalır, aeroalerjenlere ve gıdalara karşı alerjen sIgE yanıtı yoktur (65).

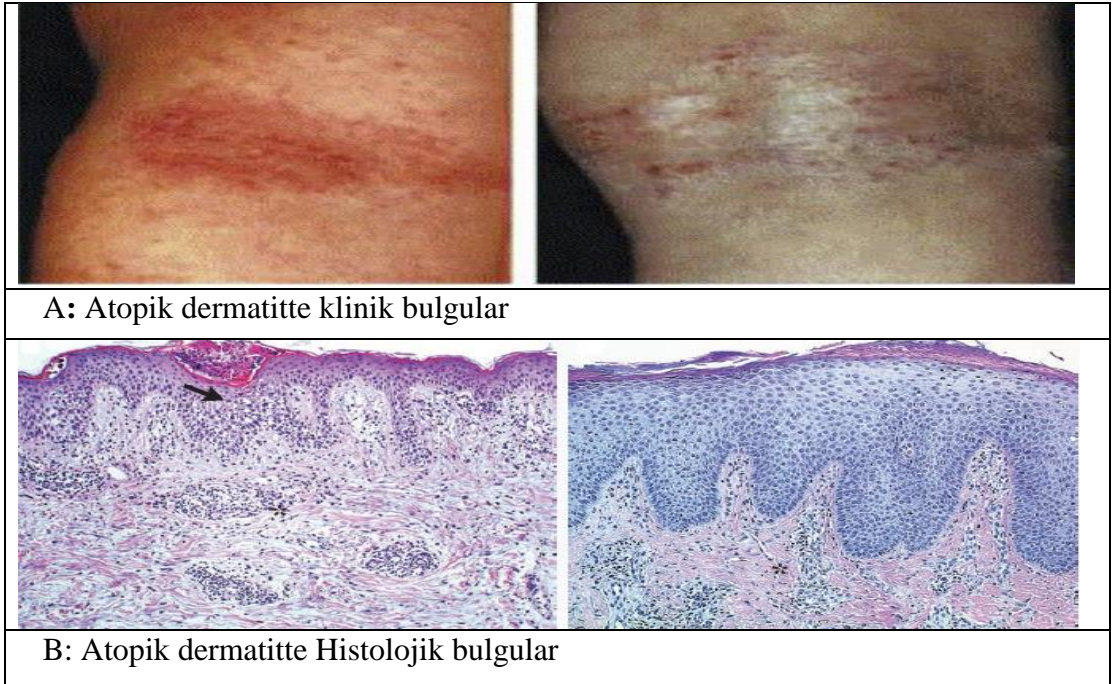
Tablo 2.3. Ekstrinsik ve intrinsik AD'in özellikleri - Bardana ve ark.(65)'ndan alınmıştır.

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

2.1.5. Histopatoloji

Histolojik bulgular hastalığın akut, subakut ya da kronik dönemine göre farklılık göstermektedir (Şekil 2.5). Kabarcık şeklinde ilerleyen spongiyoz akut fazın karakteridir. Spongiyozun tanımı epidermisteki keratinositler arasında bulunan doku sıvısı miktarındaki artıştır ve intersellüler bağın genişlemesi şeklinde görülür. Lenfositler ekzositoz ile epidermise geçerler. Dermiste perivasküler lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu vardır fakat mast hücresi ya da bazofil artışı yoktur. Bununla birlikte mast hücrelerinin değişik degranülasyon evrelerinde olması aktivasyonu işaret eder. Subakut fazda epidermin kalınlığı artar ve spongiyoz azalır (2,31,66).

Kronik likenifiye lezyonlarda hiperplastik epidermiste temel olarak hiperkeratoz ve minimal spongiyoz olur. Epidermiste IgE'ye bağlı dentritik hücreler ve makrofajlar baskındır. Mast hücre sayısı artmıştır ve granüledir. Dermiste eozinofil infiltrasyonu artmıştır. Eozinofillerden salgılanan sitokin ve mediyatörler alerjik cilt enflamasyonu ve doku zedelenmesi ile ilişkilidir. Klinik olarak normal görümlü atopik dermatitli hastalarda perivasküler T hücre infiltrasyonu görülmesi, bu hastalarda minimal enflamasyonu düşündürür (67).



Şekil 2.5. A: Atopik dermatitte klinik bulgular **B:** Histolojik bulgular – Bieber ve ark. (38)'ndan alınmıştır.

2.1.6. Atopik Dermatitte Eşlik Eden Bulgular

Deri Bulguları

Dennie-Morgan Çizgisi (infraorbital katlantı); doğumda veya hemen sonrasında görülen, hayat boyu devam eden iç kantusdan başlayıp pupilla hizasına kadar olan belirgin deri kıvrımıdır. Genellikle birkaç kıvrım şeklinde izlenir. Bu kıvrım herhangi bir hastalık gelişmeden önce de mevcuttur (2).

Pitriazis Alba; egzematöz dermatit sonucunda meydana gelen postenflamatuvar hipopigmentasyondur. Özellikle güneş gören ve yoğun pigmentasyonu olanlarda yanak ve ekstremitelerde görülen, belirsiz sınırlı, hipopigmente maküllerdir (63).

Perifoliküler Belirginleşme; follikül ağızlarında 1-2 mm'lik gelişen papüllerdir. Gövdede daha belirgin olup kaz derisine benzer bir cilt gelişebilir. Generalize Perifoliküler belirginleşme AD için patognomonik sayılabilir (60).

Beyaz Dermografizm; egzematöz bir bölgeye künt bir nesneyle linner basınç uygulamasından 30 saniye sonra beliren ve birkaç dakika devam eden beyaz çizgidir. 'Lewis'in üçlü yanıtı'ndan farklı olup kabarıklık olmaz, kızarma yanıtının yerinde beyazlama almıştır. AD'e özgü olmayan bir bulgudur.

Xerosis; olguların %50'sinden fazlasında deri kurudur. Xerosis, deri lipid metabolizmasındaki ve bariyer fonksiyonundaki bozukluğa bağlı transepidermal su kaybına bağlı oluşmaktadır. Özellikle ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde olup, su ve solventlere maruziyet artırır. İklim koşulları açısından yüksek nemli düşük basınçlı bölgelerde hastalar rahat eder. Kış aylarında ısıtılan evlerde düşük nem oranına bağlı, kuru soğuk ve rüzgarın artırıcı etkisi vardır (2,60,63).

Palmar hiperlinearete; palmar çizgilerde artış kısmen xerosise bağlı olup AD'li hastaların %20-30'unda iktiyozis vulgaris birlikteliği saptanmıştır. Kötü prognoz olduğunu bildiren araştırmacılar vardır (60).

Hertoghe Belirtisi; mekanik olarak sürekli kaşımaya sekonder veya otonom sinir sistemi bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Kaşlar lateralden seyrelmiş veya tamamen dökülmüştür.

Keilitis; özellikle kış aylarında dudaklar kuru ve skuamlıdır. Üst dudak enflamasyonu AD'de spesifik olup alt dudakta genelde orta kısımdan fissürizedir. Alt dudakın yalanmasına bağlı perioral dermatit, anguler keilit gözlenebilir (63).

Göz Bulguları

Konjunktivit; allerjik olan ve olmayan konjunktival iritasyonlar sıktır. Alerjik rinitle birlikte olabilir. Polenlerle oluşan tip 1 reaktivitenin göstergesi olabilir

Katarakt; adolesan ve erişkin AD'lerin yaklaşık %10'unda anterior veya posterior subkapsüler katarakt gelişir. Özellikle 15-25 yaş arası, her zaman bilateral görülür. Özellikle yüz tutulumu olan yaygın AD'lerde sık görülür. Kataraktlı olgu PUVA tedavisi göremeyeceği için tanı önemlidir (68).

Atopik Keratokonjunktivit; likenifiye ve skuamlı palpebralar ve konjunktiva hiperemisi görülür iken keratit eşlik edebilir. Nüksler sonucunda görme kaybına yol açabilir.

İnfracorbital koyulaşma; orbita medioinferiorunda morumsu-grimsi renk değişikliğidir. Koyulaşmanın kronik enflamasyona sekonder hiperpigmentasyon olduğu düşünülmektedir.

2.1.7. Tanı

Atopik dermatit tanısında kullanılan spesifik ve rutin bir laboratuvar yönteminin olmaması nedeniyle çoğu zaman kesin tanıyı koymak zor olmaktadır. Pityriasis alba veya el egzeması gibi minör tablodan eritrodermik döküntü gibi majör tabloları da içeren geniş bir spektruma sahiptir. Öykü ve klinik özelliklere dayanarak tanı konulmaktadır. Bu temellere dayanan ve tüm dünyada kabul gören AD tanı ölçütleri ilk olarak 1980 yılında Hanifin ve Rajka tarafından belirlenmiştir (7). Bu tanı ölçütleri majör ve minör ölçütlerden oluşur (Tablo 2.4). AD tanısı için kaşıntının yanı sıra en az üç majör ölçüt olmalıdır. Üç veya daha fazla sayıda minör ölçüt varlığı, bir majör ölçüt yerine geçmektedir. Bu durumda ana majör ölçütlerden üçüne ek olarak üç minör ölçütün olması tanı için yeterli kabul edilmiştir.

Tablo 2.4. Hanifin ve Rajka AD tanı ölçütleri- Hanifin ve ark.(7)'ndan alınmıştır.

<p>Major ölçütler (En az üç major ölçüt bulunmalıdır)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kaşıntı • Tipik morfolojik özellik ve dağılım gösteren deri lezyonları • Kronik ya da kronik olarak tekrarlayan dermatit • Kişisel veya ailesel atopi öyküsü
<p>Minör ölçütler (En az üç minör ölçüt bulunmalıdır)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kuruluk • İktiyoz, palmar çizgilerde belirginleşme, keratozis pilaris • Erken (Tip I) deri testi reaktivitesi • Serum İgE düzeyinde yükselme • Erken başlangıç yaşı • Deri infeksiyonlarına eğilim/Hücrel immünitede zayıflık • Nonspesifik el ve ayak dermatitlerine yatkınlık • Meme başı ekzeması • Keilit • Yineleyen konjonktivit • İnfraorbital Dennie-Morgan çizgileri • Keratokonus • Anterior subkapsüler katarakt • Periorbital koyulaşma • Fasiyal eritem ve solgunluk • Pitriyazis alba • Boyun anteriorunda deri katlantısı • Terleme ile tetiklenen kaşıntı • Yün ve lipit çözücülere intolerans • Perifoliküler belirginlik • Gıda intoleransı • Çevresel ya da emosyonel faktörler tarafından etkilenen klinik seyir • Beyaz dermografizm

Amerikan Dermatoloji Akademisi tarafından 2001 yılında tanı ölçütleri tekrar düzenlenmiş ve 2003 yılında pediatrik atopik dermatit tanı ölçütleri olarak Eichenfield ve ark. (69) tarafından yayınlanmıştır (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Amerikan Dermatoloji Akademisi Atopik Dermatit Tanı Ölçütleri (2001)
- Eichenfield ve ark.(69)'ndan alınmıştır.

<p>A) Temel özellikler (Mutlak olması gerekenler)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Kaşıntı 2) Egzema (Akut, subakut, kronik) <ol style="list-style-type: none"> a. Tipik morfoloji ve yaşa özgü dağılım 1,2,3 b. Kronik ya da tekrarlayıcı seyir
<p>B) Önemli Özellikler (çoğu olguda görülen ve tanıyı destekler nitelikte)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Erken başlangıç yaşı 2) Atopi; Kişisel ve/veya aile hikayesi IgE reaktivitesi 3) Cilt kuruluğu
<p>C. İlişkili özellikler (Bunlar AD tanısı konulmasına yardımcıdır, ancak araştırma ve epidemiyolojik çalışmalarda tanımlanması ve saptanması için spesifik değildir)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Atipik vasküler yanıt (Yüzde solukluk, beyaz dermografizm, gecikmiş kızarıklık yanıtı) 2. Keratosis pilaris / avuç içlerinde aşırı çizgilenme / iktiyozis 3. Oküler / periorbital değişiklikler 4. Diğer bölgesel bulgular (Ağız ve kulak çevresinde lezyonlar) 5. Perifoliküler belirginleşme / likenifikasyon / kaşıntıya bağlı lezyonlar
<p>D. Dışlanması gereken hastalıklar</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Skabies 2) Seboreik dermatit 3) Alerjik kontakt dermatit 4) İktiyoz 5) Kutanöz lenfoma 6) Psöriyazis 7) İmmün sistemdeki yetersizlikler ile ilgili hastalıklar vb.

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Atopik dermatitin geniş bir ayırıcı tanısı olup diğer kronik dermatozlar, infeksiyonlar, enfestasyonlar, maligniteler, metabolik, genetik ve otoimmün hastalıkları içerir (Tablo 2.6). Özellikle öykü, morfoloji ve deri lezyonlarının

dağılımı atipikse hastanın yaşı ve kliniğine göre bu ayırıcı tanıları düşünülebilir. Seboreik dermatit bebeklik döneminde AD öncesinde veya onunla birlikte ortaya çıkabilir. Genellikle yaşamın ilk bir ayında saçlı deriye yapışık kalın, sarı, yağlı skuamlarla başlayıp yüz, retroauriküler ve intertrijinal bölgeleri de etkilemektedir. Bebeklerde skabiyes generalize bir tutulum yapıp AD'yi taklit edebilir. Sillonların varlığı, dermoskopiyla yumurta ve akarın görülmesi, küçük kurutlu papüllerin varlığı, aksilla ve bez bölgesi tutulumu ve akral vezikülopüstüllerin varlığı ile AD'den ayrılır.

Bebeklik döneminde hastalık şiddetli seyrediyorsa primer immün yetmezlik durumları da akla gelmelidir ve rekürren sistemik veya kulak infeksiyonları, gelişme geriliği, malabsorpsiyon ve peteşi varlığı değerlendirilmelidir. Trombositopeni, humoral ve hücreli bağışıklıkta anormallikler ve rekürren ciddi bakteriyel infeksiyonlarla seyreden Wiskott-Aldrich sendromu X'e bağlı resesif geçiş gösterir, deri bulguları AD ile karışabilir. Hiper IgE sendromu bebek ve çocuklarda görülür ve AD'e benzemektedir. Atopik dermatitten farklı olarak özellikle saçlı deri, aksilla ve kasıkları etkiler. Yüksek serum IgE seviyesi, T hücre fonksiyonlarında bozukluk, kontakt ürtiker, tekrarlayan derin bakteriyel infeksiyonlar, fluktuan soğuk abseler, bronşit, pnömoni ve osteopeni eşlik eder.

Puberte çağında ve erişkin dönemde kişisel ve ailesel atopi öyküsü olmayıp ekzematöz döküntüyle başvuran hastalarda allerjik kontakt dermatit açısından değerlendirilmeli ve gerektiğinde yama testi yapılmalıdır. Ayrıca AD'i olup tedaviye cevap vermeyen veya atipik dağılımlı lezyonları olan çocuk ve erişkinlerde nemlendirici, yerel steroidler veya yerel kalsinörin inhibitörlerinin içeriklerine karşı kontakt allerji gelişebilir.

Protein kontakt dermatiti de kronik ekzematöz dermatit şeklinde görülüp atopik kişilerde daha yaygındır. Bazı gıdalar ve hayvansal ürünlere karşı gelişir, prick testiyle veya önceden etkilenmiş deride yapılan yama testinden 30 dakika sonra ürtikeryal reaksiyon gelişmesiyle tanı koyulur. Erişkin dönemde kutanöz T hücreli lenfoma ve Sezary sendromu da ayırıcı tanıda düşünülmeli ve farklı yerlerden alınan biyopsi ile ekarte edilmelidir (13,14,70,71)

Tablo 2.6. Atopik dermatitte ayırıcı tanı - İmokawa ve ark.(52)'ndan alınmıştır.

1) Konjenital hastalıklar a. Netherton sendromu b. Familyal keratozis pilaris
2) Kronik dermatozlar a. Seboreik dermatit b. Kontakt dermatit c. Numuler egzema d. Psöriasis e. İktiyozis
3) İnfeksiyon, enfestasyon a. Skabies (uyuz) b. HIV ile birlikte dermatit c. Dermatofitozlar
4) Malignite a. Kutanöz T-lenfoma (Sezary sendromu) b. Letteree –Siwe Hastalığı
5. İmmün Yetmezlikler a. Wiskott-Aldrich sendromu b. Ciddi kombine immün yetmezlik c. Hiperimmünglobulin E sendromu d. Omenn Sendromu
6. Metabolik Hastalıklar a. Çinko eksikliği b. Pridoksin ve niasin eksikliği c. Multipl karboksilaz eksikliği d. Fenilketonüri

2.1.9. Atopik Dermatit Ağırlığının Belirlenmesi

Atopik dermatitin ağırlığının değerlendirilmesinde kullanılan birçok test vardır. Bu testlerden en iyi bilinenler atopik dermatit ağırlık ölçeği (SCORAD; Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index), (POEM; Patient-Oriented Dermatitis Measure), egzama alanı ve şiddet indeksi (EASI; Eczema Area and Severity Index) ve Üç Madde Şiddeti (TIS; Tree Item Severity) skorlamasıdır. Bu testlerden SCORAD yaygın kullanılan, iyi uyarlanmış, nesnel ve öznel değerlendirmeleri birlikte içeren yöntemdir. Halen en yaygın kullanılan ve güvenilir olan SCORAD yöntemidir.

SCORAD değerlendirmesinde nesnel (A ve B verileri) ve öznel (C verileri) veriler birlikte değerlendirilir ve bir hesaplama yöntemi kullanılır.

A) Lezyonların yayılımının derecelendirilmesi 9'lar kuralına göre yapılmalıdır. Vücut ön ve arka yüze bölündükten sonra her bir yüzey 9' un katlarına bölünür. Eller ve genital bölgeye birer puan verilir. Böylece lezyonların vücutta tuttuğu alan yüzde olarak hesaplanabilir. Baş ve boyun %9, üst ekstremitelerin her biri %9, alt ekstremitelerin her biri % 18, gövde ön yüz %18, sırt %18, genital bölge % 1 olarak hesaplanmaktadır.

B) Doktor tarafından değerlendirilen nesnel bulgular sırasıyla 1. Eritem, 2. ödem/papulasyon, 3. sulanma/kabuklanma, 4. Ekskoriasyon, 5. Likenifikasyon, 6. kuruluksur. Her bir belirteç 0-3 arasında (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=ağır) derecelendirilir. Değerlendirme yapılırken en kötü cilt lezyonlarından ziyade ortalama ağırlıktaki lezyonlar seçilmelidir. Aynı alan 2 veya daha fazla kez değerlendirilmeye alınabilir.

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

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

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

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

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

Kuruluk: En iyi değerlendirmeyi yapabilmek için enflamasyonlu lezyonlardan uzak ve daha önce nemlendirici veya yumuşatıcı uygulanmamış yerleri seçmek gerekir. İyileşen enflamatuvar lezyonlardan kaynaklanan kuruluk hesaba katılmamalıdır. Fissürlerin varlığı genellikle ekstremitelerdeki kuruluğu iyi yansıtan bir fizik muayene bulgusudur. Hastanın cildine dokunmak ve cildin nemlenme durumunu anlamak bu nedenle oldukça önemlidir (72).

C) Nesnel bulgular olan; ‘son üç gece ya da gündüz boyunca kaşıntının şiddeti, uykusuzluk ve derinin genel durumu günlük yaşamı nasıl etkiliyor’ sorularına verilen cevaplar, 1-10 arasında değerlendirilmektedir. Sonuç SCORAD değeri üzerinde önemli bir yer teşkil etmektedir. Elde edilen tüm verilere, $A/5 + 7B/2 + C$ formülü uygulanarak her bir hastanın SCORAD İndeks puanı hesaplanmaktadır. Toplam puan 103 üzerinden değerlendirilir. Puanlamaya göre SCORAD indeksi 3 dereceye ayrılır. SCORAD puanı <25 olanlar hafif düzey, 25-50 arasındaki değerler orta düzey, 50 ve daha yüksek puanlar ağır düzey SCORAD olarak sınıflandırılır (8) (Tablo 2.7).

Atopik dermatit skorlamasında SCORAD İndeksi haricinde sık kullanılan yöntemlerden diğer ikisi Objektif SCORAD ve TIS (tree item score)’ dir. Objektif SCORAD yönteminde; olgu veya ailesi tarafınca skorlanan ve SCORAD değerlendirmesi içerisinde 20 puanlık son bölümü oluşturan subjektif yakınmaları değerlendirmeye alınmaz. Bu yöntemin kullanılmasının nedeni yapılan çalışmalarda subjektif yakınmalarının değerlendirildiği 20 puanlık bölümün skora sonucuna öngörülemez etkilerinin olmasındandır. Bu sebeple objektif SCORAD’da maksimum skor 83 olarak belirlenmiştir (8).

Basit bir skorlama yöntemi olan TIS skoru ise SCORAD İndeksinin üç yoğunluk maddesini kullanır. TIS skoru eritem, ödem, kaşınmanın yoğunluğunu değerlendirir. TIS, AD’in ağırlığını değerlendiren en basit skorlama yöntemidir. Evrensel bir skorlama sistemi olarak kullanılabilir, tek sorun vücut yüzey alanının değerlendirilmemesidir (72). Her madde için en belirgin lezyon seçilir ve her değerlendirme için 0-3 arası puan verilir. Toplam skor 0-9 arasındadır (Tablo 2.7). Evrensel TIS’ deki üç madde için farklı belirgin lezyonlardan seçilebilir, SCORAD İndeksinde ise değerlendirme tek alanda yapılır (73).

Tablo 2.7. AD' de skorlama yöntemleri ve dereceleri- Kunz ve ark.(8)'ndan alınmıştır.

Egzema derece	Hafif	Orta	Ağır
SCORAD İNDEKSİ	<25	25-50	>50
Objektif SCORAD	<15	15-40	>40
TIS	<3	3-6	>6

2.1.10. Laboratuvar Bulguları

Atopik dermatit tanısı öykü ve klinik özellikler ile konulmakta olup laboratuvar bulguları özellikle erişkin başlangıçlı AD'de tanıyı desteklemek amacıyla kullanılmaktadır. Total IgE, allerjen sIgE, total eozinofil sayımı, DPT, intradermal test, atopi yama testi tanıya yardımcı olan testlerdir.

Hastalarının %75-80'inde total IgE düzeyi yüksektir ve periferik kanda eozinofili saptanabilir. Normal popülasyonun %15'inde, scabies, kutanöz T hücreli lenfoma gibi hastalıklar ve parazitozlarda da total IgE düzeyi yüksek bulunur. Dolayısıyla tanı için yeterli spesifite ve sensitiviteye sahip olmamakla birlikte tanıyı destekleyici testlerdir (74).

