

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÜÇ YAŞ VE ÜSTÜNDEKİ ATOPIK DERMATİTLİ ÇOCUKLARIN
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE BESİN ALERJİSİ DUYARLILIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. NEJLA ÇELENK UYSAL

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

KOCAELİ – 2019

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÜÇ YAŞ VE ÜSTÜNDEKİ ATOPIK DERMATİTLİ ÇOCUKLARIN
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE BESİN ALERJİSİ DUYARLILIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. NEJLA ÇELENK UYSAL

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. METİN AYDOĞAN

KOCAELİ – 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İV
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZELGESİ.....	V
TABLolar DİZELGESİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZELGESİ.....	Vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TARİHÇE.....	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	7
2.3. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ.....	7
2.3.1. GENETİK FAKTÖRLER.....	7
2.3.2.CİLDİN BARİYER FONKSİYON BOZUKLUĞU.....	9
2.3.3. İMMUNOLOJK MEKANİZMALAR.....	9
3.KLİNİK.....	11
4.GIDA ALERJİLERİNDE AD TANISI.....	12
4.1.CİLT PRİK TEST.....	13
4.2.SERUM SPESİFİK IGE.....	13
4.3.ATOPİ YAMA TESTİ.....	14
4.4. TANI ARACI OLARAK ELİMİNASYON DİYETİ.....	15
4.5. ORAL GIDA PROVAKASYON TESTİ.....	15
4.6. DİĞER TANI YÖNTEMLERİ.....	16
5.AYRICI TANI.....	16
6. AD TEDAVİSİ.....	18

6.1. KORUNMA.....	19
6.2. CİLDİN TEMİZLİĞİ, BAKIMI VE BANYO	19
6.3. CİLDİN NEMLENDİRİLMESİ	20
6.4. TOPİKAL ANTİ-ENFLAMATUAR TEDAVİLER	21
6.4.1. TOPİKAL KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRÜ.....	23
6.4.2. ISLAK PANSUMAN.....	24
6.4.3. ANTİ-PİRÜRİTİK İLAÇLAR	24
6.4.4. ANTİBİYOTİKLER	15
6.4.5. ULTRAVİOLE IŞIN TEDAVİSİ.....	26
7.PUVA.....	26
8. İMMUNSÜPRESİF TEDAVİLER.....	27
9. ALERJEN İMMUNOTERAPİ.....	28
10. VİTAMİN VE ESER ELEMENTLER.....	29
11. AD VE BESİN ALERJİSİ BİRLİKTELİĞİNDE TEDAVİ.....	29
12. TAKİP VE PROGNOZ.....	30
13.GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
13.1 ÇALIŞMA GRUBU.....	31
13.2. TOTAL İG E DÜZEYLERİ ÖLÇÜMÜ.....	31
13.3. EOZİNOFİL SAYI ÖLÇÜMÜ.....	31
13.4. SPESİFİK İG E ÖLÇÜMÜ.....	31
13.5. ALERJİ PRİK TESTİN UYGULANMASI	32
13.6. SCORAD İNDEKSİ.....	32
13.7. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	33

14. BULGULAR.....	34
14.1. ATOPİK DERMATİTLİ HASTALARIN BAŞVURU YAŞLARI VE SEMPTOM BAŞLAMA YAŞI.....	34
14.2. ATOPİK DERMATİTLİ HASTALARIN AİLE ÖYKÜSÜ	35
14.3. ATOPİK DERMATİTE EŞLİK EDEN BULGULAR.....	46
14.4. EOZİNOFİL SAYI VE YÜZDESİ.....	37
14.5. TOTAL IGE SAYI VE YÜZDESİ.....	38
14.6. SCORAD ENDEKSİ.....	38
14.7. İNHALEN ALERJEN PRİK TEST POZİTİFLİĞİ.....	39
14.8. GIDA PRİK TEST POZİTİFLİK ORANI.....	40
14.9. GIDA PRİK POZİTİF VAKALARIN DEVAM EDEN BESİN ALERJİSİ SORGULAMASI.....	40
14.10. GIDA PRİK TEST YAPILAN OLGULARIN GENEL ÖZELLİKLERİ VE EŞLİK EDEN ALERJİK BULGULARI.....	41
15. TARTIŞMA.....	44
16. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
17. ÖZET.....	50
18. İNGİLİZCE ÖZET.....	52
19. EKLER.....	54
14.KAYNAKLAR.....	56