Radyoallergosorban testi (RAST) 1971'de geliştirilmiş olup bu test ile sIgE antikorları saptanmaktadır. Spesifik IgE antikorları atopiyi gösterip, ekstrinsik tipte pozitif, intrinsik tipte negatiftir. RAST pahalı bir test olduğu için kullanımı tartışmalıdır. Günümüzde Elisa ve immunocap yöntemleri ile sIgE antikorlarının henüz sensitize olmamış birinci fazdaki hastalarda saptanamaması nedeniyle gerekliliği tartışmalıdır (75).

Prick Test; allerjik reaksiyonların değerlendirilmesinde en elverişli ve en ucuz tarama testidir. Test pozitifliği AD'li kişilerde %90'ı bulduğundan tanı ölçütleri arasındadır. Prick testinde belirli allerjene karşı tip 1 hipersensitivite reaksiyonu sonucuna bakılır. Deriye hasar verilerek allerjen içeren solüsyon uygulaması ile allerjenlerin epidermise sızması sağlanır. Mast hücrelerinden 5 dakika sonra histamine ve triptaz salınımı başlar ve 30 dakikada pik yapar. Histamin eritem ve ödem gelişiminden major sorumludur. Pozitif sonuçlar klinik yakınmalar ile uyum

gösterirken testin sensitivitesindeki düşüklükten kaynaklı yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Hastalığın aktif döneminde yapılması, allerjen solüsyonların birbirine çok yakın uygulanması, dermografizmin bulunması sonucunda yanlış pozitif sonuç elde edilmesine neden olur. Test aktivitesinin bozulmaması için antihistaminik ilaçların, immünsüpresif, trankilizan ve antidepresan ilaçların yarılanma süresine göre kesilmiş olması gerekir. Aeroallerjenler gıda allerjenlerine göre daha güvenilir sonuçlar verir. Gıdaların sindirimi esnasında değişime uğraması ile sekonder allerjenlerin oluşumu sonucu olabilir (56,68,76).

Atopi Yama Testi; normal yama testine benzer allerjenlerin sırtta uygulanmasının ardından 24 - 48 saatteki ekzematöz lezyonlar değerlendirilir. IgE aracılı Tip 1 hipersensivite reaksiyonu gelişir. AD lezyonları inhalan allerjenler ve besin allerjenleriyle tetiklenen hastaların değerlendirilmesinde kullanılır. Atopisi olmayanlara göre anlamlı oranda yüksek pozitiflik saptanan test AD hastaların %15-70'inde pozitifdir (77).

Kazıma Testi (Scratch Test); kanama meydana getirmeden yapılan çiziklerin üzerine allerjenler uygulanır. Dermografizm nedeniyle yanlış pozitiflik görülebilirken sistemik reaksiyonlara da yol açabilir (56).

2.1.11. Komplikasyonlar

Oküler problemler önemli morbiditeye neden olabilir. Göz kapağı dermatiti ve kronik blefarit AD ile yaygın olarak ilişkilidir ve korneada skar gelişimine neden olarak görmede bozulmaya yol açabilir. Konjonktiva irritasyonu atopik kişilerde yaygındır.

İnfeksiyonlar atopik dermatitli hastalarda deri bariyeri bozulduğu ve immün ortam değiştiği için sık görülmektedir. Bakteriyel ve viral infeksiyonlar AD' nin en sık görülen komplikasyonlarıdır. AD lezyonlarının % 90'dan fazlasında *S. aureus* bulunur. Bal rengi kurut, folikülit ve pyoderma *S.aureusa* bağlı sekonder bakteriyel infeksiyonun bulgularıdır ve antibiyotik tedavisi verilmelidir. Bu hastalarda rejyonel lenfadenopati de yaygın görülür. Sugarman ve ark.(78)'nin 1999-2001 arasındaki 245 AD'li çocuk hastanın deri bakteri kültürünü incelediği retrospektif çalışmada hastaların 187'sinde (%76) kültür pozitifliği, bunların % 95'inde *S. aureus* üremesi, % 20'sinde grup A streptokok pozitifliği ve % 18'inde miks üreme görülmüştür.

Grup A streptokok ile infekte hastalarda *S. Aureus*' la infekte hastalara göre 4 kat fazla yüz ve periorbital bölge tutulumu, 3-4 kat fazla ateş, 3 kat fazla hastaneye yatış ve 3,7 kat fazla invaziv infeksiyon (bakteriyemi, selülit, peritonit) gözlemlendiği bildirilmiştir (78).

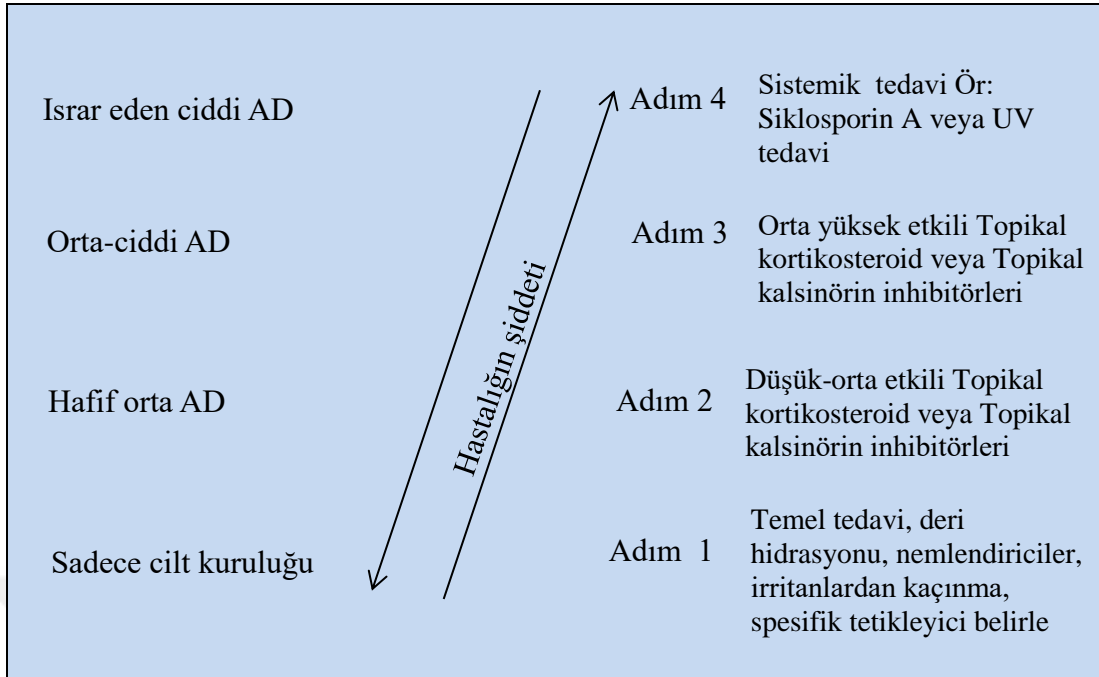
Atopik dermatit T hücre fonksiyonundaki lokal defektten dolayı rekürren viral deri infeksiyonlarıyla komplike olabilir. Herpes simpleks en ciddi seyreden viral infeksiyondur. Tüm yaş grubundaki hastaları etkileyebilir ve ekzema herpetikuma neden olabilir. Çok sayıda, kaşıntılı, vezikülopüstüler lezyonlar dissemine bir şekilde 5-12 günlük inkübasyon periyodundan sonra ortaya çıkar. Bu lezyonlar hemorajik kurutlu, zımbayla delinmiş tarzda erozyonlara dönüşür. Ekzema herpetikum tüm vücudu etkileyebilmesine rağmen en çok baş, boyun ve gövdeyi etkiler. Sıklıkla ateş, halsizlik, lenfadenopati eşlik eder (13,14,70).

Atopik dermatitin hastanın ve ailesinin yaşamı üzerinde birçok yönden derin etkisi vardır. Kaşıntı, banyo sırasındaki sıkıntı ve uyku problemleri çocuklardaki karşılaşılan en zor sorunlardır ve davranışsal problemlere neden olabilmektedir. Tükenme, uykusuzluk ve emosyonel stres aile içi sorunlara yol açar (13).

Eksfoliyatif dermatit yaygın deri tutulumu olan hastalarda görülebilmektedir. Generalize eritem, skuamlanma, sızıntı, krutlanma, lenfadenopati ve ateş görülür. *S.aureus* veya herpes simpleks ile süperinfeksiyon, kronik deri irritasyonu veya yanlış tedaviyle ortaya çıkabilir. Bazı vakalarda şiddetli AD'yi kontrol etmek için verilen sistemik steroidin kesilmesi de eksfoliyatif dermatiti tetiklemektedir (70).

2.1.12. Atopik Dermatit Tedavisi

Atopik dermatitte tetikleyici faktörlerin çok sayıda ve çok yönlü olması nedeniyle kişiye özel bir tedavi yaklaşımı gerektirir. Tetikleyici faktörleri bulup ortadan kaldırmak, ailenin bilgilendirilmesi ve eğitimi çok önemlidir. Ailelere hastalığın kronik bir hastalık olduğu, tedavinin küratif olmadığı, semptomların azaltılmasında tedaviye uyumun önemi anlatılmalıdır. Atopik dermatitte tedavi seçimi hastanın yaşı, cinsiyeti, lezyonların yerleşim yeri ve hastalığın şiddetine göre değişir (79). Hastalığın şiddetine göre çeşitli teröpatik ilaçlar eklenerek tedavi basamakları uygulanır (80).



Şekil 2.6. Atopik Dermatit tedavisinde Basamak Yönetimi Temel tedavi - Akdiş ve ark.(80)'ndan alınmıştır.

Atopik dermatitte temel tedavi spesifik olan ya da olmayan tetikleyici faktörlerden korunma ve cilt kuruluğunu önleyici yeterli nemlendirici uygulamaların yapılmasıdır (80). Tetikleyici faktörlerden korunmak en önemli basamaklardan biridir. Ev tozu akarlarına karşı alınacak etkili önlemlerin faydalı olduğu görülmektedir. Bebek ve çocukluk döneminde besin allerjenlerinde beslenme yetersizliğine yol açmadan saptanan besinlerin eliminasyon diyeti ile uzaklaştırılması önerilmektedir. Terlemeye ve irritasyona yol açması nedeniyle aşırı sıcaktan, uzun süre güneşte kalmaktan kaçınılmalıdır. Yeni alınan çamaşırlar yıkandıktan sonra giydirilmesi tekstil kimyasallarından kaçınılmalı ve deterjan kalıntısını önlemek için sıvı deterjan kullanıp iki kez durulama yapılmalıdır. Naylon içerikli ve sentetik kıyafetler yerine pamuklu rahat kıyafetler tercih edilmelidir. Sıcak suyla ve uzun süreli banyodan kaçınılmalı, duş jeli ve sabun yerine sabun, deterjan içermeyen nötral pH'lı temizleyici ürünler kullanılmalı ve banyodan sonra nemlendirici uygulanmalıdır. Kapalı ortamlarda sigara dumanından, açık alanlarda trafik egzosundan kaçınılmalıdır. Emosyonel stress hastalığı tetikleyebilir, lüzum halinde psikiyatri konsültasyonu önerilmelidir (2,14,68).

Topikal Tedaviler

Transdermal su kaybına ile deri bariyer fonksiyonunun bozulmasının nedeniyle oluşan şiddetli cilt kuruluğu atopik dermatitin en önemli özelliklerindedir. Cilt kuruluğuna şiddetli kaşıntı ve enflamasyon eşlik edebilmektedir. Nemlendiricilerin kullanımı cilt hidrasyonunun sağlanması açısından atopik dermatit tedavisinde temel yaklaşımlardandır. Enflamatuvar cilt lezyonu olmasa bile nemlendiriciler kullanılmalıdır (80,81). Farklı nemlendiriciler olması nedeniyle nemlendirici seçiminde kişinin cilt durumuna, mevsim ve iklim koşullarına dikkat edilmelidir. Polidokonal içeren nemlendiriciler kaşıntıyı azaltmada etkilidir ve kronik hiperkerotik lezyonlarda nemlendiricilere salisilik asit eklenebilir (80,82).

Topikal kortikosteroidler (TKS); Antienflamatuvar etkisi nedeniyle atopik dermatitin akut dönem tedavisi için önemli bir ilaçtır. Akut alevlenme döneminde sabah akşam olmak üzere günde iki kez uygulanır. Tedaviye düşük potentli topikal kortikosteroidler ile başlanıp gerekirse yüksek potentli kortikosteroidler ile değiştirilerek kullanılmalıdır. Bebek ve çocuklarda seçim yaparken yetiştikine göre bir alt güçte topikal steroid seçilmeli ancak istenilen yanıt sağlanamazsa dikkatli bir izleme bir üst güçte steroide geçilmelidir. Bazı ülkelerde bir yaş altı çocuklarda kullanılabilen steroidler sadece hidrokortizon asetat ve butirattır. Mometazon furoat ve flutikazon propionat ise ancak 2 yaş ve üzeri kullanılabilir. Diğer topikal tedaviler 12 yaş üstünde uygulanabilmektedir (83). Topikal steroidler antienflamatuvar etkileri yanında ciltte *S.Aerus* kolonizasyonunu azaltmaktadır ve tetikleyici faktörlerden birini ortadan kaldırmaktadır (80,84,85). Kontrolsüz topikal kortikosteroid kullanımının yan etkileri olması nedeni akut dönemde günde en fazla 2 kez uygulanması önerilmektedir. Göz kapağı, scrotum, saçlı deri gibi emilimin fazla olduğu bölgelerde yüksek güçteki steroidler kullanılmamalıdır (86).

Topikal Kalsinörin inhibitörleri (TKİ); takrolimus ve pimekrolimus yetişkinler ve 2 yaşından büyük çocuklarda AD'in hem akut alevlenmelerinde hem de idame tedavisinde etkili olduğu gösterilen anti-enflamatuvar etkili, steroidden kurtarıcı ajanlardır (87). TKİ anti-enflamatuvar etkilerini kalsinörin bağımlı-T hücresi aktivasyonunu, dolayısıyla proenflamatuvar sitokinler ve mediatörlerin üretimini baskılayarak gösterirler. Antipruritik etkileri ise mast hücre degranülasyonunu inhibe etmelerine bağlıdır (88). Deri atrofisi gibi yan etkileri olmadığı için hassas veya ince

deri bölgelerinde TKİ kullanımı TKS kullanımına üstündür (87). Takrolimus merhemini veya pimekrolimus kremin günde iki kez uygulanması, enflame lezyonların tedavisinde ve kaşıntının giderilmesinde etkilidir. Takrolimus merhemini günde maksimum iki kez, 12 saat aralarla uygulanması önerilir. TKİ'nin en sık görülen lokalize yan etkileri genellikle tedavinin ilk haftasında ortaya çıkan yanma, batma ve kaşıntıdır.

Topikal Antimikrobiyal Tedavi; Atopik dermatitli hastalarda genellikle derinin *S.Aerus* ile kolonizasyonu olması nedeniyle önemlidir. *S.Aerus* tarafından salgılanan enterotoksinler cilt bariyer defektini artırarak atopik dermatit kliniğinin şiddetinin artmasına neden olmaktadır. Antimikrobiyal tedavi için Avrupa' da topikal fusidik asit ve eritromisin yaygın olarak kullanılmaktadır. Fusidik asitin doku penetrasyonu iyi olması nedeniyle *S.Aerus*'a çok etkili olduğu gösterilmiştir ancak uzun süreli kullanımının *S.Aerus*'a karşı direnci arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (89,90). Fusidik asitin 2 haftadan uzun süre kullanımı önerilmemektedir.

Sistemik Tedavi

Antimikrobiyal tedavi; özellikle *S.Aerus*'a bağlı yaygın bakteriyel enfeksiyon varlığında kullanılmaktadır. Birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler ve penesilinlerin 7-10 gün boyunca kullanılması önerilmektedir. Eritromisine dirençli mikroorganizmaların yaygın olarak görülmesi nedeni ile makrolidler daha az tercih edilir (79, 90). Penesilin ve sefalosporin allerjisi varlığında klindamisin ya da oral fusidik asit tercih edilmektedir. Egzama herpetikum gibi cildin herpes simplex virüs ile enfekte olması AD'nin ciddi ve hayatı tehdit edici komplikasyonlarından ve asiklovir gibi sistemik antiviral tedavi gereklidir. (80,92).

Sistemik kortikosteroidler; şiddetli AD'de akut dönemde etkili olmasına karşın ilaç bırakımını takiben şiddetlenme ve uzun süreli kullanımda yan etkiler sıklıkla (2,11,80). Bu nedenle uzun süreli sistemik kortikosteroid tedavisinin AD'de yeri yoktur (60).

Siklosporin A; kalsinörine bağlı yolakları inhibe ederek proenflamatuar sitokinler olan IL-1 ve IFN- gama gibi sitokinleri azaltan immunsupresif bir ajandır. Çalışmalarda siklosporin A'nın çocuk ve erişkinlerde etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir. Hastalık aktivitesinin önemli oranda azaldığı ve uzun süreli remisyon

sağlandığı gösterilmiştir (80,93). Başlangıç dozu olarak hastalığın şiddetine göre 2,5-5 mg/ kg/ gün aralığında bir doz seçilebilir. İkiye bölünmüş olarak verilen tedavi, hastalık kontrolü sağlandıktan sonra sıklıkla 6 hafta ve iki haftada bir, 0,5-1 mg/ kg/ gün olarak idame ettirilir. Tedavi öncesinde genel muayene yanında, kan basıncının kontrolü, özellikle nefrolojik testlerin yapılarak bazal kreatinin düzeylerinin not edilmesi önemlidir (94). Tedaviye iyi yanıt veren hastalarda en fazla tedavi süresi 3-6 ay olarak düşünülmelidir.

Klasik antihistaminikler; sedatif etkileriyle AD' li hastada pruritus - kaşıma-egzema-pruritus döngüsünü kırabilmektedir (2,61). Sedatif olmayan antihistaminikler de çalışan ve araba kullanan hastalar için kolaylık oluşturur. Sedatif olmayan antihistaminiklerin AD'deki etkinliği son yapılan kontrollü çalışmalarda kanıtlanmıştır (80,95).

Azatioprin; yaygın ve şiddetli AD tedavisinde siklosporinin etkisiz veya kontrendike olduğu durumlarda, ikinci sırada değerlendirilebilir. Randomize kontrollü çalışmalarda etkinliği gösterilmişse de, uzun dönem etkinlik ve güvenlik verileri sınırlıdır (96). Henüz AD için lisanslı bir tedavi olmamakla birlikte, çocuklarda da kullanılabilir (97). Bir pürin analogu olan azatiyoprin, DNA sentezini inhibe ederek, enflamatuvar durumlarda yüksek proliferasyon gösteren hem B, hem de T lenfositleri baskılar. Etki başlangıcı yavaş olup 8-12. haftalarda en yüksek etkinliğe ulaşır. Optimal doz aralığı 1-3 mg/kg/g olmakla birlikte, başlangıç dozu sıklıkla ilk 1-2 hafta 50 mg/g olarak seçilir.

Foto(kemo)terapi, ciddi kısa-dönem yan etkiler olmaksızın, 6 aya varan remisyon süreleriyle, AD hastalarında deri lezyonlarını, kaşıntıyı ve uykusuzluğu iyileştirmek için iyi bir terapötik seçenektir (98) Langerhans hücrelerinin antijen sunucu fonksiyonunun baskılanmasına, antimikrobiyal peptitlerin uyarılmasına, T lenfositlerde apoptozun uyarımına ve *S.Aerus* kolonizasyonunda azalmaya neden olmaktadır (99). 18 yaş üstü AD' li hastalarda fototerapi ikinci basamak tedavi olarak önerilmekte, 12 yaş üstü çocuklarda da tedavide düşünülebileceği belirtilmektedir (100).

Atopik dermatitin idame tedavisinde vücudun günlük nemlendirilmesi ve koruyucu önlemlere dikkat edilmesi gerekir. Nemlendiricilerin yağlı olması ve deri bariyerini onarmaya yardımcı katkı maddeleri içermesi tercih edilir. Çocuklarda üre

içeren ürünler irritasyon yapması nedeniyle tercih edilmemelidir. *S.Aerus* kolonizasyonunu azaltması ve bakteriyel dirence sebep olmaması nedeniyle sodyum hipoklorit ile haftada 2 kez banyo faydalı olabilir. İlk belirti görülür görülmez ya da atak yapmaya meyilli normal görünümlü deri alanlarına takrolimus pomad ya da pimekrolimus krem haftada 2 kez kullanılabilir. İlk belirti görülür görülmez yüz bölgesine sınıf I TKS, diğer vücut bölgelerine ise antimikrobiyal içermeyen Sınıf II TKS kullanılabilir ancak öncelikli tercih edilmemelidir (101). İdame tedavide fototerapi kullanılabileceği Japon ve Polonya kılavuzlarında belirtilmiştir (100,102).

2.2. D Vitamini

D vitamini dört halkadan oluşan bir sterol türevidir, kemik-mineral metabolizmasında önemli rol alan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir. Vücutta birçok dokuda D vitamini reseptörünün (VDR) saptanması D vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur (103).

2.2.1. D Vitamini Sentezi

D vitamini diyetle alınabilmekte veya endojen olarak yapılabilmektedir. Diyetle, bitkilerde bulunan ergokalsiferol (vitamin D2), hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol (vitamin D3) şeklinde alınabilmektedir. Endojen olarak kolesterol sentezinde ara metabolit olan 7 dehidrokolesterolden sentezlenmektedir. Güneş ışığına maruziyeti ile dermis ve epidermiste 7 dehidrokolesterolden vitamin D3 oluşmaktadır. Diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3 şilomikronlarla birleşmekte, lenfatik sistem ile venöz dolaşıma taşınmaktadır. Diyetle alınan veya endojen olarak yapılan vitamin D2 veya vitamin D3 yağ hücrelerinde depo edilmekte ve gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır (104). Anne sütü D vitamini açısından fakirdir ve yaklaşık olarak 10-60 U/L D vitamini içerir (105).