TEŞEKKÜR

Bilgisi emeği ve birikimleri ile bu çalışmanın gerçekleştirilmesine liderlik eden, kendisinden hekimlik mesleği adına çok Őey öğrendiğim tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Metin Aydoğan'a,

Asistanlığımızın her aşamasında bilgisini ve deneyimlerini özveri ile bıkmadan usanmadan bizlerle paylaşan, sorunlarımıza çözüm üreten sayın Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nazan Sarper'e,

Tezimin Őekillenmesinde emeği olan ocuk Alerji Polikliniği verilerine ulaşmamda yardımlarını esirgemeyen özverili ve alışkan poliklinik ekibine.

Asistanlık eğitimimiz boyunca ilerlediğimiz uzman olma yolunda bizlere bilim ışığında önderlik eden ve özgüvenli yetişmemizde emeği olan Anabilim Dalımızın tüm değerli ğretim üyelerine,

ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde görev yapan ve desteğini sunan, hepsi birbirinden özverili çalışan asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimimin ilk günden son gününe tüm sıkıntı ve mutluluklarımı omuz omuza göğüslediğim her zamanki en büyük desteğim sevgili eşim Dr. Hakkı Uysal'a,

Asistanlık sürecimin ortasında hayatımıza bütün güzel enerjisi ve uğuru ile gelen, her zaman minik yüreği ile destek olan canım kızımız Jale Uysal'a,

Bugünlere gelmemde ve bu başarılarla ulaşmamda en büyük katkısı olan sevgili anneme ve babama sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZELGESİ

AD	Atopik Dermatit
AR	Alerjik Rinit
APT	Atopi Yama Testi
cAMP	Siklik adenzin monofosfat
D1	Dermatophagoides pteronyssinus spesifik Ig E
D2	Dermatophagoides farinae spesifik Ig E
FX5	Besin karışımı spesifik Ig E
F2	İnek sütü spesifik Ig E
F1	Yumurta beyazı spesifik Ig E
GER	Gastroözofagial reflü
IL	Interlökin
INF	Interferon
PGE	Prostoglandin E
sIgE	Spesifik Immunoglobulin E
TH	T helper hücre
OFC	Oral gıda provakasyon testi
FLG	Filagrin
SPT	Cilt Prik Test

TABLULAR DİZELGESİ

Tablo 1. Hanifin ve Rajka kriterleri.....	4
Tablo 2. Uluslararası AD konferansı sonuçlarına göre tanı kriterleri.....	6
Tablo 3. Atopik dermatit ayırıcı tanısı	17
Tablo 4. SCORAD ait egzema derecelendirmesi.....	33
Tablo 5. Olguların cinsiyete göre dağılımı.....	34
Tablo 6. Atopik dermatitli hastaların başvuru yaşları ve semptom başlama yaşı.....	34
Tablo 7. Atopik dermatitli hastaların aile öyküsü	35
Tablo 8. Atopik dermatite eşlik eden bulgular.....	36
Tablo 9. Eozinofil sayı ve yüzdesi.....	37
Tablo 10. Total IgE sayı ve yüzdesi.....	38
Tablo 11. SCORAD endeksi.....	38
Tablo 12. İnhalen allerjen prik test pozitifliği.....	39
Tablo 13. Gıda prik test pozitiflik oranı.....	40
Tablo 14. Gıda prik pozitif vakaların gıda ile ilişkili AD ve diğer alerjik hastalık birlikteliği	41
Tablo 15. Besin alerjisi duyarlılığı saptanan ve saptanmayan olguların genel özellikleri ve eşlik eden alerjik hastalıkları.....	42

ŞEKİLLER DİZELGESİ

Şekil 1. AD tedavisi.....18

Şekil 2. Topikal kortikosteroidlerin kuvveti ve basamak tedavisindeki yeri.....23



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Atopik dermatit (AD); süt çocukluğu döneminde başlayan, kronik seyirli ve tekrarlayıcı kaşıntılı inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Sistemik bir alerjik enflamasyonun, alerjik rinit, astım ve gıda alerjisi gibi, tüm epitel yüzeylerinde enflamasyon, yüksek serum IgE düzeyleri ve periferik eozinofili ile karakterize durumları da içeren, kutanöz bir dışa vurumunu ifade eder.

Atopik yürüyüş olarak ifade edilen durum ise AD'li süt çocuklarının ilerleyen zamanlarda alerjik rinit (AR) ve/veya astım geliştirme durumudur (1). Bazı değişkenlikler olmakla birlikte atopik dermatiti olan küçük çocukların yarısından fazlasının astım gelişimine doğru gideceği, %75'ine yakınında AR gelişeceği genel olarak kabul edilir. Epidemiyolojik veriler ağır atopik dermatiti olan bebek ve çocukların yaklaşık üçte birinde gıda alerjisi olduğunu öne sürer (2).

Diğer döküntülü deri hastalıklarından, erken yaşta başlaması, lezyonların tipik dağılımı ve olguların çoğunda bulunan ailesel astım ve alerjik rinit varlığı ile kolayca ayrılır (3). Atopik dermatit deri lezyonları daha çok bebeklerde görülür ve yanaklar, saçlı deri ve ekstremitelerin ekstensör yüzeyleri tutulur. Kronik deri lezyonları kalınlaşmış plaklar ve likenifikasyon ile karakterize olup, çocuk ve yetişkinlerin ekstremitelerinde yerleşir. Atopik dermatitli hastalarda genellikle kişisel ve ailesel atopi öyküsü bulunur.

AD başta olmak üzere alerjik hastalıkların prevalansında özellikle sanayileşmiş ülkelerde son yıllarda görülen artış, bu hastalıklar ülkemiz açısından da önemli sağlık problemidir. Çoğu gelişmiş ve gelişmemiş ülkelerde AD prevalansı çocuklarda yaklaşık %10-30 (4,5) ve adolesanlarda %1,7'dir. Vakaların %47,6'sında ilk semptomlar erken çocuklukta gelişmiştir (6).

Epidemiyolojik veriler ağır AD'i olan bebek ve çocukların yaklaşık üçte birinde gıda alerjisi olduğunu göstermektedir (7,8,9). Birçok çalışmada erken çocukluk döneminde en sık AD nedeni gıdalar sırası ile; yumurta, süt, soya, fıstık, buğday olarak rapor edilmiştir.

İlerleyen yaş ve erişkinde ise bu gıdalar düşük rol oynayıp polen ilişkili gıdalar elma, havuç, kereviz ve fındık, AD tetikleyen faktörler olarak bulunmuştur (10,11).

Tüm bu bilgilerin ışığında bu çalışmanın amacı 2011-2017 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk allerji ve İmmunoloji BD'na başvuran AD tanısı alan üç yaş ve üzerindeki çocukların klinik özellikleri, eşlik eden diğer hastalıklar, aile öyküleri cilt testi ve hemogram sonuçları değerlendirilerek; üç yaş ve üstü atopik dermatitli çocuklarda besin alerjisi duyarlılığı oranını saptamaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

Atopik dermatit ilk kez Romalı bir tarihçi Suetonius tarafından, Roma imparatoru ve ailesinde kaşıntılı kronik deri hastalığı olarak tanımlanmıştır. 1850 yılında Trousseau tarafından deride kaşıntının astımla birlikte görülebileceği bildirilmiştir (12).

Besnier tarafından 1892’de astım ve alerjik rinite ailesel olarak eğilimli kişilerde deri bulgularıyla birlikte seyreden kaşıntı bir hastalık olarak tarif edilmiştir. Daha sonra Coka ve Cooke, 1923 de Yunanca tuhaf, acaip anlamına gelen atopos sözcüğünden atopi tanımlamasını türetmiş ve çevresel alerjenlere karşı yüksek düzeyde spesifik immunoglobulin E (sIgE) üretimine ailesel eğilimi tanımlamak için kullanmıştır. Hill ve Sulzberger, 1935’te çocuklarda sulantılı, erişkinlerde ise kserotik ve likenifiye şekilde seyreden bu ekzemayı tanımlamak için atopik dermatit teriminin kullanılmasını önermiştir (13).