İnsan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilir. Deride vitamin D3 sentezi için önemli olan faktör güneş ışının deriye ulaştığı "zenith" açısıdır. Bu açıdaki artış ne kadar fazla olursa derideki D vitamini sentezi o düzeyde azalmaktadır. Kasım ayından Mart ayına kadar deriden hiç previtamin D3 sentezi olmamaktadır. Bu durum özellikle nutrisyonel riketsin neden daha çok kış aylarında görüldüğünü açıklamaktadır. Güneşe bir süre maruz

kalındıktan sonra provitamin D3 uzunca bir süre termal izomerizasyona uğrayarak vitamin D3 sentezlenir. Provitamin D3 hem termal enerjiye hemde UVB ışınlarına hassastır. Bir kere deride previtamin D3 oluştuğu zaman ya vitamin D3'e ya da inaktif metabolitlere dönüşüm olmaktadır (106). Diğer yandan güneşlenmeye bağlı deriden optimal vitamin D sentezi yapılabilmesi için güneş ışınlarının atmosfere ulaşma açısı önemli olduğu kadar, güneşlenme süresi ve güneşe maruz bırakılan deri yüzeyinin boyutları da önemlidir (107). Deriden D vitamini sentezi için sınır değer olarak cm^2 başına için 18-20 mJ UVB ışını gerekmektedir. Tüm vücudun 1 Minimal Eritemal Doza maruz bırakılması ağızdan alınan 10.000-20.000 IU Vitamin D2 dozuna eş değer oranda serum kolekalsiferol düzeyinde artışa neden olmaktadır. Bir çalışmada ise vücut yüzeyinin % 6'sının haftada 5 dakika süre ile 2-3 kez minimal eritem dozunda güneşe maruz bırakılması 1000 U D vitamini sentezi sağlayabilmektedir. Specker ve ark.(108) tarafından 6 ayın altındaki 61 bebeğin 11 ng/ml' nin üzerinde 25 (OH) D sağlanması için ne kadar süre güneş görmeleri gerektiği, annelerin D vitamini düzeyleri dikkate alınarak araştırılmıştır. Buna göre D vitamini düzeyi 35 ng/ml'nin altında olan annelerin bebekleri; üzerlerinde yalnızca bez varken 10-30 dakika /hafta, sadece baş açıkken 30dk-2saat/hafta güneşlenmeleri optimal vitamin D sentezi için yeterli bulunmuştur. Bu çalışmada annelerin D vitamini düzeyleri normal ise sadece bez varken 10 dakika, sadece baş açıkken 30 dakika süre ile güneşlenmeleri normal vitamin D sentezi için yeterli bulunmuştur. Amerikan Pediatri Akademisi cilt kanseri şüphesi ile 6 ayın altındaki bebeklerin doğrudan güneş ışığına maruz bırakılmamalarını önermektedir (106).

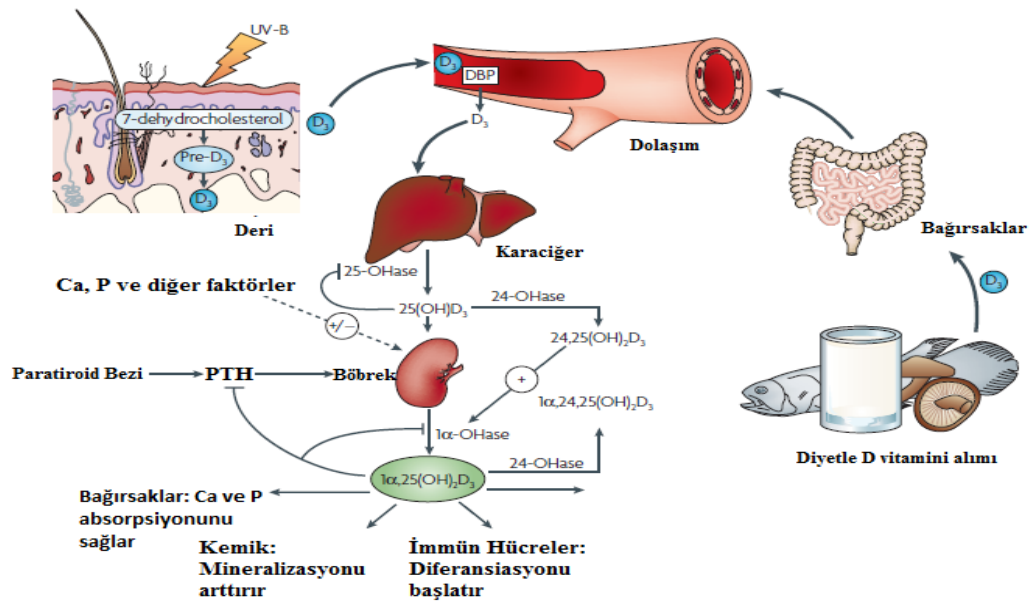
Deriden vitamin D3 sentezini etkileyen faktörlerden bir diğer ise melanin pigmentidir. Melanin, doğal bir filtre olup özellikle vitamin D3 sentezlettiren 290-310 nmol dalga boyundaki UV ışınları absorbe eder. Deri pigmenti melanin, pro vitamin D3 ile güneş ışığı için yarışmaya girer. Bu nedenle koyu derililerin aynı miktarda vitamin D sentezi için daha uzun süre (10 kat daha uzun) güneşe maruz kalmaları gerekmektedir. Diğer yandan coğrafi konum, mevsimler, hava kirliliği, güneşe cam arkasından maruz kalınması, kullanılan koruyucu kremler (>koruma faktörü 8) ve giyinme tipi gibi pek çok diğer faktör güneş ışınlarının deriden vitamin D sentezi üzerine olan etkisini azaltmaktadır.

2.2.2. D Vitamini Metabolizması

Deride yapılan veya diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3 biyolojik olarak aktif değildir. Dolaşımdaki D vitamini, vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınmakta ve karaciğerdeki 25-alfa-hidroksilaz enzimi ile 25 (OH) D'ye dönüşmektedir. Hidroksilasyonun %90'ı karaciğerde %10'u diğer dokularda gerçekleşir.

Dolaşımdaki D vitamininin en büyük kısmı 25 (OH) D vitamini olup, kas ve yağ dokusunda depolanmış vitamin D ile bir denge halindedir. 25 (OH) D vitamininin yarı ömrü yaklaşık olarak 20 gündür. Bu nedenle ki vücuttaki D vitamini durumu hakkında bilgi veren en iyi parametredir. Ancak D vitamininin aktif formuna dönebilmesi için böbreklerde 1 alfa hidroksilaz ile 1,25 dihidroksivitamin D (1,25 (OH)₂ D)'ye çevrilmesi gerekmektedir. 1,25 (OH)₂ D vitamini ise aktif D vitaminidir.

Serum kalsiyum ve fosfor düzeyi düştüğünde D vitamini sentezi artmaktadır. Fibroblast Growth Factor (Fibroblast büyüme faktörü) (FGF)-23 kemikten salgılanmakta, böbrek ve ince barsak hücrelerinde sodyum-fosfat (Na-PO₄) kotransportuna neden olmaktadır. FGF-23 1,25 (OH)₂ D yapımını baskılamakta ve 24 hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25 (OH)₂ D'yi inaktif formuna dönüştürmektedir. D vitamini karaciğer ve böbrekte bulunan 24 hidroksilasyonu ile katabolize olur. 24, 25 (OH)₂ D vitamin daha polar olup hızlı olarak böbrekten atılır. 1,25 (OH)₂ D 24-hidroksilasyonla "kalsitroik aside" dönüşür ve safra yolu ile atılır. Ayrıca 1,25 (OH)₂ D vitamini 24 hidroksilaz enziminin salınımını arttırmakta böylece 1,25 (OH)₂ D vitamini inaktif formuna çevrilmekte ve safraya atılmasını sağlamaktadır (109) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. D Vitamini Metabolizması - Kristin ve ark.(110)'ndan alınmıştır.

Güneşten gelen ultraviyole B ışınları cilt üzerine düştüğünde deride D vitaminini previtamin olarak kolesterolden sentezler. D vitamininin tüm şekilleri serumda D Vitamini Bağlayıcı Protein'e (DVBP) bağlanarak taşınır. D vitamini karaciğerde sitokrom P450-25 hidrosilaz enzimi (CYP27A1) ile 25-hidroksi D vitaminine ve sonra böbrekte 1-alfa hidrosilaz enzimi (CYP27B1) ile 1,25 (OH)₂ D'ye dönüşür. 1,25 (OH)₂ D vitamini barsaklarda Ca ve P emilimi, kemikte mineralizasyonu sağlamakla görevlidir. İmmün hücrelerde diferansiasyonu başlatır, tümör mikroçevresinde ise diferansiasyonu başlatmanın yanında hücrelerin proliferasyonunu engeller.

2.2.3. Vitamin D Reseptörleri (VDR)

Total vitamin D'nin %1-3'ü serbest formdadır. Aktif vitamin D'ye ait reseptörler hipofiz, overler, deri, meme, böbrek, timus, mide, pankreas, paratiroid bezleri, periferik lökositler gibi birçok dokuda tanımlanmıştır (111). VDR steroid reseptör ailesinin bir üyesidir. D vitamini etkisinin ortaya çıkması aktif vitamin D-reseptör etkileşimi ve sonrasındaki bir dizi reaksiyon sonucunda gerçekleşmektedir. Aktif vitamin D hedef hücre membranını kat eder ve hücre içinde ilgili nükleer reseptörle etkileşime girer ve böylece retinoik asit X reseptörü (RXR) ile bağlanır. Sonuçta nukleusta 1-25 (OH)₂ D-VDR-RXR birimlerinden oluşan bir kompleks

oluşur. Sonra bu kompleks kromatinine bağlanır. Böylece, aktif vitamin D'nin bağlı olduğu kompleks DNA üzerinde bulunan vitamin D cevap elemanı (VDRE=Vitamin D responsive element) olarak bilinen bölgeye bağlanarak hedef dokuda hormon etkisinin son aşaması da gerçekleşir (112).

2.2.4. D Vitamini Fonksiyonları

D Vitamininin Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri

Kemik metabolizması üzerine 1-25 (OH)₂ D vitamininin üç temel etkisi vardır. D vitamini bağırsak kalsiyum emilimini artırır. Bağırsak epitel hücrelerinde VDR'ye bağlanan D vitamini kalsiyum bağlayan proteinin sentezini artırarak kalsiyumun aktif transportunu artırır. D vitamini varlığında diyetdeki kalsiyumun % 30-40'ı emilirken D vitamini yetersizliğinde kalsiyumun % 10-15'i emilir. D vitamini bağırsaklardan fosfor emilimini de artırır (113,114). D vitamini böbreklerden de kalsiyum emilimini artırır. D vitamini parathormon (PTH) ile birlikte distal tübül hücrelerine etki ederek etkisini gösterir. Kalsiyum düşüklüğünde ilk aşamada D vitamini bağırsaklarda kalsiyum ve fosfor emilimini artırır, eğer bu yeterli olmaz ise PTH kemik kalsiyumunu mobilize etmek için D vitamini sentezini artırır. D vitamini kemik dokusu üzerine etki ederek kalsiyum mobilizasyonunu artırır. Bunun için PTH ile birlikte hareket eder. Aktif D vitamini osteoklast diferansiyasyonu ve aktivasyonunu sağlar.

D Vitamininin İskelet Sistemi Dışı Etkileri

Beyin, prostat, meme, kolon ve immün hücrelerde VDR bulunup D vitaminin aktif formu olan 1,25 (OH)₂ D vitaminine yanıt vermektedirler. Ayrıca bazı doku ve hücrelerde 25 (OH) D vitaminini 1,25 (OH)₂ D vitaminiye dönüştüren 1-alfa hidroksilaz enzimi eksprese edilmektedir. 1,25 (OH)₂ D vitamini direk veya indirek olarak hücre poliferasyonunun ayarlanması, farklılaşması, apoptosiz ve anjiyogenezisten sorumlu 200'den fazla geni kontrol etmektedir. Normal hücre ve kanser hücrelerinin poliferasyonunu engeller ve onların diferansiyasyonunu indükler. 1,25 (OH)₂ D vitamini güçlü bir immunmodulator olarak tanımlanmış olup monosit ve makrofajların lipopolisakkarit veya *Mycobacterium tuberculosis*'e maruziyeti VDR ve 1 alfa hidroksilaz geninin regülasyonunu artırır. Artmış 1,25

(OH)₂ D üretimi *Mycobacterium tuberculosis* ve diğer infeksiyöz ajanları ortadan kaldırma özelliği olan katelisin peptidinin sentezinin artmasına neden olur (115).

Kolon, prostat ve meme kanserleri riski 25 (OH) D vitamini düzeyi düşük olanlarda daha fazladır ve bu kanserlere bağlı yüksek mortalite saptanmıştır. Güneş ışınına çok maruz kalan çocuklar ve genç erişkinlerde non-Hodgkin Lenfoma riski %40 azalmış ve malign melanoma gelişenlerde bu hastalıklarda ölüm riski güneş ışınına az maruz kalanlar ile karşılaştırıldığında azalmış olarak saptanmıştır (116). D vitamini düzeyi düşük olanlarda otoimmün hastalıklar, osteoartrit, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet sıklığı artmıştır (117,118).

İntrauterin ve yaşamın erken dönemlerinde D vitamini yetersizliğinden korunma ve D vitamini reseptörünün transkripsiyonel aktivitesini sağlamanın, yaşamın geç dönemindeki mental fonksiyonlar ve beyin gelişimi açısından önemli olduğu düşünülmektedir(119). Kentsel alanda yaşayan ve gebeliği sırasında D vitamini yetersizliği olan annelerin çocuklarında hışıltılı atak geçirme riskinde artış saptanmıştır (120).

2.2.5. D Vitamini Düzeyleri

D vitaminin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak 1,25 (OH)₂ D vitamini ve 25 (OH) D vitamini olmak üzere iki test kullanılmaktadır. Serum 25 (OH) D vitamininin yarılanma ömrü yaklaşık olarak 20 gün olup vücudun D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Bu ölçüm ile diyetle alınan veya güneş ışınlarının etkisi ile oluşan D vitamin kısımları ayırt edilememektedir. D vitaminin biyolojik olarak aktif şekli 1,25 (OH)₂ D vitamini olup yarılanma ömrü yaklaşık olarak 3-6 saat olup, plazmada 16- 65 pg/ml düzeyinde bulunur. Biyolojik olarak aktif form olan 1,25 (OH)₂ D vitamini ölçümü yarılanma ömrü kısa olması ve dolaşan kan düzeyi 25 (OH) D vitaminine göre 1000 kat daha düşük olması nedeniyle D vitamini düzeyi değerlendirilmesi için ideal değildir. Eğer hastada D vitamin yetersizliği varsa barsaktan kalsiyum emilimi azalır ve buna bağlı olarak iyonize kalsiyum düzeyi azalır, paratiroid bezinden PTH sentezi ve salınımı artar. PTH salınımının artışına bağlı olarak böbrekte 1,25 (OH)₂ D vitamini yapımı artar. Böylece böbrekten kalsiyum geri emilimi ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu artar. Sonuç olarak D vitamini eksikliği olmasına rağmen PTH salınımı artışına bağlı

olarak 1,25 (OH)₂ D vitamini seviyeleri normal veya artmış saptanabilir. D vitamini, PTH ve kalsiyum arasındaki ilişkiler nedeniyle D vitamini yeterliliği; PTH yüksekliğine neden olmayacak serum 25 (OH) D vitamini düzeyidir ki; buna eşik değer denir. Çocuklarda D vitamini eksikliği için belirlenmiş bir eşik 25(OH) D düzeyi bulunmamaktadır. D vitamini eksikliği ve yetersizliğini araştıran çalışmalarda farklı eşik değerleri ölçüt olarak alınmıştır. ‘British Pediatric and Adolescent Bone Group’ tarafından 25 (OH) D düzeyi 10 ng/mL altında iken kemik mineralizasyonunun bozulduğu bildirilmiş ve 25 (OH) D düzeyi < 10 ng/mL ise D vitamini eksikliği, 10-20 ng/mL arasında ise D vitamini yetersizliği olarak tanımlanmıştır (121). Amerikan Çocuk Endokrinoloji Birliği 25 (OH) D düzeyi; 15-20 ng/mL arasında ise yetersizlik; < 15 ng/mL ise eksiklik; < 5 ng/mL ise ağır eksiklik olarak kabul etmektedir (121). 2016 yılında ‘Endocrine Society’ tarafından bu konuda bir uzlaşma raporu yayınlamıştır ve bu raporda 25 (OH) D düzeyi; < 12 ng/mL ise D vitamini eksikliği, 12-20 ng/mL ise D vitamini yetersizliği, > 20 ng/mL ise normal D vitamini düzeyi olarak tanımlamıştır (122).

2.1.11. D Vitamini ve Atopik Dermatit İlişkisi

Uzun zamandır ismi rikets ile birlikte anılan D vitamininin anti-proliferatif, prodiferansiyatif, proapoptotik ve immünomodülatör fonksiyonlar gibi kemik dokusu dışı etkilerinin anlaşılması bu hormonun farklı yönleri ile yeniden büyüteç altına alınmasına neden olmuştur (123). Deride D vitamini özellikle normal keratinosit gelişimi ve işlevinde önemli rol oynar. Keratinosit proliferasyonu, diferensiasyonu ve sağlam bir epidermal bariyer oluşumunun düzenlenmesinde görevlidir (9). Vücutta birçok dokudaki farklı hücrelerde bulunduğu ortaya çıkan D vitamini reseptörlerinin immün sistem düzenlemesinde anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. VDR’nin immün sistem mekanizmasını oluşturan T hücreleri, B hücreleri, nötrofiller, makrofajlar ve dentritik hücrelerde var olduğu gösterilmiştir (124,125).

Yakın zamanlı çalışmalarda D vitamininin hem doğal hem de kazanılmış bağışıklıkta önemli rol üstlendiği gösterilmiştir. İlk olarak 1,25 (OH)₂ D, derideki nükleer hormon reseptörü olan ve RXR ile dimerizasyonu sağlamakla görevli VDR’ne bağlanır. Daha sonra oluşan 1,25 (OH)₂ D-RXR-VDR kompleksi DNA üzerinde D vitamininden sorumlu element bölgesine bağlanır. VDR enfeksiyon

sırasında immatür monositler üzerinde ekspresyonunu arttırarak makrofajların nitrik oksit salımını arttırır. D vitamini deride bulunan ve Toll-like reseptörler (TLRS), özellikle de TLR2 ve TLR3 tarafından aktive edilen bir antimikrobiyal peptid olan katelisin üretimini uyararak doğal bağışıklık üzerinde etkili olur. VDR-RXR kompleksi dentritik hücreler, makrofajlar ve diğer antijen sunan hücrelerdeki hedef hücrelere bağlanarak kazanılmış bağışıklık sistemi üzerinde de etki gösterir (126).

D vitamini ayrıca 1,25 (OH)₂ D vitaminin dentritik hücre maturasyonunu azaltarak antiinflamatuvar etki gösterir. Ayrıca dentritik hücre migrasyonu ve IL-12 ve IL-23 sitokin üretimini inhibe eder. IL-12 üretimini baskılaması T helper-1 hücrelerinin üretiminin azalmasına, alerji ilişkili T helper-2 hücrelerinin artışına yol açar. Sonrasında IL-4, IL-5 ve IL-10 üretimi artar.

Atopik dermatit patogeneğinde epidermal bariyer ve immünolojik disfonksiyon yer alır. Özellikle stratum korneumun antimikrobiyal bariyer fonksiyonunun ve geçirgenlik fonksiyonunun kaybı söz konusudur. Katelisin derideki antimikrobiyal peptitlerin en önemlilerindedir. Son yıllarda D vitamininin katelisin ekspresyonundaki rolüne yönelik birçok çalışma yapılmaktadır (10).

Yapılan pek çok çalışmada D vitamininin immün sistem ve enfeksiyonlar ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu araştırmalarda atopik zeminden gelişen hastalıklar, özellikle de AD ve astım ön planda yer almaktadır (10).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgular

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Çocuk Allerji ve İmmunoloji polikliniği ve Dermatoloji polikliniğinde atopik dermatit tanısı ile izlenen 3 ay-5 yaş arası, 30'u kız ve 54'ü erkek olmak üzere 84 çocuk dahil edildi. İmmünesupresif tedavi alan, D vitamini stoss tedavisi alan, D vitamini metabolizmasını bozacak renal ve endokrin bozukluğu olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan çocukların aileleri çalışmanın amacı ve yöntemi anlatılarak bilgilendirildi ve gönüllü olarak katılımlarına dair onamları alındı. Ailelere D vitamini alımı ve eşlik eden allerjik hastalıklarla birlikteliğin değerlendirilmesi amacıyla anket yapıldı. Yapılan ankette D vitamini kullanım süresi ve Sağlık Bakanlığı tarafından 1 yaş altı her bebekte önerilen 400 IU/gün D vitamini desteğini alıp almadığı sorgulandı. Atopik dermatitle birlikte bulunan reaktif hava yolu hastalığı, allerjik rinit ve besin allerjisi varlığı için olguların öykü, muayene bulguları ve tedavi bilgileri incelendi. Anket sorularına verilerin yanıtlarla birlikte değerlendirilerek atopik dermatitle beraber bulunan atopik hastalıklar belirlendi (EK2). Üst solunum yolu enfeksiyonuna eşlik eden 10 günden az veya fazla süren hışıltı, öksürük öyküsü olan, yılda 3 ve üzeri hışıltı atağı geçiren ve risk faktörleri açısından astım prediktif indeksi pozitif olan olgular reaktif hava yolu hastalığı açısından anlamlı kabul edildi (127). Proktokolit öyküsü olan, spesifik IgE, DPT pozitifliği ve/veya 15 günlük diyet tedavisi ile proktokolitte gerileme olan olgular tekli veya çoklu besin allerjisi olarak kabul edildi (128). Son 12 ay içerisinde günde en az bir saat burun akıntısı, tıkanıklık, hapşırma ve kaşıntı atakları olan olgular ile son 2 yılda tekrarlayan yakınmaları olanlar ve/veya son 3 ayda yakınmaları sürekli olan olgular kronik veya tekrarlayan allerjik rinit olarak değerlendirildi (129).

Olgulara ait laboratuvar bulgulardan; Serum total IgE düzeyi, hemogram, serum İmmünglobulin G, A, M düzeyi, allerji deri testleri inhaler allerjenler; ağaç, mantar karışımı, polen, Dermatophagoides pteronyssinus ve farinea besinler; süt, yumurta, buğday, fıstık, kakao, sIgE düzeyi (bebek tarama testi, yumurta akı, inek sütü) sonuçları poliklinik dosyalarından alındı. Çalışma olgularının dosyalarından

atopik olup olmadıklarını saptamak için yapılan "deri-delme" test yöntemi ile major inhalan alerjenlere (ağaç, mantar karışımı, polen, Dermatophagoides pteronyssinus ve farinea), besinlere (süt, yumurta, buğday, fıstık, kakao) karşı duyarlılıkları değerlendirildi. Spesifik IgE (bebek tarama testi, yumurta akı, inek sütü) düzeyi 0,35 kIU/ L üzerinde olan ve deri- delme testinde en az bir alerjene pozitif yanıt verenler, eşlik eden reaktif hava yolu hastalığı, alerjik rinit, besin allerjisi olan hastalar atopik olarak kabul edildi.