Atopi; genel olarak çevresel ve/veya besin allerjenlerine karşı ailesel yatkınlık, alerjik deri testleri pozitifliği ve allerjenlere karşı yüksek spesifik IgE seviyeleriyle birlikte Tip 1 ani aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşturma kapasitesi olup; astım, rinokonjontivit ve atopik dermatit için en önemli risk faktörü olarak kabul edilir.

1980 yılında Hanifin ve Rajka tarafından hastalığa tanı koymada kullanılan major ve minor özellikler tanımlanmıştır (14) (Tablo 1). AD tanısı için kaşıntıya ek olarak en az üç majör kriter olmalıdır. Başka bir görüşe göre ise üç veya daha fazla sayıda minör kriter varlığı, bir majör kriter yerine geçmektedir. Bu durumda dört majör kriterden üçüne ek olarak üç minör kriterin olması tanı için yeterli kabul edilmiştir. 2001 yılında tanı kriterleri tekrar düzenlenmiş ve 2003 yılında pediatrik atopik dermatit tanı kriterleri olarak Eichenfield ve arkadaşları (15,16) tarafından yayınlanmıştır. (Tablo 2)

Çok küçük bebekler hariç, kaşıntı yoksa AD tanısı tekrar düşünülmelidir. Kaşıntı eylemi yoksa sadece deride kızarıklık olur, fakat kaşıntı ile oluşan deride travma olana kadar egzema ortaya çıkmaz. Buna *koelaner fenomeni* denir (15). Kaşıntıyı en fazla tetikleyen etkenler; ısı

ve terleme, yün, emosyonel stres, bazı besinler, alkol, üst solunum yolu infeksiyonları ve ev tozu akarlarıdır (15).

Tablo 1. Hanifin ve Rajka kriterleri

A-Majör kriterler
**Kaşınma
**Tipik morfolojik dağılım
• Erişkinlerde fleksural likenifikasyon, çizgilerde artış
• Bebek ve çocuklarda yüz ve ekstansör bölgelerde tutulum
**Kronik ve tekrarlayan dermatit
**Kişisel veya ailevi atopi öyküsü
B-Minör kriterler
• Ciltte kuruluk
• İktiyozis, avuç içi çizgilerinde artış, keratozis pilaris
• Deri testi pozitifliği
• Erken yaşta başlama
• Yüzde solukluk, eritem
• Serum Ig E düzeyinde yükseklik
• Meme başı egzeması
• El ayak dermatitine eğilim
• Deri infeksiyonlarına eğilim (özellikle Herpes simpleks ve Staf. aureus)
• Hücrel immün sistemde bozukluk
• Keilitis
• Periorbital bölgede renkte koyulaşma
• Dennie-Morgan çizgileri

- Keratokonus
- Tekrarlayan konjunktivit
- Pitriazis alba
- Beyaz dermografizim
- Yün ve lipid solventlere intolerans
- Besin intoleransı
- Terleme ile kaşıntı
- Boynun ön kısmında çizgiler oluşması
- Follikül çevrelerinin belirginleşmesi

Tablo 2. Uluslararası AD konferansı sonuçlarına göre tanı kriterleri (15, 16)

A. Temel özellikler (mutlak olması gerekenler)
1. Kaşıntı
2. Egzema (akut, subakut, kronik) Tipik morfoloji ve yaşa özgü dağılım Kronik ya da tekrarlayıcı seyir
B. Önemli özellikler (çoğu vakada görülen ve tanıyı destekler nitelikte)
1. Erken başlangıç yaşı
2. Atopi Kişisel ve/veya aile hikayesi Ig E reaktivitesi
3. Cilt kuruluğu
C. İlişkili özellikler (bunlar AD tanısı konulmasına yardımcıdır, ancak araştırma ve epidemiyolojik çalışmalarda tanımlanması ve saptanması için spesifik değildir).
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/likenfikasyon/kaşıntıya bağlı lezyonlar

2.2 Epidemiyoloji

Tanısal kriterlerin çok iyi standardize edilememesi nedeniyle AD epidemiyolojik özelliklerinin saptanmasında çok farklı sayısal değerlere ulaşılmıştır (17,18). AD insidansı son 40- 50 yılda her 10 yılda bir iki kat artış göstermiştir ve giderek artmaktadır (19,20).

AD prevalansı Asya ırklarında daha yüksektir. AD çocuklardaki prevalansı %1,7 ile %23 arasında değişir ve hayatın ilk 6 ayında en sık başlamaktadır (17,22,23). Üç ayın altında başlayan AD lerde süt yumurta ve/veya fındık spesifik yüksek IgE düzeyleri saptanmış, ve bu olgularda AD şiddeti daha yüksek saptanmıştır (24).

Hijyen koşullarının artması sonucunda sabunlanma sonucu deri kuruluşunun artması, çevre kirliliği nedeniyle aeroallerjenlere ve gıda allerjenlerine daha fazla maruziyet, havasız kalan iyi yalıtılmış binalarda ev tozu akarlarına ve küflere daha fazla maruziyetin getirdiği sonuçlarla; özellikle sanayi ülkeleri ve kentlerde yüksek sosyoekonomik sınıfta hastalık artmaktadır (20,21).

2.3 Etyoloji ve patogenezi

AD etyopatogenezi genetik zemin, çevresel etkiler, deri bariyer defektleri, piskososyal kişisel etmenler, immunolojik bozukluk ve infeksiyöz ajanların kompleks ilişkileri söz konusudur (25,26,27,28).

2.3.1. Genetik Faktörler

AD genetik zeminde çevresel faktörlerle tetiklenen kompleks bir hastalıktır. Çoğu AD hastasının ebeveynlerinde, kardeşlerinde, astım, alerjik rinit, gıda allerjileri gibi atopik bozukluk öyküsü pozitifdir. AD li anne ve babaların çocuklarında AD ve diğer atopik hastalıklar açısından risk artmaktadır, çoğunlukla annede hastalık olması ile ilişkilidir. Monozigotik ikizlerde AD konkordans oranı %77 iken dizigotik ikizlerde %15 olması da genetik etkiyi destekler. Üzerinde durulan iki major gen gurubu epidermal bariyer proteinlerini kodlayan genler ile deriye spesifik olmayan immunolojik fonksiyonları kodlayan genlerdir (29,30). *Esparza-Gordillo ve ark.*'nın yaptığı Genome-wide Association

çalışmasında AD ile kromozom 11q13.5 üzerindeki rs7927894 aleli arasında önemli oranda bir ilişki saptanmıştır (31).

Bir epidermal bariyer proteini olan FLG'i kodlayan gen; kromozom 1q21 üzerindeki epidermal differentiation complex adlı; yaklaşık 60 geni içeren yapıda yer almaktadır. Keratinositlerdeki keratin agregasyonunu düzenleyen proteinleri kodlamaktadır (32). 2006 yılında yapılan bir çalışmada FLG mutasyonu İrlandalılarda AD ile; İskoç popülasyonunda da AD artı astım ile güçlü ilişkili bulunmuştur (31). Bu çok anlamlı ilişki 30'un üzerinde bağımsız çalışmada da gösterilmiştir (33). Aynı zamanda FLG mutasyonu erken başlangıçlı şiddetli egzema, yüksek oranda alerjen sensitizasyonu ve çocukluk çağında astım geliştirme riskinde artış ile ilişkilidir (34). FLG mutasyonları AD in yüksek serum total IgE düzeyleri ve eşlik eden alerjik sensitizasyonla karakterize tipi olan ekstrinsik tipi ile ilişkisi, ayrıca AD ve iktiyozisin ortak özelliği olan palmar çizgilenmede artışla da ilişkisi saptanmıştır (35).

Epidermis üst kısmında eksprese edilen SPINK5 (serin proteaz inhibitör, Kazal tip 5) geninin ürünü LEKT1 (lenfoepitelyal Kazal-tip-ilişkili inhibitör) deskuamasyon ve inflamasyonda rol alan 2 serin proteaz enzimini (stratum korneum triptik enzim ve stratum korneum kimotriptik enzim) inhibe eder. Bu enzimlerin AD te ekspresyonu artmıştır, bu nedenle AD'te proteaz ve proteaz inhibitörleri arasındaki dengesizliğin atopik deri inflamasyonuna yol açtığı düşünülmektedir. SPINK5 teki mutasyonların AD şiddetli formu ve IgE sensitizasyonu ile karakterize Comel Netherton sendromuna neden olduğu gösterilmiştir (36).