Olguların dosyalarından ailede atopi öyküsüne ait bilgiler alındı. Aile öyküsünde anne, baba veya kardeşlerden birinde atopik hastalık öyküsü varsa aile öyküsü pozitif kabul edildi.

3.2. Atopik Dermatit Klinik Şiddetinin Değerlendirilmesi

Aileden detaylı öykü alındı ve olguların yakınmaları öğrenildi. Atopik dermatit klinik ağırlığı SCORAD indeksi ile değerlendirildi. SCORAD İndeksinde A kategorisinde hastaların enflamatuvar lezyonlarının dağılım alanı dokuzlar kuralı ile hesaplandı ve 1 ile 100 arasında puanlandı. B kategorisinde 0-3 arası değer verilen bir skala üzerinde (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli) eritem, ödem/papül oluşumu, sızıntı/kabuklanma, derinin soyulması, likenifikasyon, kuruluk olmak üzere toplam altı özellik değerlendirildi ve 0-18 arası puanlandı. C kategorisinde nesnel bulgular olan; son üç gece ya da gündüz boyunca kaşıntının şiddeti, uykusuzluk ve derinin genel durumu yaşamınızı nasıl etkiliyor" sorularına verilen her bir cevap 1-10 arasında (toplam 1-30) puanlandı. Elde edilen veriler $A/5+7B/2+C$ formülü uygulanarak her bir olgunun SCORAD İndeksi hesaplandı. SCORAD değerlendirmesine göre (en yüksek 103 puan); skoru <25 olanlar hafif, skoru 25-50 arasında olanlar orta, 50-103 arasında olanlar ise ağır olarak sınıflandırıldı (EK1).

3.3. Laboratuvar Tetkikleri ve Değerlendirilmesi

3.3.1. Tam Kan Sayımı ve Eozinofil Sayısı Tayini

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Laboratuvarındaki aletler (Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Tam kan sayımı ve eozinofil sayıları olguların ilk başvuruındaki hemogram sonuçlarından değerlendirildi.

3.3.2. Serum İmmunglobulin Düzeyleri

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Laboratuvarındaki BN2 (Siemens) cihazı kullanılarak nefelometrik yöntem ile çalışıldı. Kırmızı kapaklı jelsiz biyokimya tüpüne alınan kanlar 4000 devirde 5 dakika santrifüj edilip serum örneği ayrıldı. Serum IgA, IgM, IgG düzeyleri yaşa göre normal aralıklarına göre değerlendirildi (130)

3.3.3. Total IgE Ölçümü

Serum örneklerinde total IgE düzeyi kemiluminesent yöntemi ile Immulite 2000 (Siemens) cihazı kullanılarak Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında ölçüldü ve sonuçlar kU/L birimiyle verildi. Yaş gruplarına göre normal aralığın üzerindeki değerler yüksek olarak kabul edildi (131).

3.3.4. Besin Spesifik IgE Ölçümü

Besin sIgE Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında ImmunoCAP (PhadiaAB, Uppsala, Sweden) sistemi ile ölçüldü. Besin sIgE ölçümleri başvuru sırasında ve takiplerinde yapıldı. ImmunoCAP yönteminin ölçüm aralığı 0.35-100 kU/L olup sonuçlar sIgE düzeylerine göre sırasıyla klas 0, 1, 2, 3, 4, 5 ve 6 olarak belirlendi. Sonuçlarda 0.35 kU/L'den yüksek değerler pozitif olarak kabul edildi ve 100 kU/L üzerindeki değerler dilüe edilerek ölçüldü.

3.3.5. Deri Prick Testi

Stallerpoint prik lanset kullanılarak ön kol ön yüze prik test ve pastörize süt ile prik to prik test uygulandı. Ayrıca pozitif kontrol (10 mg/ml, histamin) ve negatif kontrol solüsyonu (sodyum/disodyum-fosfat, ALK) kullanıldı. DPT oluşan endürasyon çapına göre 15. dakikada aynı kişi tarafından değerlendirildi. Negatif kontrolün çapından ≥ 3 mm gelişen reaksiyonlar pozitif kabul edildi Olguların besinlere (süt, yumurta, buğday, fıstık, kakao), inhalen alerjenlere(ağaç, mantar karışımı, polen, Dermatophagoides pteronyssinus ve farinea) karşı duyarlılıkları değerlendirildi. İnek sütü için DPT'nin tanısal doğruluğu ≥ 5 mm olarak kabul edildi.

3.3.5. Serum 25 (OH) Vitamin D Düzeyi

Olgulardan poliklinik kontrolünde 25 (OH) D vitamini düzeyi Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Farmakoloji laboratuvarında kırmızı kapaklı jelsiz biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri ad ve soyad yazılı olarak 4100 devirde 2 dakika santrifüj edildi ve serum ayrıldı. Serum örnekleri Acces 2 (Beckman Coulter) cihazında Acces 25 (OH) Vitamin D total kiti kullanılarak kemiluminesans yöntemi ile çalışıldı. Sonuçlara göre 25 (OH) D düzeyi; < 12 ng / mL ise D vitamini eksikliği, 12-20 ng/mL ise D vitamini yetersizliği, > 20 ng / mL ise normal D vitamini düzeyi olarak kabul edildi (122).

3.4. İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın örneklem büyüklüğü güç % 85, alfa % 5 alınarak 84 olgu olarak belirlendi. Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesi Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda 'SPSS for Windows Version 23,0' istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, normal dağılıma uyan veriler ortalama \pm standart sapma, normal dağılıma uymayan veriler ise medyan (Q1-Q3) olarak verildi. Kategorik ölçümler ki-kare testi, sayısal ölçümler varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi (Student's T testi), varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Pearson ki-kare ve Fisher'in ki-kare testleri kullanıldı. Tüm testlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.5. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 29/12/2016 tarihi 80558721/16 sayılı karar ile onay alındı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu onayı ile bütçe oluşturuldu.

4. BULGULAR

4.1. Genel Özellikler

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Çocuk Allerji ve İmmunoloji polikliniği ve Dermatoloji polikliniğinde atopik dermatit tanısı ile izlenen yaşları 3 ay - 5 yaş arasında değişen 30 (%35,7) kız, 54 (%64,3) erkek olmak üzere 84 olgu dahil edildi. Olguların yaş gruplarına göre 49'u (%58,3) 3 ay- 1 yaş arası, 22'si (%26,2) 1-2 yaş arası, 13'ü (%15,5) 2- 5 yaş aralığındaydı. Olguların yaş ortanca değeri 11 (6 - 18,7) ay idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Atopik dermatit tanılı olguların genel özellikleri.

	Sonuçlar *
Yaş (ay)	11 (6 -18,7)
Yaş grup sınıflaması	
• 3 ay-1 yaş	49 (%58,3)
• 1-2 yaş	22 (%26,2)
• 2-5 yaş	13 (%15,5)
Cinsiyet	
• Kız	30 (%35,7)
• Erkek	54 (%64,3)

*Veriler n(%) ve normal dağılım göstermeyen parametreler ortanca (25-75 çeyrekler arası aralık) olarak ifade edilmiştir.

Olgulardan 41'inde (%49) ailede atopi öyküsü var, 43'ünde (%51) ailede atopi öyküsü yoktu. Üç olgunun serum total IgE düzeyi çalışılmamış olması nedeniyle 81 olgu değerlendirildi ve serum total IgE düzeyinin ortanca değeri 26,2 (10,8 - 112) kU/ L olarak saptandı. Olguların 19'unda (%22,6) serum total IgE yüksek bulundu. Periferik kanda bakılan eozinofil sayısının ortanca değeri 400 (200 - 600) mm³ ve 40 (%47,6) olguda eozinofil sayısı 400 mm³ üzerinde idi (Tablo 4.2).

Olgulardan 74'ünün 28'inde (%37,8) bebek allerji testi pozitif, 46'sında (%62,1) negatif; inek sütü sIgE 17'sinde (%22,9) pozitif, 57'sinde (%77) negatif olup yumurta spesifik IgE ise 23'ünde (%31) pozitif, 51'inde (%68,9) negatif

saptandı. Bu hastaların 27'sinde (%32,1) inek sütü ve/ veya yumurta akı düzeyi 0.35 kIU/ L üzerinde idi (Tablo 4.2).

Deri prick testi yapılan 78 olgunun 54'üne gıda ve inhaler prick testi, 23'üne sadece gıda prick testi ve 1'ine sadece inhaler prick testi yapıldığı görüldü. Olguların 19'unda (%22,6) DPT pozitif saptandı ve 19 olgunun 10'unda (%52,6) yumurta sarısına, 5'inde (%26,3) inek sütüne, 4'ünde (%21) soyaya, 4' ünde (%21) yumurta beyazına, 2'sinde (%10,5) domatese, 1'inde (%5,2) alternia alternansa, 1'inde (%5,2) ise dermatoghagides pteronyssinus'a karşı duyarlılık saptandı (Tablo 4.2).

Olguların ortalama SCORAD puanı $28,53 \pm 16,2$ ve en düşük puan 4,4, en yüksek puan ise 63,7 idi. SCORAD indeks puan düzeyine göre hastalığın şiddeti olguların 39'unda (%46,4) hafif, 34'ünde (%40,5) orta, 11'inde (% 13,1) ağır olarak değerlendirildi (Tablo 4.2).

Olgulardan Serum IgG düzeyi çalışılan 60 olgunun serum IgG ortalaması $597,4 \pm 252,2$ mg/dl; en düşük 209 mg/dl, en yüksek 1470 mg/dl idi. IgG düzeyleri yaşa göre değerlendirildiğinde 67'sinde (%79,8) normal, 2'sinde (%2,4) düşük, 1'inde (%1,2) yüksek olduğu görüldü. Altmış beş olgunun serum IgA ortanca değeri 34,2 (19 - 54,3) mg/dl ve IgA düzeyinin 55'inde (%65,5) normal, 9'unda (%10,7) düşük, 1'inde (%1,2) yüksek olduğu görüldü. Yetmiş bir olgunun IgM ortalaması $78,1 \pm 40,2$ mg/dl; en düşük 20,7 mg/dl, en yüksek 199 mg/dl idi ve olguların IgM düzeyinin 68'inde (%81) normal, 3'ünde (%3,6) yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.2).

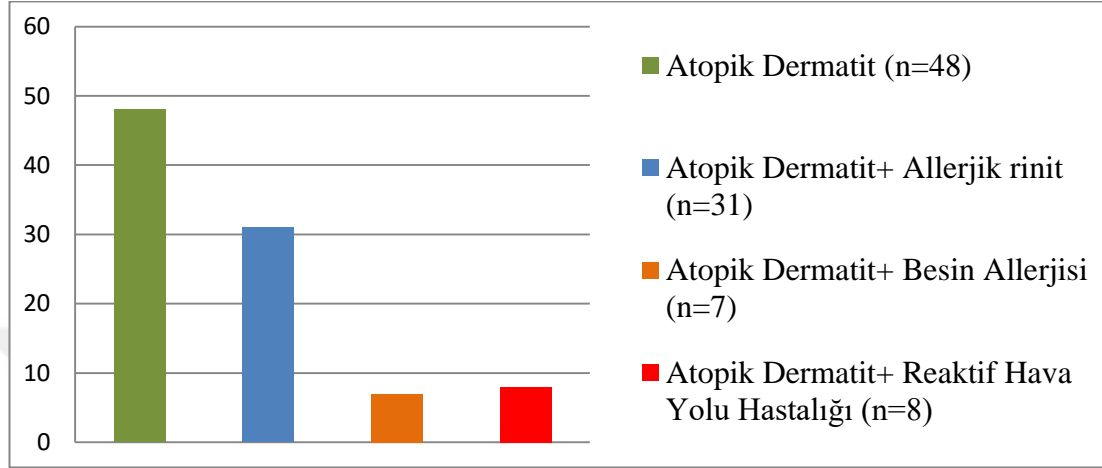
Serum 25 (OH) D vitamini düzeyi ortalaması $28,15 \pm 12,2$ ng/ml olan olgularda en düşük değer 8,1 ng/ml, en yüksek değer ise 66,2 ng/ml idi. 25 (OH) D vitamini düzeylerine göre bakıldığında olguların 6'sında (%7,1) eksiklik, 15'inde (%17,9) yetersizlik vardı ve 63'ünde (%75) ise yeterli düzeyde olarak saptandı (Tablo 4.2) .

Tablo 4.2. AD tanılı olguların laboratuvar bulguları.

Laboratuvar Bulguları	Sonuçlar*
Serum Total IgE (kU/ L)	26,2 (10,8 - 112)
Kan Eozinofil Sayısı (mm ³)	400 (200 - 600)
Deri testi pozitifliği <ul style="list-style-type: none"> • İnek sütü • Yumurta sarısı • Soya • Yumurta beyazı • Domates • Alternia alternansa • Dermatoghagiides pteronyssinus • Yapılmamış 	<ul style="list-style-type: none"> 5 (%26,3) 10 (%52,6) 4 (%21) 4 (%21) 2 (%10,5) 1 (%5,2) 1 (%5,2) 6 (%7,1)
Spesifik IgE <ul style="list-style-type: none"> • Pozitif (>0.35 kIU/ L) • Negatif (<0.35 kIU/ L) • Çalışılmamış 	<ul style="list-style-type: none"> 27 (%32,1) 47 (%56) 10 (%11,9)
SCORAD İndeks ortalaması	28,53 ± 16,2
SCORAD indeks puanına göre sınıflama <ul style="list-style-type: none"> • Hafif (0-25) • Orta (25-50) • Ağır (> 50) 	<ul style="list-style-type: none"> 39 (%46,4) 34 (%40,5) 11 (%13,1)
IgA (mg/ dl)	34,2 (19 - 54,3)
IgM (mg/ dl)	78,1 ± 40,2
IgG (mg/ dl)	597,4 ± 252,2
25 (OH) D vitamini ortalaması (ng/ ml)	28,15 ± 12,2
25 OH) D vitamini düzey sınıflama <ul style="list-style-type: none"> • >20 ng/ ml Yeterli Düzey • 12-20 ng/ ml Yetersizlik • <12 ng/ ml Eksiklik 	<ul style="list-style-type: none"> 63 (%75) 15 (%17,9) 6 (%7,1)

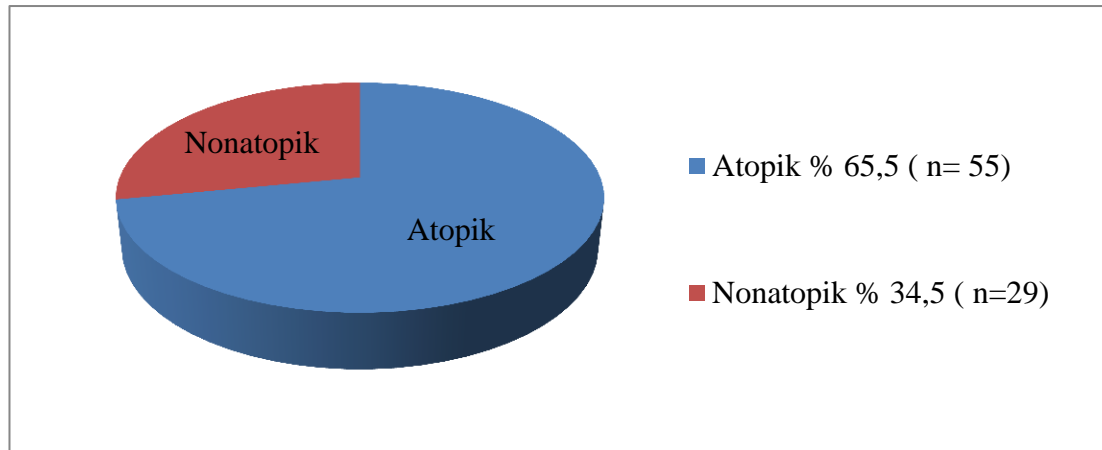
* Veriler n(%), ortalama ± SS olarak belirtilmiştir. Normal dağılım göstermeyen parametreler ortanca (25-75 çeyrekler arası aralık) şeklinde verilmiştir.

Olguların ailelerine yapılan anket değerlendirmesi ve alınan öyküye göre olguların % 9,5'inde atopik dermatit ile birlikte reaktif hava yolu hastalığı, % 36,9'unda allerjik rinit, % 8,3'ünde besin allerjisi vardı ve 48'inde (%57,1) atopik dermatite ek atopik hastalık yoktu (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Grupların ek atopik hastalık durumuna göre dağılımı.

Olguların 55'i (%65,5) atopik, 29'si (%34,5) nonatopik olarak değerlendirildi (Şekil 4.2) .



Şekil 4.2. Nonatopik ve atopik olguların dağılımı.

4.2. Nonatopik ve Atopik Olan AD' li Olguların Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Nonatopik olguların ortanca yaşı 10 (6 - 14) ay, atopik olguların ortanca yaşı 10 (5,7 – 19) ay olarak saptandı. Nonatopik ve atopik olguların yaşları arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,77$) (Tablo 4.3). Nonatopik olguların 11'i (%38) kız, 18'i (%62) erkek; atopik olguların 19'u (%34) kız, 36'sı (%66) erkek olarak saptandı. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p =0,94$) (Tablo 4.3).

Nonatopik olguların serum total IgE düzeyi ortanca değeri 15 (4,6 - 59,9) kU/L, atopik olguların serum total IgE ortanca değeri ise 35 (15 - 169) kU/L idi. Nonatopik ve atopik olguların serum total IgE düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p= 0.006$). Nonatopik olguların kan eozinofil sayısı ortanca değeri 400 (200 - 700) mm^3 , atopik olguların ortanca değeri 400 (200- 600) mm^3 idi. Nonatopik ve atopik olguların kan eozinofil sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.3).

Nonatopik olguların SCORAD indeks puanı $26,4 \pm 15,3$, atopik olguların ise $30,6 \pm 16,4$ idi. Atopik olgularda nonatopik olgulara göre SCORAD indeks puan ortalaması daha yüksek olmasına karşın nonatopik ve atopik olguların SCORAD indeks puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,112$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Nonatopik ve atopik AD'li olguların klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

	Nonatopik (İntrinsik)	Atopik (Ekstrinsik)	P
Yaş (ay)	10 (6 - 14)	10 (5,7 - 19)	0,77
Cinsiyet			
• Kız	11 (%38)	19 (%34)	0,94
• Erkek	18 (%62)	36 (%66)	
Serum Total IgE (kU/ L)	15 (4,6 - 59,9)	35 (15 - 169)	0,006
Kan Eozinofil sayısı (mm^3)	400 (200 - 700)	400 (200 - 600)	0,86
SCORAD index Puan	$26,4 \pm 15,3$	$30,6 \pm 16,4$	0,112

Veriler n (%), ortalama \pm SS olarak belirtilmiştir. Normal dağılım göstermeyen parametreler ortanca (25-75 çeyrekler arası aralık) şeklinde verilmiştir.

Nonatopik olguların 25 (OH) D vitamin düzeyi ortalaması $27,6 \pm 11,4$ ng/ml, atopik olguların ise $28,4 \pm 12,7$ ng/ml saptandı. Nonatopik olgularda D vitamin düzeyi daha düşük saptanmasına karşın iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.99$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Nonatopik ve atopik olguların 25 (OH) D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması.

	Nonatopik (İntrinsik)	Atopik (Ekstrinsik)	P
25 (OH) D vitamin düzeyi (ng/ml)	$27,6 \pm 11,4$	$28,4 \pm 12,7$	0.99

Veriler ortalama \pm SS olarak belirtilmiştir.

4.3. Olguların Ek Atopik Hastalık Varlığı ile Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Olguların 36'sında (%42,9) atopik dermatite ek atopik hastalık vardı ve bu olguların serum total IgE ortanca değeri 26,2 (10,3- 104), ek atopik hastalığı olmayanların ise 27,3 (11 - 115,5) idi. Ek atopik hastalığı olan olguların 3'ünde (%8,3) 25 (OH) D vitamini düzeyinde eksiklik, 9'unda (%25) yetersizlik, 24'ünde (%66,7) yeterli olarak saptandı. Ek atopik hastalığı olmayanların ise 3'ünde (%6,3) eksiklik, 6'sında (%12,5) yetersizlik, 39'unda (%81,3) yeterli olarak saptandı. Ek atopik hastalığı olan olgulardan sIgE pozitif olan 8 (%25,8), negatif olan 23 (%74,2); ek atopik hastalığı olmayanlardan sIgE pozitif olan 19 (%44,2), negatif olan 24 (%55,8) olgu vardı. Her iki grubun serum total IgE, sIgE pozitifliği ve 25 (OH) D vitamini düzeyi sınıflamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.5).

Ek atopik hastalığı olan olguların 21'inin (%58,3) ailesinde atopi öyküsü var, 15'inin (%41,7) yoktu; ek atopik hastalığı olmayan olguların 28'inin (%58,3) ailesinde atopi öyküsü var, 20'sinin (%41,7) yoktu. İki grup arasında ailede atopi öyküsü açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,19$) (Tablo 4.5).

Ek atopik hastalığı olan olguların 9'unda (%25,7) DPT pozitif, 26' sında (%74,3) DPT negatif; ek atopik hastalığı olmayan olguların 10'unda (% 23,3) DPT

pozitif, 33'ünde (%76,7) DPT negatif olarak saptandı. İki grup arasında DPT pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 1$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Ek atopik hastalık varlığı ile laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

	Ek Atopik Hastalık Varlığı		
	Var	Yok	P
Serum Total IgE (kU/ L)	26,2 (10,3- 104)	27,3 (11- 115,5)	0,87
Ailede atopi öyküsü			
• Var	21 (%58,3)	20 (%41,7)	0,19
• Yok	25 (%41,7)	28 (%58,3)	
25 (OH) D Vitamini Düzey sınıflaması			
• >20 ng/ ml Yeterli	24 (%66,7)	39 (%81,3)	0,27
• 12-20 ng/ ml Yetersizlik	9 (%25)	6 (%12,5)	
• <12 ng/ ml Eksiklik	3 (%8,3)	3 (%6,3)	
Deri Prick Test Pozitifliği			
• Pozitif	9 (%25,7)	10 (%23,3)	1
• Negatif	26 (%74,3)	33 (%76,7)	
Spesifik IgE			
• Pozitif (>0.35 kIU/ L)	8 (%25,8)	19 (%44,2)	0,16
• Negatif (<0.35 kIU/ L)	23 (%74,2)	24 (%55,8)	

Veriler n (%), normal dağılım göstermeyen parametreler ortanca (25-75 çeyrekler arası aralık) şeklinde verilmiştir.