İmmun cevabın hücre içi ve hücre yüzey mediyatörlerini kodlayan birbirine sıkı bağlı ve fonksiyonel olarak ilişkili genleri içeren sitokin gen kümesi kromozom 5q31-33 üzerinde bulunur. Bu genler SPINK5, GM-KSF, CD14 antijeni, TIM-1 (T hücre immunoglobulin domain müsin domain protein1) ve bazı interlökinleri (IL-3, IL-4, IL-5, IL-12, IL-13) içerir. IL-4, IL-13, TIM-1 ve SPINK-5'i içeren bazı genlerin ekspresyonu AD patogenezinde rol alır (37).

2.3.2 Cildin bariyer fonksiyon bozukluğu

AD patogenezinde iki görüş vardır; “*inside-outside*” hipotezine göre immunolojik bozukluk zemininde gelişen bir epitelial bariyer bozukluğu ve sekonder enfeksiyonlara yatkınlık vardır. “*outside-inside*” hipotezine göre ise deride kuruluk ve deri bariyerindeki anormalliklerin inflamasyona yol açtığı savunulmaktadır. Son zamanlardaki çalışmalar ikinci hipotezi destekler yöndedir (28). Stratum korneum epidermal bariyerdeki savunmanın ilk basamağıdır, çevresel etkilerden korunma ve su kaybının önlenmesi gibi görevleri vardır. Buradaki primer bir hasar transepidermal su kaybının artmasına, iritan ve alerjenlerin girişine, sekonder enfeksiyon ve enflamasyonun artmasına neden olarak AD kaskadını başlatır (38). AD’te derinin bariyer fonksiyonunu azaltan nedenler; kornifiye tabaka genleri olan FLG ve lorikrin’deki mutasyon, polimorfizm, ekspresyon bozukluğu gibi anormallikler, seramid düzeyinde azalma, endojen proteolitik enzimlerin artışı ve transepidermal su kaybının artışı gösterilebilir. Sabun deterjan ve şampuanlar derideki pH’yı yükseltir endojen proteazların aktivitesini artırır ve AD’li deride lipid metabolizmasını bozabilir böylece epidermal bariyer fonksiyonu daha da azalmış olur. Ev tozu akarları ve stafilokokların ürettiği proteinazlar da deri bariyerini bozar, bu değişiklikler enflamatuvar cevaba, kutanöz hiperreaktivite ve deri hasarına neden olan iritan ve alerjenlerin deri yoluyla girişine izin verir. Protein antijenlerine karşı kutanöz sensitizasyon artışı AD patogenzinde yer alan Th2 dominant sistemik yanıtın gelişmesine ve protein antijenlere karşı gelişen havayolu hassasiyeti astım gelişimi için predispozandır. (39,40,41)

2.3.3 İmmunolojik mekanizmalar

AD’nin immunopatolojisi tam açıklanmamış olmakla birlikte antijenle başlatılan ve T hücrelerinin aracılık ettiği enflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Hastaların %80’inde hücreyel immunité bozukluğu olduğu bildirilmiştir. T lenfositlerde maturasyon bozukluğuna bağlı olduğu düşünölen bir azlık vardır. CD4 sayısı artarken CD3 ve CD8 sayısı azalır (42,43).

Gastrointestinal sistem barsak içeriği ve immun sistemimiz arasında hücreyel ve humoral immunolojik dengeyi kurar ve immun sistemimizin büyük bir parçasıdır. Her ne kadar immun yapılanma besin içeriği (44,45) ve bakteriyel ürünler (CpG ve adozin trifozfat gibi) tarafından uyarılsa da; immun sistem hücreleri (T hücreler, dendritik hücreler, endotel

hücreleri ve bazofiller) arasındaki etkileşim immün toleransın gelişiminde ve sürdürülmesinde önemlidir ve herhangi bir bozukluk gıda alerjisi gelişiminde rol alır. Bazı çalışmalar göstermiştir ki belirli gıdalara karşı gelişen besin alerjilerinin T helper tip2 yanıtı ve anormal IgE cevabı üzerinden gelişen genetik alt yapısı vardır. Değişik türden gıda alerjileri olan bireylerin HLA'ları üzerindeki çalışmalarda yer fıstığı alerjisi olanlarda genetik farklılık saptanırken inek sütü alerjisinde buna rastlanmamıştır (46).