4.4. 25 (OH) D Vitamini Düzeyine Göre Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Olguların 25 (OH) D vitamini düzeylerine göre; eksiklik olanların ortanca yaşı 8,5 (4,75 - 11,5) ay, yetersizlik olanların ortanca yaşı 19 (5 - 36) ay, yeterli düzeyde olan olguların ise ortanca yaşı 10 (6 - 16) ay olup gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,14$). D vitamini düzeyi eksik olanların 3'ü (%50) kız, 3'ü (%50) erkek; yetersiz olanların 4'ü (%26,7) kız, 11'i (%73,3) erkek, yeterli olan olguların ise 23'ü (%36,5) kız, 40'ı (%63,5) erkek olup gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,63$) (Tablo 4.6)

D vitamin düzeyi eksik olup DPT pozitif olan 3 (%50), negatif olan 3 (%50); D vitamin düzeyi yetersiz olup DPT pozitif olan 2 (%14,3), negatif olan 12 (%85,7) olgu vardı. Yeterli düzeyde olup DPT pozitif olan 14 (%24,1), negatif olan 44 (%75,9) olgu vardı ve gruplar arasında DPT pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,26$)(Tablo 4.6).

Olgulardan D vitamin düzeyi eksik olanların serum total IgE ortanca değeri 160 (12,4 - 607) kU/ L, yetersizlik olanların 43,9 (18,1 - 216) kU/ L, yeterli olan olguların ise 24,3 (10 - 99,5) kU/ L idi. Gruplar arasında serum total IgE değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,23$) (Tablo 4.6).

Olgulardan D vitamin düzeyi eksik olanların serum eozinofil sayısı ortanca değeri 500 (180 - 1040) mm³, yetersiz olanların 400 (200 - 600) mm³, yeterli olan olguların ortanca değeri 400 (200 - 600) mm³ olarak saptandı. Grupların serum eozinofil sayıları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,79$) (Tablo 4.6).

D vitamin düzeyinde eksiklik olan olguların SCORAD indeks puan ortalaması $31,6 \pm 24,3$, yetersizlik olanların ortalaması $24,8 \pm 15,7$, yeterli olan olguların ise $29,1 \pm 15,6$ idi. Grupların SCORAD indeks puan ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,53$) (Tablo 4.6).

D vitamini düzeyinde eksiklik olan olguların 3'ünde (%50) ek atopik hastalık vardı, 3'ünde (%50) yoktu; yetersizlik olanların 9'ünde (%60) ek atopik hastalık var, 6'sinde (%40) yoktu. Yeterli düzeyde olan olguların ise 24'inde (%38,1) var, 39'sinde (%61,9) yoktu. Grupların ek atopik hastalık varlığı ile karşılaştırmasında aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,27$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Klinik ve laboratuvar bulgularının 25 OH D vitamini düzey sınıflamasına göre karşılaştırılması.

	25 (OH) D Vitamini Düzey Sınıflaması			
	Eksiklik	Yetersizlik	Yeterli	P
Yaş (ay)	8,5 (4,75-11,5)	19 (5-36)	10 (6-16)	0,14
Cinsiyet				
• Kız	3 (%50)	4 (% 26,7)	23 (%36,5)	0,63
• Erkek	3 (%50)	11 (% 73,3)	40 (%63,5)	
Deri prick test pozitifliği				
• Pozitif	3 (% 50)	2 (% 14,3)	14 (%24,1)	0,26
• Negatif	3 (% 50)	12 (% 85,7)	44 (%75,9)	
Serum total IgE (kU/L)	160 (12,4 - 607)	43,9 (18,1-216)	24,3 (10 - 99,5)	0,23
Serum eozinofil sayısı (mm ³)	500 (180-1040)	400 (200-640)	400 (200- 600)	0,79
Ek atopik hastalık varlığı				
• Var	3 (%50)	9 (%60)	24 (%38,1)	0,27
• Yok	3 (%50)	6 (%40)	39 (%61,9)	
SCORAD indeks Puanı	31,6 ± 24,3	24,8 ± 15,7	29,1 ± 15,6	0,53

Veriler n (%), ortalama ± SS olarak belirtilmiştir. Normal dağılım göstermeyen parametreler ortanca (25-75 çeyrekler arası aralık) şeklinde verilmiştir.

4.5. Olguların SCORAD İndeks Puan Sınıflaması ile D Vitamini Alım Süresi ve Şekli Arasındaki İlişki

Olgulardan SCORAD indeksi hafif olanların D vitamini kullanım süresinin daha fazla olduğu saptandı. SCORAD indeks puan sınıflanmasına göre gruplar arasında D vitamini kullanım süresi açısından anlamlı farklılık saptandı (p=0,027). SCORAD indeks puan sınıflaması D vitamini başlama yaşı ve güneş ışığına çıkarılma durumu ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p> 0.05).

4.6. Yaş gruplarına göre 25 (OH) D Vitamini Düzey Sınıflaması

Olguların yaş gruplarına göre 25 (OH) D vitamin düzeyleri değerlendirildiğinde 3 ay - 1 yaş grubunun 5'inde (%10,2) eksik, 5'inde (%10,2) yetersiz, 39'unda (%79,6) yeterli düzeyde; 1- 2 yaş grubunun 1'inde (%4,5) eksik, 5'inde (%22,7) yetersiz, 16'sında (%72,7) yeterli düzeyde; 2 - 5 yaş gurubundan olguların 5'inde (%38,59) yetersiz, 8'inde (%61,5) yeterli düzeyde idi. Yaş grupları ile D vitamini düzey sınıflaması karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,14$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Olguların yaş gruplarına göre 25 (OH) D vitamin düzey sınıflaması.

25 (OH) D Vitamini Düzey (ng/ml)	3ay-1 yaş n (%)	1-2 yaş n (%)	2-5yaş n (%)	P
• > 20 ng/ ml Yeterli düzey	39 (%79,6)	16 (%72,7)	8 (% 61,5)	0,14
• 12-20 ng/ ml Yetersizlik	5 (% 10,2)	5 (%22,7)	5 (%38,5)	
• <12 ng/ ml Eksiklik	5 (% 10,2)	1 (%4,5)	-	

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

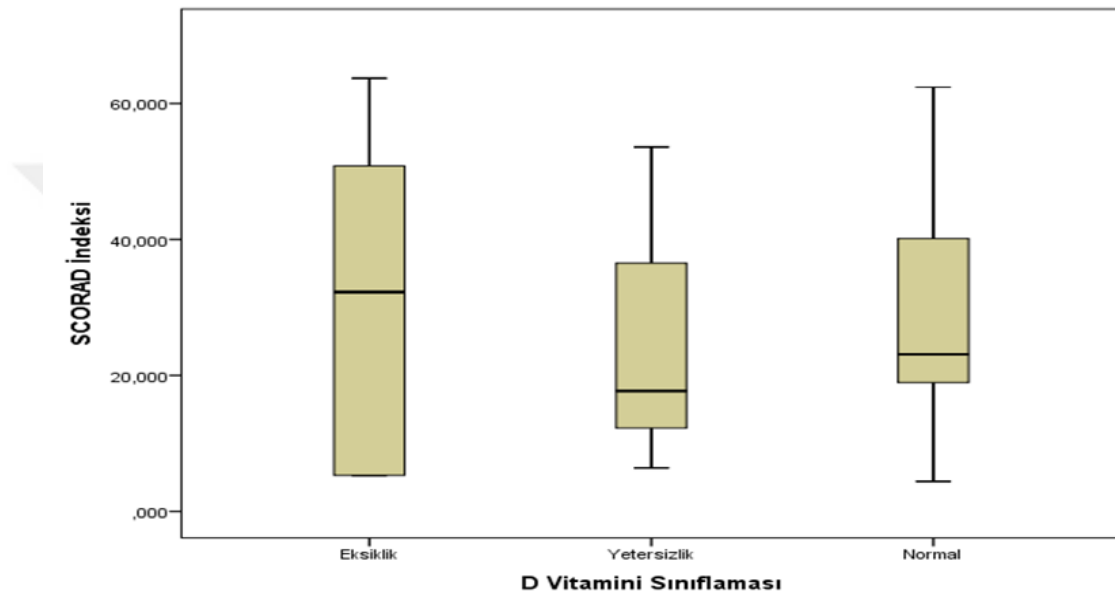
4.7. Olguların SCORAD İndeks Puan Sınıflaması ile Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Olguların D vitamini düzeyleri SCORAD indeks puan sınıflamasına göre değerlendirildiğinde; SCORAD indeksi hafif olanların 25 (OH) D vitamini ortalaması $28,9 \pm 11,38$ ng/ ml, orta olanların $27,6 \pm 14,7$ ng/ ml, ağır olanların $22,4 \pm 11,1$ ng/ ml saptandı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. SCORAD indeks puan sınıflaması ile 25 (OH) D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması.

25 (OH) D Vitamini Düzey (ng/ml)	SCORAD İNDEKSİ			P
	HAFİF	ORTA	AĞIR	
25 (OH) D Vitamini Düzey (ng/ml)	$28,9 \pm 11,38$	$27,6 \pm 14,7$	$22,4 \pm 11,1$	0,51
• > 20 ng/ ml Yeterli düzey	28 (%71,8)	27 (%79,4)	8 (%72,7)	
• 12-20 ng/ ml Yetersizlik	8 (%20,5)	6 (%17,6)	1 (%9,1)	
• <12 ng/ ml Eksiklik	3 (%7,7)	1 (%2,9)	2 (%18,2)	

Olgulardan SCORAD indeksi hafif olanların 28'inin (%71,8) 25 (OH) D vitamin düzeyi yeterli, 8'inin (%20,5) yetersiz, 3'nün (%7,7) eksik; SCORAD indeksi orta olan olguların 27'sinin (%79,4) 25 (OH) D vitamin düzeyi yeterli, 6'sının (%17,6) yetersiz, 1'inin (%2,9) eksik idi. SCORAD indeksi ağır olan olguların ise 8'inin (%72,7) 25 (OH) D vitamin düzeyi yeterli, 1'inin (%9,1) yetersiz, 2'sinin (%18,2) eksikti ve gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0,51$) (Tablo 4.8).



Şekil 4.3. 25 (OH) D vitamini düzey sınıflaması ile SCORAD indeksi arasındaki ilişki

Olguların SCORAD indeks puan sınıflamasına göre klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılmasına bakıldığında, hafif olan olguların ortalama yaşı 13 (6-19) ay, orta olanların ortalama yaşı 10 (6-19) ay, ağır olguların ise ortalama yaşı 6 (6-14) ay idi. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,49$) (Tablo 4.9).

Olgulardan SCORAD indeksi hafif olanların 12'si (%30,8) kız, 27'si (%69,2) erkek; orta olanların 15'i (%44,1) kız, 19'u (%55,9) erkek ve ağır olanların ise 3'ü (%27,3) kız, 8'i (%72,7) erkek olarak saptandı. SCORAD indeksi hafif olanların 30'unun (%83,3) serum total IgE değeri normal, 6'sının (%16,7) yüksek; orta olan olguların 23'ünün (%67,6) normal, 11'inin (%32,4) yüksek ve ağır olan olguların ise

9'unun (%81,8) normal, 2'sinin (%18,2) yüksek idi (Tablo 4.9). SCORAD indeksi hafif olanların 17'sinde (%43,6) eozinofili var, 22'sinde (%56,4) yok; orta olanların 18'inde (%52,9) eozinofili var, 16'sında (%47,1) yoktu ve ağır olan olguların ise 5'inde (%45,5) var, 6'sında (%54,5) yoktu. Ailede atopi öyküsü hafif olan olguların 15'inde (%38,5) var, 24'ünde (%61,5) yoktu; orta olanların 18'inde (%52,9) var, 16'sında (%47,1) yoktu. Ağır olan olguların ise 8'inde (%72,7) var, 3'ünde (%27,3) yoktu. SCORAD indeks puan sınıflaması ve cinsiyet, eozinofili, serum total IgE düzeyi, ailede atopi öyküsü ile yapılan karşılaştırmada gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: SCORAD indeks puan sınıflamasının klinik ve laboratuvar bulguları ile karşılaştırması.

	SCORAD İNDEKSİ			
	HAFİF	ORTA	AĞIR	P
Yaş(ay)	13 (6-19)	10 (6-19)	6 (6-14)	0,49
Cinsiyet				
• Kız	12 (%30,8)	15 (%44,1)	3 (%27,3)	0,40
• Erkek	27 (%69,2)	19 (%55,9)	8 (%72,7)	
Ailede atopi öyküsü				
• Var	15 (%38,5)	18 (%52,9)	8 (%72,7)	0,11
• Yok	24 (%61,5)	16 (%47,1)	3 (%27,3)	
Serum total IgE (kU/ L)				
• Normal	30 (%83,3)	23 (%67,6)	9 (%81,8)	0,27
• Yüksek	6 (%16,7)	11 (%32,4)	2 (%18,2)	
Eozinofili (> 400 mm ³)				
• Var	17 (%43,6)	18 (%52,9)	5 (%45,5)	0,71
• Yok	22 (%56,4)	16 (%47,1)	6 (%54,5)	

Veriler n (%) olarak, normal dağılım göstermeyen parametreler ortanca (25-75 çeyrekler arası aralık) şeklinde verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Atopik dermatit prevalansı giderek artan, çocuklarda ve erişkinlerde görülebilen patogenezinde genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin yer aldığı kronik enflamatuvar deri hastalığıdır (1,2). Patogenezinde temel olarak epidermal bariyer disfonksiyonu ve immün sistemin aşırı aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır.

Esas olarak deride sentezlenen D vitamininin anti-proliferatif, prodiferansiyatif, proapoptotik ve immünomodülatör fonksiyonlar gibi kemik dokusu dışı etkilerinin anlaşılması güncel tartışmaların merkezinde yer almasına neden olmuştur. VDR' nin deride ve immün sistem mekanizmasını oluşturan T hücreleri, B hücreleri, nötrofiller, makrofajlar ve dentritik hücrelerde varlığı gösterilmiştir (111, 112). D vitamini keratinosit proliferasyonu, diferensiasyonu, epitelyal bariyer bütünlüğünün sağlanmasında görevlidir ve doğal, kazanılmış bağışıklıkta önemli rol oynamaktadır (2, 9). D vitamininin bu etkileri nedeniyle atopik dermatit dahil olmak üzere allerjik deri hastalıkları gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmekte olup atopik dermatitte D vitamini düzeyleri, tedavide D vitamini kullanılması ve D vitamini düzeyleri ile AD şiddeti arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma yapılmıştır ve farklı sonuçlar elde edilmiştir (132,133). D vitamininin deri üzerine olan etkileri, atopik dermatit patogenezinde yer alan faktörler ve daha önce yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde AD ve D vitamini arasındaki ilişkiyi irdeleyen yeni çalışmaların yapılması gerektiği görülmektedir.

Atopik dermatit erken çocukluk döneminde başlayan 5 yaşından sonra gerileme eğiliminde olan fakat adölesan dönemde de devam edebilen kronik bir hastalıktır. Ülkemizde Yüksel ve ark.(30)'nın yaptığı çok merkezli çalışmada ortalama yaş 48 ay, ortalama yaş $59,9 \pm 40,5$ ay, Su ve ark.(134)'nin 2-16 yaş arası çocuklarda yaptığı çalışmada ortalama yaş 8,37 yaş olarak saptanmıştır. Chiu ve ark.(135)'nin 1-18 yaş arası hastalarda yapmış olduğu çalışmada ortalama yaş 5, ortalama ise 3 yaş, Camargo ve ark.(132)'nin 2-18 yaş arasında yapmış olduğu çalışmada ortalama yaş 9 yaş, Rottem ve ark.(136)'nin yapmış olduğu çalışmada ortalama yaş 1,4 yaş, El Taieb ve ark.(137)'nin 2-12 yaş arasında yaptığı çalışmada ortalama yaş $6,1 \pm 2,7$ yaş olarak saptanmıştır. Çalışmamız 3 ay- 5 yaş arası AD'li olgularda yapılmış olup 3 ay - 1 yaş arası 49 (%58,3) olgu, 1-2 yaş arası 22 (%26,2), 2 yaş üstü 13 (%15,5) olgu vardır ve ortalama yaş 11 ay olarak saptanmıştır.

Atopik dermatit sıklıkla bebeklik döneminde ilk bulgularını gösteren kronik enflamatuvar bir deri hastalığıdır ve cinsiyet farkı göstermeksizin eşit sıklıkta görülmekle birlikte bazı çalışmalarda sıklık erkeklerde biraz daha yüksek bulunmuştur (138,139). Chiu ve ark.(135)'nin 2013 yılında yaptıkları çalışmada % 57 kız, % 43 erkek, El Taieb ve ark.(137)'nin çalışmasında % 51,7 kız, % 48,3 erkek çalışmaya alınmıştır. Ülkemizde Su ve ark.(134)'nin 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada % 43,2 erkek, % 56,7 kız, Civelek ve ark.(140)'nin yaptığı çok merkezli çalışmada % 50,8 erkek, % 49,2 kız, Akan ve ark.(141)'nin çalışmasında % 58,4 erkek, % 41, 8 kız olgu çalışmaya alınmıştır. Çalışmamızda olguların %35,7'i kız, % 64,3'ü erkek olarak saptanmıştır. Cinsiyet açısından literatürle benzer sonuçlar bulunmuştur.

Gen-gen ve gen-çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu oluşan atopik dermatit kompleks bir hastalıktır. Ailede atopi öyküsü olması çoğu genetik geçişli hastalıkta olduğu gibi AD gelişiminde önemlidir. Genetik temeli aile ve ikiz çalışmalarında gösterilmiştir fakat belirli bir gen lokusu bulunamamıştır (30,142). Keratin agregasyonunda defekte neden olan flaggrin gen mutasyonu epidermal bariyerde defekte neden olmaktadır (142). Çoğu AD olgusunun ebeveynlerinde, kardeşlerinde ve kendi çocuklarında atopik hastalıklar için aile öyküsü pozitifdir. Rottem ve ark.(136)'nin çalışmasında % 41,3'ünde aile öyküsü pozitif, Wananukul ve ark.(143)'nin 205 olguda yaptıkları çalışmada % 47,8'inde aile öyküsü pozitif saptanmıştır. Ülkemizde Aktaş ve ark.(144)'nin çalışmasında % 53,5, Yüksel ve ark.(30)'nin çalışmasında % 56,5, Civelek ve ark.(140)'nin çalışmasında ise % 47,5 olguda aile öyküsü pozitif saptanmıştır. Çalışmamızda aile öyküsü pozitif olan olgu sayısı 41 (%48) olarak saptanmıştır ve ülkemizde Civelek ve ark.(140)'nin çok merkezli çalışması ile benzer sonuçlar bulunmuştur.

Serum total IgE düzeyi tanı için yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip olmamasına karşın tanıyı desteklemektedir. Aynı zamanda parazitozlarda ve normal popülasyonun % 15'inde yüksek bulunma olasılığı mevcuttur (74). Ülkemizde yapılan çalışmalardan; Maden ve ark.(145)'nin çalışmasında % 55 olguda yüksek bulunmuştur. Just ve ark.(146)'nin 229 olguda yapmış oldukları çalışmada total IgE > 45 kU/ L yüksek olarak kabul edilmiş ve 83 hastada (%36,9) yüksek saptanmıştır. Wu ve ark.(147)'nin 48 olguda yaptığı çalışmada total IgE hastaların % 89'unda

yüksek saptanmıştır. Ülkemizde Yüksel ve ark.(30)'nın çalışmasında serum total IgE ortalaması $318,3 \pm 677,8$ IU/ml olarak hesaplanmış ve kızlarda >170 IU/ml, erkeklerde 230 IU/ ml yüksek olarak kabul edilip hastaların % 34,3'ünde yüksek olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda serum total IgE çalışılan 81 olguda ortanca değer 26,25 (0,6-936) kU/L olup yaş gruplarına göre normal aralığın üzerindeki değerler yüksek olarak kabul edilmiştir (131) ve 19'unda (%22,6) yüksek olarak saptanmıştır.

Atopik dermatitli olgularda % 90 oranında DPT pozitifliği olması nedeniyle tanı ölçütleri arasında yer almaktadır. DPT yapılarak alerjenlere karşı olan tip 1 hipersensivite reaksiyonu değerlendirilmekte ve IgE aracılı besin allerjileri belirlenmektedir (148). Ülkemizde Yüksel ve ark.(30)'nın çalışmasında olguların % 47'sinde DPT pozitif olarak saptanmıştır. Kutlu ve ark.(149)'nın 2-15 yaş arasındaki çalışmasında olguların % 68,9'unda aeroallerjenlere karşı yapılan DPT pozitif olup % 48,9 ev tozu akarlarına karşı pozitiflik saptanmıştır. Böhme ve ark.(138)'nin 2 yaşına kadar izleyerek 221 AD'li olguda yaptıkları çalışmada % 27'sinde en az bir alerjene karşı DPT pozitif saptanmış olup % 21'inde yumurta beyazına, % 15'inde yer fıstığına, % 8'inde inek sütüne, % 2'sinde buğdaya, % 1'inde soyaya karşı pozitiflik saptanmıştır. Silny ve ark.(150)'nin 529 tane AD'li erişkin ve çocukta yaptığı çalışmada en çok ev tozu akarı (%57) ve çim polenlerine (%63,2) karşı duyarlılık saptanmıştır. Moghtaderi ve ark.(151)'nin 90 AD'li olguda yaptığı çalışmada olguların % 40'ında gıda prick testi pozitif saptanmış olup % 24,4'ünde inek sütüne, % 20'sinde yumurtaya karşı pozitiflik saptanmıştır. Çalışmamızda ise 78 olgunun 54'üne gıda ve inhaler prick testi, 23'üne sadece gıda prick testi ve 1'ine sadece inhaler prick testi yapılmıştır. DPT yapılmış olan olguların 19'unda (%22,6) pozitiflik saptanmış olup 19 olgunun 10'unda (%52,6) yumurta sarısına, 5'inde (%26,3) inek sütüne, 4'ünde(%21) soyaya, 4'ünde (% 21) yumurta beyazına, 2'sinde (%10,5) domatese, 1'inde (%5,2) alternia alternansa ve 1'inde (%5,2) Dermatoglyphes pterongyssinus'a karşı duyarlılık saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçları Böhme ve ark.(138)'nin sonuçları ile benzer olsada diğer çalışmalara göre DPT pozitifliği daha düşüktür. Bunun nedeni çalışmamızda 3 ay-1 yaş arası 49 (%58,3) olgu olması ve allerjik duyarlanmanın 3 yaş üstünde beklenen bir özellik olması olabilir.

Gıda ve inhaler alerjenlere karşı oluşan serum allerjen sIgE antikorları atopik olgularda immünolojik belirteçlerdendir. Spesifik IgE testleri atopiyi gösterip, ekstrinsik tipte pozitif, intrinsik tipte negatiftir. Spesifik IgE pozitifliği ya da negatifliği her zaman hastanın kliniği ile uyumlu olmayabilir. Atopik dermatitli olgularda sIgE değerlendirildiğinde; Passeti ve ark.(152)'nin 6-180 ay arası olgularda yaptığı çalışmada 36 ay ve altındaki hastaların daha yüksek sIgE düzeyine sahip olduğu ve % 52,6'sında ilk bir yılda sIgE pozitifliği olduğu saptanmıştır. Mavroudi ve ark.(153)'nin çalışmasında 39'unda (%44,3) sIgE pozitif olup 31'inde(%79,48) inek sütüne, 22'sinde (%56,41) yumurtaya, 8'inde (%20,51) buğdaya, 1'inde (%2,56) soyaya duyarlılık saptanmıştır. Wahn ve ark.(154)'nin 12 farklı ülkede 2148 AD'li olguda yapmış oldukları çok merkezli çalışmada olguların 933'ünde (%44,5) sIgE negatif, 381'i (%18,7) bir alerjene karşı duyarlı, 772'si (%36,8) birden fazla alerjene duyarlı olarak saptanmış olup gıda veya inhaler alerjenlere karşı sIgE pozitif saptanmıştır. Duyarlı olan hastaların % 42'sinde yumurtaya, % 27'sinde inek sütüne, % 20,6'sında yer fıstığına, % 20,5'inde ev tozu akarlarına, % 12,9'unda kedi tüyüne karşı duyarlılık saptanmıştır. Moghtaderi ve ark.(151)'nin çalışmasında hastaların % 51'inde sIgE pozitif saptanmış olup 28'inde (%31) inek sütü, 16'sında (%17,7) yumurta duyarlılığı saptanmıştır. Çalışmamızda 74 olguya sIgE (bebek allerji tarama, inek sütü ve yumurta akı) testi yapılmıştır ve 27'sinde (%32,1) inek sütü ve/ veya yumurta akı düzeyi 0.35 kIU/ L üzerinde olup sIgE pozitif olarak değerlendirilmiştir. Olguların 28'inde (%37,8) bebek allerji testi pozitif, 17'sinde (%22,9) inek sütü IgE pozitif, 23'ünde (%31) yumurta akı IgE pozitif saptanmıştır. Çalışmamızda sIgE pozitifliği literatüre göre daha düşük bulunmuştur.

Atopik dermatitin patofizyolojik ve immünolojik açıdan sınıflamasına bakıldığında ekstrinsik (atopik) ve intrinsik (nonatopik) olarak iki gruba ayrılmaktadır. Ekstrinsik AD olguların % 70-85'ini, intrinsik AD ise %15-30'unu oluşturmaktadır. Ekstrinsik AD; DPT pozitifliği ve/veya gıda, aeroallerjenlere karşı sIgE pozitifliği ile karakterizedir ve deri lezyonlarının şiddeti IgE duyarlılığının derecesi ile bağlantılıdır (32,65). İntrensik AD; DPT negatif, gıda ve aeroallerjenlere karşı sIgE negatif olarak saptanmaktadır fakat klinikte lezyonların şiddeti ekstrinsik AD ile aynı olabilmektedir. Park ve ark.(155)'nin 0-2 yaş arası AD'li olguda yapılan çalışmasında 37 (%15,6) olguda ekstrinsik, 135 (%57) olguda intrinsik tip AD

saptanmış olup, 65'inin (%27,4) ise her iki gruba da uymadığı görülmüştür. Wang ve ark.(156)'nın çalışmasında 433'ünde (%93,1) ekstrinsik AD saptanmıştır. Cheon ve ark.(157)'nin çalışmasında 60'ında (%64,1) ekstrinsik AD, 31'inde (%35,9) intrinsik AD saptanmıştır. Ülkemizde Akan ve ark.(141)'nin çalışmasında olguların 33'ünde (%45,2) ekstrinsik, 41'inde (%54,8) intrinsik AD saptanmıştır. Çalışmamızda ise DPT'de herhangi bir allejene karşı pozitif yanıtı olan, sIgE'de inek sütü ve/veya yumurta akı düzeyi 0.35 kIU/ L üzerinde olan, eşlik eden reaktif hava yolu hastalığı, alerjik rinit ve besin allerjisi olan olgular ekstrinsik AD, bu özellikleri taşımayan olgular intrinsik AD olarak sınıflandırılmıştır. Olguların % 65,5'i ekstrinsik, % 34,5'u intrinsik olarak değerlendirilmiştir ve literatürle benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Ekstrinsik ve intrinsik AD'li olguların klinik ve laboratuvar değerleri karşılaştırılmasına bakıldığında; Park ve ark.(155), Cheon ve ark.(157), Akan ve ark.(141)'nin çalışmasında yaş ve cinsiyet açısından her iki grupta anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda ekstrinsik AD'li olguların yaş ortancası 10 (6 -14) ay, intrinsik AD'li olguların ise 10 (5,7 - 19) ay olarak saptanmış olup gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur ($p= 0,77$). Çalışmamızda intrinsik olguların 11'i (%38) kız, 18'i (%62) erkek; ekstrinsik olguların 19'u (%34) kız, 36'sı (%66) erkek olarak saptanmış olup cinsiyet için gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,94$, $p > 0,05$) ve literatürle uyumludur.

Literatürde Park ve ark.(155)'nin çalışmasında ekstrinsik AD'li olguların total IgE ortalaması 980 ± 222 kU/ L, intrinsik AD'li olguların ise $30,41 \pm 7,53$ kU/ L olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Cheon ve ark.(157)'nin çalışmasında ekstrinsik AD olan olgularda logaritmik IgE (logIgE) değeri daha yüksek saptanmış olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p< 0,05$). Ülkemizde Akan ve ark.(141)'nin çalışmasında ekstrinsik AD'li olguların total IgE ortancası 125 (49-407) IU/ ml, intrinsik AD'li olguların ortancası 30 (16 -156) IU/ ml olup aralarında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Çalışmamızda intrinsik olguların serum total IgE düzeyi ortanca değeri 15 (4,6 - 59,9) kU/ L, atopik olguların serum total IgE ortanca değeri ise 35 (15 - 169) kU/ L olup atopik olguların serum total IgE düzeyleri daha yüksek olup ekstrinsik ve intrinsik AD' li olguların

serum total IgE düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ve literatürle uyumludur ($p=0.006$).

Literatürde Park ve ark.(155)'nin çalışmasında ekstrinsik AD'li olgularda eozinofil sayısı $1844 \pm 279 \text{ mm}^3$, intrinsik AD'lilerde ise $667 \pm 78,33 \text{ mm}^3$ olup gruplar arasında kan eozinofil sayısı açısından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$). Cheon ve ark.(157)'nin çalışmasında logaritmik eozinofil sayısı ekstrinsik AD'li hastalarda daha yüksek olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,05$). Ülkemizde Akan ve ark.(141)'nin çalışmasında ise ekstrinsik ve intrinsik AD olan olgular arasında serum eozinofil sayısı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,55$). Çalışmamızda intrinsik olguların kan eozinofil sayısı ortanca değeri $400 (200 - 700) \text{ mm}^3$, ekstrinsik olguların ise $400 (200 - 600) \text{ mm}^3$ olup gruplar arasında kan eozinofil sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Ülkemizde yapılan Akan ve ark.(141)'nin çalışması ile benzer sonuçlar bulunmuştur.

Ekstrinsik ve intrinsik AD'li olgular D vitamini düzeyi açısından değerlendirildiğinde; Cheon ve ark.(157)'nin çalışmasında ekstrinsik AD'li olgularda ortalama $26,5 \pm 3,2 \text{ ng/ml}$, intrinsik AD'lilerde ise $21,3 \pm 1,9 \text{ ng/ml}$ olup atopik grupta daha düşük saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Ülkemizde Akan ve ark.(141)'nin çalışmasında ise iki grup arasında D vitamini düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,07$). Çalışmamızda ekstrinsik AD olan grupta D vitamini ortalaması $28,4 \pm 12,7 \text{ ng/ml}$, intrinsik AD olan grupta ise $27,6 \pm 11,4 \text{ ng/ml}$ olarak saptanmıştır. İntrinsik grupta D vitamin düzeyi daha düşük saptanmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olup ülkemizde yapılan çalışma ile benzer sonuçlar elde edilmiştir ($p=0.99$).

Ekstrinsik ve intrinsik AD'li olgular SCORAD indeks puanı açısından değerlendirildiğinde; Park ve ark.(155)'nin çalışmasında ekstrinsik AD'lilerde SCORAD puan ortalaması $44,76 \pm 3,32$, intrinsik AD'lilerde ise $26 \pm 1,36$ saptanmıştır. Ülkemizde Akan ve ark.(141)'nin çalışmasında ekstrinsik AD'li olgularda SCORAD puan ortancası $36,8 (20,3- 55,5)$, intrinsik AD'lilerde ise $32,7 (17,8- 52,6)$ olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,75$). Cheon ve ark.(157)'nin çalışmasında ise ekstrinsik AD olgularda SCORAD puan ortalaması

27,7 ± 3,26, intrinsik AD'lilerde ise 32,44 ± 2,63 olarak saptanmış olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Çalışmamızda intrinsik AD'li olguların SCORAD puanı ortalaması 26,4 ± 15,3, ekstrinsik AD'lilerin ise 30,6 ± 16,4 olup ekstrinsik AD'li grupta puan ortalaması daha yüksek olmasına karşın ekstrinsik ve intrinsik AD olan olguların SCORAD index puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p= 0,112) ve sonuçlarımız literatürdeki çalışmalar ile benzerdir.

Allerjik yürüyüş bir diğer ifade ile '*atopik marş*- atopic march' allerjik hastalıkların doğal gelişim sürecini ifade etmektedir. Atopik dermatitli çocuk hastaların % 30-60'ında atopik yürüyüşün etkisi ile astım ve allerjik rinit gibi respiratuar hastalıklar gelişebilmektedir (142). Bebeklik döneminde başlayan ve ilerleyen yaşlarda respiratuar hastalıkların gelişmesine neden olan IgE duyarlı atopik dermatit allerjik hastalıkların gelişimine neden olabilir (158). Nonatopik AD ile ilgili çalışmalar ve epidemiyolojik verilere göre ek atopik hastalık gelişimi için atopik yürüyüşün etkisinin azaldığını gösteren, astım ve allerjik rinit gibi hastalıkların AD'li olgularda insidansının beklenenden daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Novembre ve ark.(159)'nın çalışmasında atopik olan geç başlangıçlı AD'li olguların % 25'inde, erken başlangıçlı olanların ise % 59'unda astım gelişirken, intrinsik olgularda astım gelişmediği görülmüştür. Cheon ve ark.(157)'nin çalışmasında olguların % 8,7'sinde astım, % 12,6'sında allerjik rinit saptanmıştır. Wannakul ve ark.(143)'nin çalışmasında olguların 63'ünde (%36,6) allerjik rinit, 19'unda (%9,3) astım olup 12'sinde (%5,9) ek atopik hastalık saptanmamıştır. Mavroudi ve ark.(153)'nin çalışmasında 88 AD'li olgunun 23'ünde (%26,13) besin allerjisi saptanmıştır. Ülkemizde Yüksel ve Ark.(30)'nin çalışmasında olguların tanı anında % 31,9'unda ek atopik hastalık saptanmıştır. Kutlu ve ark.(149)'ın çalışmasında olguların 12'sinde (%26,7) allerjik rinit, 1'inde (%2,2) astım, 19'unda (%42,2) allerjik rinit ve astım saptanmış olup 13'ünde (%28,9) herhangi bir atopik hastalık saptanmamıştır. Çalışmamızda ise atopik dermatite ek atopik hastalığı olan olgu sayısı 36 (%42,9) olarak saptanmış olup % 9,5'unda reaktif hava yolu hastalığı, % 36,9'unda allerjik rinit, % 8,3'ünde besin alerjisinin eşlik ettiği görülmüştür. Literatürle benzer sonuçlar bulunmuştur.

Çalışmamızda ek atopik hastalığı olan olguların serum total IgE ortanca değeri 26,2 (10,3 - 104) kU/ L, ek atopik hastalığı olmayanların ise 27,3 (11 - 115,5) kU/ L olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,87). Yüksel ve ark.(30)'nın çalışmasında ek hastalığı olanların total IgE değeri 421 ± 805,3 IU/ml, ek hastalığı olmayanlarda ise 224,7 ± 423 IU/ ml olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0.001).

Çalışmamızda ek atopik hastalığı olan olguların 9'unda (%25,7) DPT pozitif, 26'sında (%74,3) DPT negatif; ek atopik hastalığı olmayanların ise 10'unda (% 23,3) DPT pozitif, 33'ünde (%76,7) DPT negatiftir ve gruplar arasında DPT pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p= 1). Yüksel ve ark. (30)'nın çalışmasında da DPT pozitifliğinin ek atopik hastalık riskini arttırdığı saptanmıştır (p<0.001).

Literatürde ülkemizde Yüksel ve ark.(30)'nın çalışmasında tanı anında ek atopik hastalığı olan ve sonrasında gelişen olguların 102'sinde (%50,7) aile öyküsü pozitif olup aile öyküsünün olmasının ek atopik hastalık riskini arttırdığı savunulmuştur. Çalışmamızda ise ek atopik hastalığı olan olgulardan ailede atopi olan 21 (%58,3), olmayan 15 (%41,7) olgu varken, ek atopik hastalığı olmayanlardan ailede atopi olan 28 (%58,3), olmayan 20 (%41,7) olgu saptanmıştır ve gruplar arasında ailede atopi öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,19).

Yüksel ve ark.(30)'nın çalışmasında ek atopik hastalığı olan olguların 69'unda (%61,1) sIgE pozitif olup bu pozitifliğin ek atopik hastalık riskini arttırdığı savunulmuştur. Çalışmamızda ise ek atopik hastalığı olan olgulardan sIgE pozitif olan 8 (%25,8), negatif olan 23 (%74,2); ek atopik hastalığı olmayanlardan sIgE pozitif olan 19 (%44,2), negatif olan 24 (%55,8) olgu vardır ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,16).

Vücutta birçok dokuda VDR'nin bulunduğu dair çalışmalarla birlikte bu dokulardaki etkilerine yönelik çalışmalar artmıştır. VDR'nin bulunduğu yerlerden biri olan deri; allerjen penetrasyonu ve mikrobiyal invazyona karşı konak savunmada önemli rol oynamaktadır. Atopik dermatit varlığında ise epidermal bariyerde, doğal ve kazanılmış bağışıklıkta defekt mevcuttur. D vitamini ise epidermal bariyerin bütünlüğünün korunması, antimikrobiyal peptid salınımı ve enflamatuar yanıtın

baskılanmasında önemli rol oynamaktadır (141, 160). D vitamini eksiklik ya da yetersizliği varlığında epidermal bariyer bütünlüğünün bozulması ve immün yanıtın etkilenmesi atopik dermatit kliniğiyle ilişkili olabileceğini gösteren önemli bir kanıt olabilir.

Son zamanlarda D vitamini ve atopik dermatit kliniği arasındaki ilişkiyi değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Chiu ve ark.(135)'nin çalışmasında ortalama yaş 3 yaş olup, yaş arttıkça D vitamin düzeyininin azaldığı saptanmıştır. D vitamin düzeyi ile yaş arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Yine Chiu ve ark.(135)'nin 54 kız, 40 erkek arasında yaptığı çalışmada kızlarda D vitamini düzeyi daha düşük saptanmış olup D vitamin düzeyi ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ülkemizde Su ve ark.(134)'nin 60 olguda yaptığı çalışmada yaş ve cinsiyet ile D vitamin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda D vitamin düzeyine bakıldığında eksiklik olan grubun ortalama yaşı 8,5 (4,75 - 11,5) ay, yetersizlik olan grubun ortalama yaşı 19 (5 -36) ay, yeterli düzeyde olan olguların ise ortalama yaşı 10 (6 - 16) ay olarak saptandı. D vitamin düzeyi eksik olanların % 50'si kız, % 50'si erkek, yetersiz olanların % 26,7'si kız, % 73,3'ü erkek, yeterli düzeyde olanların ise % 36,5'i kız, % 63,52'i erkek olarak saptanmış olup gruplar arasında yaş, cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarla benzer sonuçlar bulunmuştur.

D vitamini düzeyleri ile serum total IgE ilişkisi değerlendirildiğinde; Cheon ve ark.(157)'nin çalışmasında D vitamini düzeyi ile total IgE arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Wang ve ark.(156)'nin 498 atopik dermatitli olguda yaptığı çalışmada eksiklik olan olguların % 86,5'in total IgE düzeyinin yüksek olduğu, yetersizlik olan olguların % 81,4'ünün, yeterli olanların ise % 80,4'ünün yüksek olduğu saptanmıştır ve D vitamin düzeyi ile total IgE düzeyi arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Ülkemizde Su ve ark. (134)'nin çalışmasında D vitamin düzeyi ve Total IgE arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Akan ve ark.(141)'nin çalışmasında D vitamini düzeyi ile serum total IgE arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda ise D vitamini düzey sınıflaması ile serum total IgE düzeyi karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürden farklı sonuçlar elde edilmiş olsada ülkemizde Akan ve ark.(141)'nin sonuçları ile benzerdir.

Kanda eozinofil sayısı ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkisi değerlendirildiğinde; ülkemizde Akan ve ark.(141)'nın çalışmasında D vitamini düzeyi ile eozinofil sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Wang ve ark. (156)'nın çalışmasında eozinofil > % 5 eozinofili olarak kabul edilip eksiklik olan olguların % 78,6'ında, yetersizlik olan olguların % 76,42'ünde, yeterli olanların ise % 75,6'sında eozinofili saptanmıştır. D vitamini düzeyi ile eozinofili arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda ise eksiklik olan olguların ortanca serum eozinofil sayısı 500 (180 - 1040) mm³ , yetersizlik olanların 400 (200 - 600) mm³, yeterli düzeyde olanların ise 400 (200 - 600) mm³tür ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Dünyada 2008 yılından beri tüm yaş gruplarında D vitamini eksikliğini önlemek amacıyla D vitamini desteği programları yürütülmektedir (161). Endocrine Society tarafından 2011 yılında D vitamini eksikliği açısından risk faktörü taşımayan tüm bebeklere yaşamın ilk gününden 1 yaşına kadar 400 IU/gün, 1-18 yaş arası çocuk ve adölesanlara 600 IU/gün, D vitamini eksikliği açısından risk faktörü taşıyan bebeklere yaşamın ilk gününden 1 yaşına kadar 400-1000 IU/gün, 1-18 yaş arası çocuk ve adölesanlara 600-1000 IU/gün D vitamini desteği önerilmiştir (161). Rikets süt çocukluğu çağında sık olarak görüldüğünden ülkemizde doğan tüm bebeklere yaşamın ilk yılında 400 IU/gün D vitamini desteği verilmektedir. Ancak diğer yaş gruplarında sağlıklı veya kronik bir hastalığı olan çocuk ve adölesanlarda D vitamini düzeyleri konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Atopik dermatit ve D vitamini arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlı yapılan çalışmalara bakıldığında; Peroni ve ark.(161)'nın 37 olguda yaptığı çalışmada 25 (OH) D vitamin düzeyi 14'ünün (%37) yeterli, 15'inin (%40) yetersiz, 8'inin (%21) eksik olarak saptanmıştır. Wang ve Ark.(156)'nın çalışmasında olguların D vitamini düzeylerine bakıldığında % 47,8'inde eksiklik, % 41'inde yetersizlik, % 11,2'sinde ise yeterli düzeyde olup kontrol grubuna göre atopik dermatitli olgularda daha düşük saptanmıştır. Chiu ve ark.(135)'nin çalışmasında olguların 37'sinde (%39,4) eksiklik, 33'ünde (%35,1) yetersizlik, 24'ünde (%25,5) yeterli düzeyde saptanmıştır. El taieb ve ark.(137)'nin çalışmasında D vitamini düzeyine bakıldığında; 29 (%49,2) olguda eksiklik, 18'inde (%30,5) yetersizlik, 12 (%20,3) olguda yeterli düzeyde olup çalışmanın kontrol grubuna göre atopik

dermatitlilerde daha düşük saptanmıştır. Cheon ve ark. (157)'nin yapmış olduğu çalışmada da kontrol grubuna göre atopik dermatitlilerde D vitamini düzeyi daha düşük bulunmuştur. Auria ve ark.(34)'nin 52 olgu ile İtalya'da yaptığı pilot çalışmada olguların 27'sinde (%51,2) eksiklik, 22'sinde (%42,3) yetersizlik, 3'ünde (%5,8) yeterli düzeyde olup kontrol grubuna göre atopik dermatitlilerde daha düşük saptanmıştır. Ülkemizde Su ve ark.(134)'nin yaptığı çalışmada atopik dermatitli olgularda kontrol grubuna göre D vitamini düzeyini daha düşük saptanmıştır. Çalışmamızda ise 6 (%7,1) olguda eksiklik, 15'inde (%17,9) yetersizlik, 63 olguda (%75) yeterli düzeyde saptanmıştır. Literatürde farklı sonuçlar bildirilmekle birlikte çalışmamızda D vitamini düzeyinin 63 olguda yeterli düzeyde olması 3 ay - 1 yaş arası 49 olgu olması ve ülkemizde 1 yaş altında her bebeğe 400 IU/gün D vitamin desteği verilmesi ile açıklanabilir.

Atopik dermatit tanısı öykü ve klinik özellikler beraber değerlendirilerek konular ve dünya genelinde kullanılan tanı ölçütleri Hanifin-Rajka tanı ölçütleridir (5). Atopik dermatit şiddetinin belirlenmesinde birçok test kullanılmaktadır. Bu testlerden SCORAD indeksi öznel ve nesnel değerlendirmelerin birlikte yapıldığı iyi uyarlanmış bir test olması nedeniyle çalışmamızda SCORAD indeksi kullanılarak atopik dermatit ağırlığı değerlendirilmiştir. SCORAD indeksi <25 olan hastalar hafif, 25-50 arası olan hastalar orta, > 50 olan hastalar ise ağır olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda olguların ortalama SCORAD puanı $28,53 \pm 16,2$ olarak hesaplanmış olup SCORAD indeks puan sınıflamasına göre olguların 39'u (%46,4) hafif, 34'ü (%40,5) orta, 11'i (%13,1) ağır olarak değerlendirilmiştir. Peroni ve ark.(161)'in çalışmasında; 37 AD olgusunun 9'unda (%24) ağır, 13'ünde (%35) orta ve 15'inde (%41) hafif AD saptanırken, El Taieb ve ark.(137)'nin çalışmasında 29 AD olgusunun 6'sında (%20,7) ağır, 20'sinde (%69) orta, 3'ünde (%10,3) hafif AD saptanmıştır. Auria ve ark.(162)'nin çalışmasında 52 AD olgunun 15'inde ağır, 25'inde orta, 12'sinde hafif AD; Chiu ve ark.(135)'nin çalışmasında 97 AD olgusunda şiddet objektif SCORAD indeksi ile değerlendirilmiş ve % 22,6'sında ağır, % 62,4'ünde orta, % 15,1'inde hafif AD saptanmıştır. Ülkemizde yapılan Su ve ark.(134)'nin çalışmasında 60 AD olgusunun 6'sında ağır, 20'sinde orta ve 31'inde hafif AD; Aktaş ve ark.(144)'nin çalışmasında % 10,5'i ağır, % 18,4'ü orta, % 71,1'i

hafif AD olarak saptanmıştır. Çalışmamızda SCORAD indeksi ağır olan olgu sayısı literatüre göre daha düşük saptanmıştır.

Çalışmamızda SCORAD indeksi hafif olanların 30'unun (%83,3) total IgE değeri normal, 6'sının (%16,7) yüksek; orta olan olguların 23'ünün (%67,6) normal, 11'inin (%32,4) yüksek olarak değerlendirilmiştir. Ağır olanların ise 9'unun (%81,8) normal, 2'sinin (%18,2) yüksek olarak değerlendirilmiştir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ülkemizde Su ve ark.(134)'nın yaptığı çalışmada SCORAD indeksi ile total IgE düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır. Yüksel ve ark.(30)'nın yaptığı çalışmada SCORAD indeksi ile total IgE arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Cheon ve ark.(157)'nin çalışmasında SCORAD indeksi ve total IgE arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Lee ve ark.(163)'nin çalışmasında ağır atopik dermatiti olan olgularda total IgE ortalaması daha yüksek saptanmış olmasına karşın gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Literatürde Cheon ve ark.(157), Lee ve ark. (163) ve Wannakul ve ark.(143)'nin yapmış oldukları çalışmalarda SCORAD indeks sınıflamasında yaş, cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda SCORAD indeksi hafif olan olguların ortanca yaşı 13 (6 - 19) ay, orta olanların ortanca yaşı 10 (6 -19) ay, ağır olanların ise ortanca yaşı 6 (6 - 14) ay olarak saptanmış olup gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. SCORAD indeksi hafif olanların 12'si (%30,8) kız, 27'si (%69,2) erkek; orta olanların 15'i (%44,1) kız, 19'u (%55,9) erkek, ağır olanların ise 3'ü (%27,3) kız 8'i (%72,7) erkek olarak saptanmış olup literatürle benzer olarak gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda SCORAD indeksi hafif olanların 17'sinde (%43,6) eozinofili saptanmış, 22'sinde (%56,4) saptanmamış olup orta olanların 18'inde (%52,9) saptanmış, 16'sında (%47,1) saptanmamıştır. Ağır olan olguların ise 5'inde (%45,5) eozinofili saptanmış, 6'sında (%54,5) saptanmamıştır ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde Cheon ve ark.(157)'nin çalışmasında AD ağırlığı arttıkça serum eozinofil sayısının arttığı görülmüş olup SCORAD indeksi ile serum eozinofil sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Lee ve ark.(163)'nin çalışmasında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p= 0,45).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda SCORAD indeks puan sınıflaması ile D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında bazı çalışmalarda aralarında ilişki saptanırken bazı çalışmalarda saptanmamıştır. El taieb ve ark.(137)'nin çalışmasında hafif AD'li olgularda serum 25 (OH) D vitamini düzey ortalaması $14,6 \pm 3,5$ ng/ml, orta olanların $5,5 \pm 3,1$ ng/ml, ağır olan olguların ise $0,3 \pm 0,14$ ng/ml saptanmıştır ve gruplar arasındaki fark anlamlı düzeyde bulunmuştur ($p < 0,001$). Peroni ve ark.(161)'nin çalışmasında hafif AD olanların 25 (OH) D vitamin düzeyi $36,9 \pm 15,7$ ng/ml, orta AD olanların $27,5 \pm 8,3$ ng/ml, ağır AD olanların ise $20,5 \pm 5,9$ ng/ml saptanmış olup hafif AD olanlarda diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p < 0,005$). Cheon ve ark.(157)'nin çalışmasında orta ve ağır AD olan olgularda D vitamini düzeyi hafif AD olanlara göre daha düşük saptanmış olup aralarında negatif korelasyon saptanmıştır. Wang ve ark.(156)'nin çalışmasında ağır AD olanlarda D vitamin düzeyi daha düşük saptanmış olup aralarında negatif korelasyon saptanmıştır. Sharma ve ark.(164)'nin Mısır'da yaptıkları çalışmada ağır AD olanlarda D vitamin düzeyi daha düşük saptanmış olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Ülkemizde Su ve ark.(134)'nin çalışmasında orta ve ağır AD olanların D vitamini düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p=0,001$ ve $p=0,004$). Akan ve ark.(141)'nin çalışmasında SCORAD ve D vitamini arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r = -0,349$, $p = 0,047$).

Bu çalışmaların aksine Chiu ve ark.(135)'nin çalışmasında hafif AD olanların D vitamin düzey ortancası 23 ng/ml, orta AD olanların 25,1 ng/ml, ağır AD olanların ise 25,5 ng/ml saptanmıştır. Hafif AD'li olguların D vitamin düzeyi daha düşük saptanmış olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Auria ve ark.(162)'nin çalışmasında hafif AD olanların D vitamini düzeyi $19,2 \pm 9,5$ ng/ml, orta AD olanların $20,6 \pm 5,9$ ng / ml, ağır AD olanların ise $17,4 \pm 7,5$ ng/ ml olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Han ve ark.(165)'nin erişkin ve çocuklarda yaptığı çalışmada ve Lee ve ark.(163)'nin çalışmasında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda ise SCORAD indeksi hafif olanların 25 (OH) D vitamini ortalaması $28,9 \pm 11,38$ ng/ml, orta olanların $27,6 \pm 14,7$ ng/ml, ağır olanların $22,4 \pm 11,1$ ng/ml olup hafif AD olanların 28'inin (%71) 25 (OH) D vitamin düzeyi yeterli, 8'inin (%20,5) yetersiz, 3'ünün (%7,7) ise eksik idi. Orta AD olanların 27'sinin

(%79,4) 25 (OH) D vitamin düzeyi yeterli, 6'sının (%17,6) yetersiz, 1'inin (%2,9) ise eksik; ağır AD olanların ise 8'inin (%72,7) 25 (OH) D vitamin düzeyi yeterli, 1'inin (%9,1) yetersiz, 2'sinin (%18,2) eksik olduğu saptandı. Çalışmamızda SCORAD ve 25 (OH) D vitamin düzeyi karşılaştırmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,51$). Literatürde farklı sonuçlar bildirilmekle birlikte Chiu ve ark.(135), Auria ve ark.(162), Han ve ark.(165) ve Lee ve ark.(163)' nın çalışmaları ile benzer sonuçlar saptanmıştır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Olgular cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde 30'u (%35,7) kız, 54'ü (%64,3) erkek idi. Yaş gruplarına göre 49'u (%58,3) 3 ay- 1 yaş arası, 22'si (%26,2) 1-2 yaş arası, 13'ü (%15,5) 2- 5 yaş aralığındaydı. Olguların yaş ortanca değeri 11 (6 - 18,7) ay olarak saptandı.
2. Olgulardan 41'inde (%49) ailede atopi öyküsü var, 43'ünde (%51) ailede atopi öyküsü yoktu. Olguların serum total IgE düzeyinin ortanca değeri 26,2 (10,8 - 112) kU/ L olarak saptandı. Olguların 19'unda (%22,6) serum total IgE yüksek bulundu. Periferik kanda bakılan eozinofil sayısının ortanca değeri 400 (200 – 600) mm³ ve 40 (%47,6) olguda eozinofil sayısı 400 mm³ üzerinde idi.
3. Olguların sIgE düzeylerinin prediktif değerleri hastanemizde farklı kitlerle çalışıldığından hesaplanamadı. 74'ünün 28'inde (%37,8) bebek allerji testi pozitif, 46'sında (%62,1) negatif; inek sütü sIgE 17'sinde (%22,9) pozitif, 57'sinde (%77) negatif olup yumurta sIgE ise 23'ünde (%31) pozitif, 51'inde (%68,9) negatif saptandı. Bu hastaların 27'sinde (%32,1) inek sütü ve/ veya yumurta akı sIgE düzeyi 0.35 kIU/ L üzerindeydi.
4. Çalışmamızda DPT yapılan olguların 19'unda (%22,6) DPT pozitif saptandı ve 19 olgunun 10'unda (%52,6) yumurta sarısına, 5'inde (%26,3) inek sütüne, 4'ünde (%21) soyaya, 4' ünde (%21) yumurta beyazına, 2'sinde (%10,5) domatese, 1'inde (%5,2) alternia alternansa, 1'inde (%5,2) ise dermatoghagides pteronyssinus'a karşı duyarlılık saptandı.
5. SCORAD indeks puan düzeyine göre hastalığın şiddeti olguların 39'unda (%46,4) hafif, 34'ünde (%40,5) orta, 11'inde (% 13,1) ağır olarak değerlendirildi.
6. 25 (OH) D vitamini düzeylerine göre bakıldığında olguların 6'sında (%7,1) eksiklik (<12 ng/ml), 15'inde (%17,9) yetersizlik (12-20 ng/ ml) vardı ve 63'ünde (%75) ise yeterli düzeyde (> 20 ng/ ml) olarak saptanmıştır.
7. Olguların ailelerine yapılan anket değerlendirmesi ve alınan öyküye göre % 9,5'inde atopik dermatit ile birlikte reaktif hava yolu hastalığı, % 36,9'unda

allerjik rinit, % 8,3'ünde besin allerjisi vardı ve 48'inde (%57,1) atopik dermatite ek atopik hastalık yoktur.

8. Çalışmamızda olguların 55'i (%65,5) atopik, 29'si (%34,5) nonatopik olarak değerlendirildi. Nonatopik olguların serum total IgE düzeyi ortanca değeri 15 (4,6– 59,9) kU/ L, atopik olguların serum total IgE ortanca değeri ise 35 (15 - 169) kU/L idi. Nonatopik ve atopik olguların serum total IgE düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p= 0.006$). Nonatopik olguların kan eozinofil sayısı ortanca değeri 400 (200 - 700) mm^3 , atopik olguların ortanca değeri 400 (200- 600) mm^3 idi. Nonatopik ve atopik olguların kan eozinofil sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).
9. Atopik olgularda nonatopik olgulara göre SCORAD indeks puan ortalaması daha yüksek olmasına karşın nonatopik ve atopik olguların SCORAD indeks puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p= 0,112$).
10. Nonatopik olguların 25 (OH) D vitamin düzeyi ortalaması $27,6 \pm 11,4$ ng/ml, atopik olguların ise $28,4 \pm 12,7$ ng/ml saptandı. Nonatopik olgularda D vitamin düzeyi daha düşük saptanmasına karşın iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.99$).
11. Olguların 36'sında (%42,9) atopik dermatite ek atopik hastalık vardı ve bu olguların serum total IgE ortanca değeri 26,2 (10,3- 104), ek atopik hastalığı olmayanların ise 27,3 (11 - 115,5) idi. Gruplar arasında serum total IgE düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.
12. Ek atopik hastalığı olan olgulardan sIgE pozitif olan 8 (%25,8), negatif olan 23 (%74,2); ek atopik hastalığı olmayanlardan sIgE pozitif olan 19 (%44,2), negatif olan 24 (%55,8) olgu vardı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
13. Ek atopik hastalığı olan olguların 21'inin (%58,3) ailesinde atopi öyküsü var, 15'inin (%41,7) yoktu; ek atopik hastalığı olmayan olguların 28'inin (%58,3) ailesinde atopi öyküsü var, 20'sinin (%41,7) yoktu. İki grup arasında ailede atopi öyküsü açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,19$).

14. Ek atopik hastalığı olan olguların 9'unda (%25,7) DPT pozitif, 26'sında (%74,3) DPT negatif; ek atopik hastalığı olmayan olguların 10'unda (% 23,3) DPT pozitif, 33'ünde (%76,7) prick testi negatif olarak saptandı. İki grup arasında DPT pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 1$).
15. Ek atopik hastalığı olan olguların 3'ünde (%8,3) 25 (OH) D vitamini düzeyinde eksiklik, 9'unda (%25) yetersizlik, 24'ünde (%66,7) yeterli olarak saptandı. Ek atopik hastalığı olmayanların ise 3'ünde (%6,3) eksiklik, 6'sında (%12,5) yetersizlik, 39'unda (%81,3) yeterli olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p> 0.05$).
16. D vitamin düzeyi eksik olanların 3'ü (%50) kız, 3'ü (%50) erkek; yetersiz olanların 4'ü (%26,7) kız, 11'i (%73,3) erkek, yeterli olan olguların ise 23'ü (%36,5) kız, 40'ı (%63,5) erkek olup gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,63$).
17. Olgulardan D vitamin düzeyi eksik olanların serum total IgE ortanca değeri 160 (12,4 - 607) kU/ L, yetersizlik olanların 43,9 (18,1 - 216) kU/ L, yeterli olan olguların ise 24,3 (10 - 99,5) kU/ L idi. Gruplar arasında serum total IgE değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,23$). D vitamin düzeyi eksik olanların serum eozinofil sayısı ortanca değeri 500 (180 - 1040) mm³, yetersiz olanların 400 (200 - 600) mm³, yeterli olan olguların ortanca değeri 400 (200 - 600) mm³ olarak saptandı. Grupların serum eozinofil sayıları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,79$).
18. D vitamin düzeyi eksik olup DPT pozitif olan 3 (%50), negatif olan 3 (%50); D vitamin düzeyi yetersiz olup DPT pozitif olan 2 (%14,3), negatif olan 12 (%85,7) olgu vardı. Yeterli düzeyde olup DPT pozitif olan 14 (%24,1), negatif olan 44 (%75,9) olgu vardı ve gruplar arasında DPT pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,26$).
19. D vitamin düzeyinde eksiklik olan olguların SCORAD indeks puan ortalaması $31,6 \pm 24,3$, yetersizlik olanların ortalaması $24,8 \pm 15,7$, yeterli olan olguların ise $29,1 \pm 15,6$ idi. Grupların SCORAD indeks puan ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,53$).

20. D vitamini düzeyinde eksiklik olan olguların 3'ünde (%50) ek atopik hastalık vardı, 3'ünde (%50) yoktu; yetersizlik olanların 9'ünde (%60) ek atopik hastalık var, 6'sinde (%40) yoktu. Yeterli düzeyde olan olguların ise 24'ünde (%38,1) var, 39'sinde (%61,9) yoktu. Grupların ek atopik hastalık varlığı ile karşılaştırmasında aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,27$)
21. Olgulardan SCORAD indeksi hafif olanların D vitamini kullanım süresinin daha fazla olduğu saptandı. SCORAD indeks puan sınıflanmasına göre gruplar arasında D vitamini kullanım süresi açısından anlamlı farklılık saptandı ($p=0,027$). SCORAD indeks puan sınıflaması D vitamini başlama yaşı ve güneş ışığına çıkarılma durum ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
22. Olguların yaş gruplarına göre 25(OH) D vitamin düzeyleri değerlendirildiğinde 3 ay -1 yaş grubunun 5'inde (%10,2) eksik, 5'inde (%10,2) yetersiz, 39'unda (%79,6) yeterli düzeyde; 1- 2 yaş grubunun 1'inde (%4,5) eksik, 5'inde (%22,7) yetersiz, 16'sında (%72,7) yeterli düzeyde; 2 - 5 yaş gurubundan olguların 5'inde (%38,59) yetersiz, 8'inde (%61,5) yeterli düzeyde idi. Yaş grupları ile D vitamini düzey sınıflaması karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,14$).
23. Olgulardan SCORAD indeksi hafif olanların 28'inin (%71,8) 25 (OH) D vitamin düzeyi yeterli, 8'inin (%20,5) yetersiz, 3'nün (%7,7) eksik; SCORAD indeksi orta olan olguların 27'sinin (%79,4) 25 (OH) D vitamin düzeyi yeterli, 6'sının (%17,6) yetersiz, 1'inin (%2,9) eksik idi. SCORAD indeksi ağır olan olguların ise 8'inin (%72,7) 25 (OH) D vitamin düzeyi yeterli, 1'inin (%9,1) yetersiz, 2'sinin (%18,2) eksikti ve gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,51$).
24. SCORAD indeksi hafif olanların 30'unun (%83,3) serum total IgE değeri normal, 6'sının (%16,7) yüksek; orta olan olguların 23'ünün (%67,6) normal, 11'inin (%32,4) yüksek ve ağır olan olguların ise 9'unun (%81,8) normal, 2'sinin (%18,2) yüksek idi. SCORAD indeksi hafif olanların 17'sinde (%43,6) eozinofili var, 22'sinde (%56,4) yok; orta olanların 18'inde (%52,9) eozinofili var, 16'sında (%47,1) yoktu ve ağır olan olguların ise 5'inde (%45,5) var,

6'sında (%54,5) yoktu. Ailede atopi öyküsü hafif olan olguların 15'inde (%38,5) var, 24'ünde (%61,5) yoktu; orta olanların 18'inde (%52,9) var, 16'sında (%47,1) yoktu. Ağır olan olguların ise 8'inde (%72,7) var, 3'ünde (%27,3) yoktu. SCORAD indeks puan sınıflaması ve cinsiyet, eozinofili, serum total IgE düzeyi, ailede atopi öyküsü ile yapılan karşılaştırmada gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).



KAYNAKLAR

1. Kristal L, Klein PA. Atopic dermatitis in infants and children. *Pediatr Clin Nort Am.* 2000;47(4): 877-95.
2. Leung DY, Tharp M, Boguniewicz M. Atopic dermatitis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF. *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine* 5th ed Newyork, Mc Graw Hill, 1999;1464-80.
3. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 (1):8-16.
4. Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 2010;22(2):125-37.
5. Otsuka A, Nomura T, Rerknimitr P, Seidel JA, Honda T, Kabashima K. The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Rev.* 2017;278(1):246-262
6. Leung AK, Hon KL, Robson WL. Atopic dermatitis. *Adv Pediatr.* 2007;54:241-73.
7. Hanifin J, Rajka G. Diagnostic feature of atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol* 1998;92: 44-48.
8. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Täieb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: Consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1997; 195(1): 10-9.
9. Bikle DD. Vitamin D regulated keratinocyte differentiation. *J Cell Biochem* 2004 ; 92 (3): 436 – 44.
10. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, Tavera-Mendoza L, Lin R, Hanrahan JW, Mader S, White JH. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol.* 2004;173(5):2909-12.
11. Hanifin JM. Basic and clinical aspects of atopic dermatitis. *Ann Allergy.* 1984; 52(6):386-95.

12. Cox HE, Moffatt MF, Faux JA, Walley AJ, Coleman R, Trembath RC, Cookson WO, Harper JI. Association of atopic dermatitis to the beta subunit of the high affinity immunoglobulin receptor. *Br J Dermatol*. 1998;138(1):182-7.
13. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, Wahn U; Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):925-31.
14. Friedmann PS, Arden-Jones MR, Holden CA. Atopic Dermatitis. Eds: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. In *Rook's textbook of dermatology*. 8th edition. Singapur, Blackwell 2010; 24(1):24.34.
15. Olesen AB. Role of the early environment for expression of atopodermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45: 37-40.
16. Flohr C, Pascoe D, Williams HC. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis: too clean to be true? *BR J Dermatol*. 2005; 152(2): 202-16.
17. Hanifin JM. Atopic dermatitis. Eds: Moschella SL, Hurley HJ. In *Dermatology*, Third edition. Philadelphia: WB. Saunders Company. 1992; 1:441-64.
18. Ozkaya E. Adult onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52 (4):579-82.
19. Larsen FS. Genetic epidemiology of atopic eczema. Ed: Williams HC, In: *Atopic Dermatitis*. Cambridge: Cambridge University Pres, 2000:113-24.
20. Haagerup A, Bjerke T, Schiøtz PO, Dahl R, Binderup HG, Tan Q, Kruse TA. Atopic dermatitis: a total genome scan for susceptibility genes. *Acta Der Venereol* 2004; 84(5): 346-52.
21. Sandford AJ, Shirakawa T, Moffatt MF, Daniels SE, Ra C, Faux JA, Localisation of atopy and beta subunit of high-affinity Ig E receptor (Fc epsilon RI) on chromosome 11q. *Lancet* 199; 341 (8841) : 332-4.
22. Coleman R, Trembath RC, Harper JI. Genetic studies of atopy and atopi dermatitis. *Br J Dermatol* 1997;136 (1) :1-5.

23. Depgen TL, Fartasch M. Recent epidemiological and genetic studies in atopic dermatitis. *Acta Dermato Venereol.* 1992;176:13-8.
24. Busmann C, Weidinger S, Novak N. Genetics of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9 (9):670–6.
25. Morar N, Willis-Owen SA, Moffatt MF, Cookson WO. The genetics of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(1) :24-34.
26. Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(1) :16-29.
27. Cooper RA. Cell-mediated and Ig E immune responses in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1989;125(3): 413-6.
28. Werfel T, Kapp A. T cells in atopic dermatitis. Eds: Bieber T, Leung DYM. In *Atopic Dermatitis.* New York: Marcel Dekker, 2002: 241-66.
29. Novak N, Bieber T. Allergic and non allergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(2):252-62.
30. Yuksel H, Can D, Reisli I, Uzuner N, Orhan F, Cevit O, Tahan F, Canitez Y, Kuyucu S, Boz AB, Akcay A, Yilmaz O. Characteristics and prognosis of childhood atopic dermatitis: A multicenter study in Turkey. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152(4):362-67.
31. Arnold, HL, Odom RB, James WD. Atopic dermatitis, eczema, noninfectious immunodeficiency disorders. In: *Andrews' diseases of the skin.* 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1990; 68-74.
32. Schmid P, Simon D, Simon H.U, Akdis CA, Wüthrich B. Epidemiology, clinical features and immunology of the intrinsic (nonIgE mediated type of atopic dermatitis) *Allergy* 2001;56(9): 841-9.
33. Leiferman KM. A role for eosinophils in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:21-4.
34. Yawalker N, Uguocioni M, Scharer J, Braunwalder J, Karlen S, Braathen LR, Baggiolini M. Enhanced expression of eotaxin and CCR3 in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 1999; 113(1): 43-8.

35. Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, Mitsui H, Tada Y, Saeki H, Torii H, Komine M, Asahina A, Tamaki K. Serum macrophage-derived chemokine (MDC) levels are closely related with the disease activity of atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol*. 2002;127(2):270-3.
36. Wollenberg A, Kraft S, Hanau D, Bieber T. Immunomorphological and ultrastructural characterization of Langerhans cells and a novel, inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) population in lesional skin of atopic eczema. *J Invest Dermatol*. 1996;106(3):446-53.
37. Novak N, Valenta R, Bohle B, Laffer S, Haberstock J, Kraft S, Bieber T. FcεRI engagement of Langerhans cell-like dendritic cells and inflammatory dendritic epidermal cell-like dendritic cells induces chemotactic signals and different T-cell phenotypes in vitro. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):949-57.
38. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008 3;358(14):1483-94.
39. Carini C, Fratuzzi C. Detection of Ig G subclasses with anti-Ig E activity in patients with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 98(3): 227-32.
40. Quinti I, Pagenelli R, Marone G, Aiuti F. Ig G anti-Ig E in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989;144:67-9.
41. Sehra S, Tuana FM, Holbreich M, Mousdicas N, Kaplan MH, Travers JB. Clinical correlations of recent developments in the pathogenesis of atopic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2008;83(1):57-73.
42. Mark B, Donald YML. Atopic Dermatitis. Middleton E, Ellis EF, Yunginger JW, Reed CE, Adkinson NF, Busse WW (Eds). In: *Allergy Principles and Practice*. 5th ed. St. Louis: Mosby; 1998. p.1123-34.
43. Verhagen J, Akdis M, Traidl-Hoffmann C, Schmid-Grendelmeier P, Hijnen D, Knol EF, Behrendt H, Blaser K, Akdis CA. Absence of T regulatory cell expression and function in atopic dermatitis skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(1):176-83.

44. Cardona ID, Cho SH, Leung DY. Role of bacterial superantigens in atopic dermatitis: implications for future therapeutic strategies. *Am J Clin Dermatol.* 2006;7(5):273-9.
45. Abeck D, Ruzicka T. Bacteria and atopic eczema; merely association or etiological factor. In *Handbook of Atopic Eczema*. Eds Ruzick T, Bing, Przybilla B, Berlin: Springer Verlag 1986; 78583-9.
46. Cardona ID, Goleva E, Ou LS, Leung DY. Staphylococcal enterotoxin B inhibits regulatory T cells by inducing glucocorticoid-induced TNF receptor-related protein ligand on monocytes. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(3):688-95.
47. Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1337-43.
48. Kang K, Polster AM, Nedorost ST, Stevens SR, Cooper KD. Atopic dermatitis. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Spain, Mosby 2008.
49. Novak N, Leung DY. Advances in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol.* 2011;23(6):778-83.
50. Boralevi F, Hubiche T, Léauté-Labrèze C, Saubusse E, Fayon M, Maurice-Tison S, Taïeb A. Epicutaneous aeroallergen sensitization in atopic dermatitis infants-determining the role of epidermal barrier impairment. *Allergy* 2008; 63(2): 205-10.
51. Sajić D, Asiniwasis R, Skotnicki-Grant S. A look at epidermal barrier function in atopic dermatitis: physiologic lipid replacement and the role of ceramides. *Skin Therapy Lett.* 2012;17(7):6-9.
52. Inokawa G. Lipid abnormalities in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:29-32.
53. Horrobin DF. Essential fatty acid metabolism and its modification in atopic eczema. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:367-72.

54. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, Alenius H, Dieu-Nosjean MC, Meller S, Rieker J, Steinhoff M, Hoffmann TK, Ruzicka T, Zlotnik A, Homey B. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2): 411-7.
55. Schmid-Ott G, Jaeger B, Adamek C, Koch H, Lamprecht F, Kapp A, Werfel T. Levels of circulating CD8(+) T lymphocytes, natural killer cells, and eosinophils increase upon acute psychosocial stress in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(1):171-7.
56. Savaşkan H. Atopik Dermatit. Ed: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransu O. 2. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1994: 257-65.
57. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(1):35- 9.
58. Kim KH. Overview of atopic dermatitis. *Asia Pac Allergy.* 2013;3(2):79-87.
59. Champion RH, Parish WE. Atopic dermatitis. Eds: Rook A, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL. In: *Textbook of Dermatology.* Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1986; 419-434.
60. Dahl MV, Lobitz WC, Dobson RL. Atopic Dermatitis. Eds: Demis DJ, Dahl MV, Smith EB, Thiers BH, Crouse RG, Dobson RL, Mcguine JS. In: *Clinical Dermatology.* 14th ed. Philadelphia: Harper Row 1987.
61. Ruzicka T. Atopic eczema between rationality and irrationality. *Arch Dermatol.* 1998;134(11):1462-9.
62. Schultz-Larsen F, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2002; 22(1):1-2.
63. Solomon LM. Atopic dermatitis. In: *Dermatology.* Eds: Moshella SL, Hurley H Philadelphia. WB Saunders Co. 1985;334-353.
64. Philip Fireman, Raymond G. Slavin. *Atlas of Allergies.* 2nd.ed. New York. USA; 1996.

65. Bardana EJ Jr. Immunoglobulin E- (IgE) and non-IgE-mediated reactions in the pathogenesis of atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). *Allergy*. 2004;59 (78):25-9.
66. Leung DY. Atopic dermatitis: the skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(3):302-18.
67. Mihm MC Jr, Soter NA, Dvorak HF, Austen KF. The structure of normal skin and the morphology of atopic eczema. *J Invest Dermatol*. 1976;67(3):305-12.
68. Tony Burns. Atopic Dermatitis. Ed: Stephen Breathnach, Neil Cox ,Christopher Griffiths. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th edition, Wiley-Blackwell April 2008.
69. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(6):1088-95.
70. Leung DY, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic Dermatitis (Atopic Eczema). Eds: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. In *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th edition. United States of America, McGraw-Hill Companies, 2012; 165-182.
71. Habif TP. Atopic dermatitis. *Clinical Dermatology*, 3rd edition, Mosby A Times Mirror Company; 1996; 100-121.
72. De Bruin Weller MS, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Evaluation of the child with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42(3):352-62.
73. Wolkerstorfer A, de Waard van der Spek FB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Oranje AP. Scoring the severity of atopic dermatitis: three item severity score as a rough system for daily practice and as a pre-screening tool for studies. *Acta Derm Venereol*. 1999;79(5):356-9.
74. Leung DYM, Rhodes AR, Geha RS, Atopic Dermatitis. Eds. Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K. et al. In: *Fitzpatrick's Dermatology in general Medicine*. Eds. Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K. et al. 6th ed. New York: McGraw Hill, 2003: 1180-93.

75. Falco O.B., Plewig G, Wolff H.H., Atopic Dermatitis. Ed: Winkelmann R.K. In Dermatology. 2nd edition, 2000, 499-509.
76. Demirel Y. Alerjik Hastalıklarda Tanı Yöntemleri. Aydılek R. ed. Alerjik Hastalıklar ve Bronşiyal Astma. I.Cilt. İstanbul: Özlem Grafik ve Matbaacılık Ltd. Şti. 1998: 69- 79.
77. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. Allergy. 2006;61(12):1377-84.
78. Sugarman JL, Hersh AL, Okamura T, Howard R, Frieden IJ. A retrospective review of streptococcal infections in pediatric atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2011;28(3):230-4.
79. Finlay AY. Quality of life in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(1):64-6.
80. Akdis CA, Akdis M, Bieber T. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 ;118(1):152-69.. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol.* 2006 ;118(3):724.
81. Ellis C, Luger T, Abeck D, Allen R, Graham-Brown RA, De Prost Y, Eichenfield LF, Ferrandiz C, Giannetti A, Hanifin J, Koo JY, Leung D, Lynde C, Ring J, Ruiz-Maldonado R, Saurat JH; ICCAD II Faculty. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol.* 2003;148(63):3-10.
82. Rudolph R, Kownatzki E. Corneometric, sebumetric and TEWL measurements following the cleaning of atopic skin with a urea emulsion versus a detergent cleanser. *Contact Dermatitis.* 2004;50(6):354-8.
83. Saeki H, Nakahara T, Tanaka A, Kabashima K, Sugaya M, Murota H, Ebihara T, Kataoka Y, Aihara M, Etoh T, Katoh N; Committee for Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis of Japanese

- Dermatological Association. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2016. *J Dermatol.* 2016;43(10):1117-45.
84. Stalder JF, Fleury M, Sourisse M, Rostin M, Pheline F, Litoux P. Local steroid therapy and bacterial skin flora in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1994 ;131(4):536-40.
 85. Nilsson EJ, Henning CG, Magnusson J. Topical corticosteroids and *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1992 ;27(1):29-34.
 86. Ainley-Walker PF, Patel L, David TJ. Side to side comparison of topical treatment in atopic dermatitis. *Arch Dis Child.* 1998;79(2):149-52.
 87. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, Bergman JN, Chamlin SL, Cohen DE, Cooper KD, Cordoro KM, Davis DM, Feldman SR, Hanifin JM, Margolis DJ, Silverman RA, Simpson EL, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Sidbury R. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):116-32.
 88. Bornhövd E, Burgdorf WH, Wollenberg A. Macrolactam immunomodulators for topical treatment of inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(5):736-43.
 89. Verbist L. The antimicrobial activity of fusidic acid. *J Antimicrob Chemother.* 1990;25:1-5.
 90. Ravenscroft JC, Layton A, Barnham M. Observations on high levels of fusidic acid resistant *Staphylococcus aureus* in Harrogate, North Yorkshire, UK. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25(4):327-30.
 91. Hoeger PH. Antimicrobial susceptibility of skin-colonizing *S. aureus* strains in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(5):474-7.
 92. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, Plewig G, Przybilla B. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2):198-205.

93. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, Motley RJ, Marks R, Finlay AY, Salek MS, Graham-Brown RA, Allen BR, Camp RD. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 1999;338(8760):137-40.
94. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Fölster-Holst R, Gieler U, Kahle J, Kapp A, Nast A, Nemat K, Ott H, Przybilla B, Roecken M, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennesen T, Staab D, Worm M. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis—short version. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14(1):92-106.
95. Wahlgren CF, Hägermark O, Bergström R. The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1990 ;122(4):545-51.
96. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, Hotchkiss K, Graham-Brown RA. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol.* 2002;147(2):324-30.
97. Murphy LA, Atherton D: A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol* 2002;147(2): 303-08.
98. Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol.* 2014;170(3):501-13.
99. Gambichler T, Kreuter A, Tomi NS, Othlinghaus N, Altmeyer P, Skrygan M. Gene expression of cytokines in atopic eczema before and after ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol.* 2008;158(5):1117-20.
100. Katayama I, Aihara M, Ohya Y, Saeki H, Shimojo N, Shoji S, Taniguchi M, Yamada H; Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. *Allergol Int.* 2017;66(2):230-247.
101. Eichenfield LF, Boguniewicz M, Simpson EL, Russell JJ, Block JK, Feldman SR, Clark AR, Tofte S, Dunn JD, Paller AS. Translating Atopic Dermatitis

- Management Guidelines Into Practice for Primary Care Providers. *Pediatrics*. 2015;136(3):554-65.
102. Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A, Sokołowska-Wojdyło M, Ługowska-Umer H, Barańska-Rybak W, Kaczmarek M, Kowalewski C, Kruszewski J, Maj J, Silny W, Śpiewak R, Petranyuk A. Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015;32(4):239-49.
 103. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(1):50-60.
 104. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
 105. Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2005;34(3):367-72.
 106. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), October 2001 (Atlanta, Georgia). Vitamin D Expert Panel Meeting Final Report [www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/nutrition/pdf/Vitamin D Expert Panel Meeting](http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/nutrition/pdf/Vitamin%20D%20Expert%20Panel%20Meeting.pdf).
 107. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet*. 2003;362 (9393):1389–400.
 108. Ho ML, Yen HC, Tsang RC, Specker BL, Chen XC, Nichols BL. Randomized study of sunshine exposure and serum 25-OHD in breast-fed infants in Beijing, China. *J Pediatr*. 1985;107(6):928-31.
 109. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci*. 2004;29(12):664-73.
 110. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(9):684-700.
 111. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 2004;338(2):143-56.
 112. Issa LL, Leong GM, Eisman JA. Molecular mechanism of vitamin D receptor action. *Inflamm Res*. 1998;47(12):451-75.

113. Bringhurst FR, Demoy MB, Kronenberg HM. Vitamin D. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). In *Williams Textbook of endocrinology*. 10th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2003.
114. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 6th ed. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research 2006;129-137.
115. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zügel U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770-3.
116. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, Fine J, Krickler A, Eberle C, Barnhill R. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(3):195-9.
117. VanAmerongen BM, Dijkstra CD, Lips P, Polman CH. Multiple sclerosis and vitamin D: an update. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(8):1095-109.
118. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001 358(9292):1500-3.
119. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat*. 2005;29(1):21-30.
120. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, Kleinman K, Gillman MW. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(3):788-95.
121. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA Jr, Mallet E, Fanos M, Shaw NJ, Holick MF. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr*. 2015;174(5):565- 76.

122. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal MZ, Mäkitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio LA, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Seth A, Idris HW, Bhatia V, Fu J, Goldberg G, Sävendahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyppönen E, Oduwole A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, Högler W. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):394-415.
123. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J.* 2001;15(14):2579-85.
124. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(2):365-79.
125. Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Seriolo B. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2007;7(1):59-64.
126. Yim S, Dhawan P, Ragunath C, Christakos S, Diamond G. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *J Cyst Fibros.* 2007; 6(6):403-10.
127. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2016, 6 Ağ 2015. Türk Toraks Derneği. <http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/1082017TTD-Astim-Tani-ve-Tedavi-Rehberi-2016>.
128. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, Fiocchi A, Chiang W, Beyer K, Wood R, Hourihane J, Jones SM, Lack G, Sampson HA. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Apr;129(4):906-20.
129. Baek JH, Cho E, Kim MA, Lee SW, Kang YS, Sheen YH, Jee HM, Jung YH, Han MY. Response to Nonallergenic Irritants in Children With Allergic and Nonallergic Rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(4):346-52.
130. Robert R rich. *Clinical Immunology Principles and Praticce.* 2nd edition. London/ New York; 2001.

131. Smith HP, Ownby RD. Clinical significance of immunoglobulin E. Ed: William Busse, Bruce Bochner, Stephen Holgate, F. Estelle Simons, Robert Lemanske. In Middleton's Allergy: Principles and Practice: 7th edition; 2009.
132. Camargo CA Jr, Ganmaa D, Sidbury R, Erdenedelger Kh, Radnaakhand N, Khandsuren B. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;134(4):831-835.
133. Samochocki Z, Bogaczewicz J, Jeziorkowska R, Sysa-Jędrzejowska A, Glińska O, Karczmarewicz E, McCauliffe DP, Woźniacka A. Vitamin D effects in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(2):238-44.
134. Su O, Bahalı AG, Demir AD, Ozkaya DB, Uzuner S, Dizman D, Onsun N. The relationship between severity of disease and vitamin D levels in children with atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017;34(3):224-227.
135. Chiu YE, Havens PL, Siegel DH, Ali O, Wang T, Holland KE, Galbraith SS, Lyon VB, Drolet BA. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(1):40-6.
136. Rottem M, Darawsha J, Zarfin J. Atopic dermatitis in infants and children in Israel: clinical presentation, allergies and outcome. *Isr Med Assoc J*. 2004;6(4):209-12.
137. El Taieb MA, Fayed HM, Aly SS, Ibrahim AK. Assessment of serum 25-hydroxyvitamin d levels in children with atopic dermatitis: correlation with SCORAD index. *Dermatitis*. 2013;24(6):296-301
138. Böhme M, Svensson A, Kull I, Nordvall SL, Wahlgren CF. Clinical features of atopic dermatitis at two years of age: a prospective, population-based case-control study. *Acta Derm Venereol*. 2001;81(3):193-7.
139. Gu H, You LP, Liu YS. Survey on the prevalence of childhood atopic dermatitis in ten cities of China. *Chin J Dermatol* 2004;37:29-31.
140. Civelek E, Sahiner UM, Yüksel H, Boz AB, Orhan F, Uner A, Cakir B, Sekerel BE. Prevalence, burden, and risk factors of atopic eczema in schoolchildren

- aged 10-11 years: a national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(4):270-7.
141. Akan A, Azkur D, Ginis T, Toyran M, Kaya A, Vezir E, Ozcan C, Ginis Z, Kocabas CN. Vitamin D level in children is correlated with severity of atopic dermatitis but only in patients with allergic sensitizations. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(3):359-63.
 142. Wüthrich B, Cozzio A, Roll A, Senti G, Kündig T, Schmid-Grendelmeier P. Atopic eczema: genetics or environment? *Ann Agric Environ Med*. 2007;14(2):195-201.
 143. Wananukul S, Chatproedprai S, Tempark T, Phuthongkam W, Chatchatee P. The natural course of childhood atopic dermatitis: a retrospective cohort study. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2015;33(2):161-8.
 144. Aktaş B, Canitez Y. The effect of age at the time of diagnosis in atopic dermatitis on development of additional allergic disease. *Turk Arch Ped Jan* 2011;46:308-12.
 145. Maden MU, Beyazıt EÖ, Özarmağan G. Atopik dermatitte ev tozu akarı antijenleri ile atopi yama testi, prick test ve spesifik IgE sonuçları. *TÜRKDERM* 1998: 158-163.
 146. Just J, Deslandes-Boutmy E, Amat F, Desseaux K, Nemni A, Bourrat E, Sahraoui F, Pansé I, Bagot M, Fouéré S. Natural history of allergic sensitization in infants with early-onset atopic dermatitis: results from ORCA Study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(7):668-73.
 147. Wu KG, Li TH, Chen CJ, Cheng HI, Wang TY. Correlations of serum Interleukin-16, total IgE, eosinophil cationic protein and total eosinophil counts with disease activity in children with atopic dermatitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(1):15-23.
 148. Eichenfield LF. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Allergy*. 2004;59(78):86-92.
 149. Kutlu A, Karabacak E, Aydin E, Ozturk S, Taskapan O, Aydinoz S, Bozkurt B. Relationship between skin prick and atopic patch test reactivity to

- aeroallergens and disease severity in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol(Madr)*. 2013;41(6):369-73.
150. Silny P, Czarnecka-Operacz M, Silny. Results of skin prick tests and evaluation of serum antigen specific immunoglobulin E in patients with atopic dermatitis and airborne allergy with regards to the type of sensitising allergens and seasonal course of the disease] *Pol Merkur Lekarski*. 2005;18(106):393-9.
 151. Moghtaderi M, Farjadian S, Kashef S, Alyasin S, Afrasiabi M, Orooj M. Specific IgE to common food allergens in children with atopic dermatitis. *Iran J Immunol*. 2012;9(1):32-8.
 152. Pasetti SR, Fonseca FL, Wandalsen NF. Response of specific immunoglobulin E to foods in children with atopic dermatitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014;62(5):405-10.
 153. Mavroudi A, Karagiannidou A, Xinias I, Cassimos D, Karantaglis N, Farmaki E, Imvrios G, Fotoulaki M, Eboriadou M, Tsanakas J. Assessment of IgE-mediated food allergies in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(1):77-81.
 154. Wahn U, Warner J, Simons FE, de Benedictis FM, Diepgen TL, Naspitz CK, de Longueville M, Bauchau V; EPAAC Study Group. IgE antibody responses in young children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 ;19(4):332-6.
 155. Park JH, Choi YL, Namkung JH, Kim WS, Lee JH, Park HJ, Lee ES, Yang JM. Characteristics of extrinsic vs. intrinsic atopic dermatitis in infancy: correlations with laboratory variables. *Br J Dermatol*. 2006;155(4):778-83.
 156. Wang SS, Hon KL, Kong AP, Pong HN, Wong GW, Leung TF. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(1):30-5.
 157. Cheon BR, Shin JE, Kim YJ, Shim JW, Kim DS, Jung HL, Park MS, Shim JY. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and interleukin-31 levels, and the severity of atopic dermatitis in children. *Korean J Pediatr*. 2015 ;58(3):96-101.

158. Hahn EL, Bacharier LB. The atopic march: the pattern of allergic disease development in childhood. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005;25(2):231-46.
159. Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, Bernardini R, Pucci N, Vierucci A. Natural history of "intrinsic" atopic dermatitis. *Allergy.* 2001;56(5):452-3.
160. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, Büchau AS, Liu PT, Kiken D, Helfrich YR, Kang S, Elalieh HZ, Steinmeyer A, Zügel U, Bikle DD, Modlin RL, Gallo RL. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest.* 2007;117(3):803-11.
161. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol.* 2011;164(5):1078-82.
162. D'Auria E, Barberi S, Cerri A, Boccardi D, Turati F, Sortino S, Banderali G, Ciprandi G. Vitamin D status and body mass index in children with atopic dermatitis: A pilot study in Italian children. *Immunol Lett.* 2017;181:31-3.
163. Lee SA, Hong S. Correlation between serum vitamin d level and the severity of atopic dermatitis associated with food sensitization. *Allergy Asthma Immunol* 2013;5(4):207-10.
164. Sharma S, Kaur T, Malhotra SK, Rai J, Chaudhari S. Correlation of Vitamin D3 Levels and SCORAD Index in Atopic Dermatitis: A Case Control Study. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11(7): 1-3
165. Han TY, Kong TS, Kim MH, Chae JD, Lee JH, Son SJ. Vitamin D Status and Its Association with the SCORAD Score and Serum LL-37 Level in Korean Adults and Children with Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol.* 2015;27(1):10- 4.