T lenfositlerdeki fonksiyon bozukluğu, bunların IgE yapımı üzerindeki denetimlerini de engeller ve IgE yapımı artar. T lenfosit olgunlaşmasındaki bu defekt zamanla kendiliğinden düzelen tablonun spontan gerilemesine sebep olabilir. Bu da klinikte görülen spontan iyileşmeyi açıklayabilir. İnterlökin IL-4, IgE yapımını tetiklemektedir. İnterferon gama yapımını azaltarak hem hücrel immunitede zayıflamaya hem de IgE artışına sebep olmaktadır. Normalde interferon gama IL-4'ü inhibe etmektedir. IL-4 yapımı; IL-2'nin Th2 hücrelerini aktive etmesiyle artar. IL-4 mast hücrelerini aktive eder. Aynı zamanda B hücreleri ve monositler üzerindeki düşük affiniteli IgE yapımını ve bağlanmasını da etkiler (27,48,49). Artmış IgE, bazofil ve mast hücre degranülasyonu ve mediatörlerin açığa çıkması AD için önemlidir, fakat bunlar cAMP fonksiyon bozuklukları ile beraber ikincil özelliklerdir. Şayet bunlar hastalığın nedeni olsaydı dermatitten çok ürtiker ve anaflaktik tip reaksiyonlar görülmesi gerekirdi. Oysa AD'li hastalarda genellikle ürtiker görülmez (47,50).

AD oluşumunda başka mekanizmalar da rol oynar. Bunlardan birisi langerhans hücrelerinin kendi üzerlerinde bulunan spesifik IgE bağlayan yapılar aracılığı ile alerjenleri yakalayarak alerjene spesifik T hücrelerine sunduğu iddiasıdır. Aktive olmuş langerhans hücrelerinin tekrar tekrar uyarılması; monositlerin, mast hücrelerinin ve eozinofillerin anormal biyokimyasal yanıtları ve mediatör salgılamaları patogeneze rol oynayarak AD'nin başlamasına neden olurlar (51).

AD'teki gıda alerjisi patogenezinde spesifik IgE ve spesifik T hücrelerin önemli roller vardır. Gıda alımından sonraki erken alerjik yanıtta yükselmesi beklenen parametre serumda gıda spesifik IgE'dir (52,53). Spesifik T hücreleri ise geç egzematöz yanıtta rol alırlar. T hücre klonları ve kutanöz lenfosit ilişkili antijen pozitif lenfositler; yaygın egzematöz yanıt gösteren kişilerde diğerlerine göre daha fazla proliferasyon olmaktadır (54,55) ve ayrıca anlamlı derecede yüksek oranda TNF alfa ve IL-10 düzeyleri salgılanmaktadır (56). Fare çalışmalarında

da gıda ilişkili AD’te spesifik T hücrelerin önemli rolü desteklenmiştir (57). Polen alerjen duyarlılığı pozitif kişilerde de gıdaya karşı çarpaz reaksiyon ile IgE yanıtı gelişebilir. AD’li kişilerde bu reaksiyon ile AD şiddetinde artış saptanabilir ve bunun nedeni huş ağacı poleni spesifik T hücre yanıtıdır (58,59). Yakın zamanda Bohle ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada huş ağacı poleni ve gıda alerjisi arasında T hücre yanıtı oluşturan çarpaz reaksiyonu göstermiş, IgE yanıtına rastlanmamıştır. Ayrıca pişmiş gıda ile geç egzamatöz yanıt ve T hücre yanıtı uyarılmıştır, invitro IgE yanıtı uyarılmamıştır (60).

3. KLİNİK

Dünya Alerji Organizasyonu yönergelerine göre gıda alerjisinin oluşum mekanizması IgE aracılı ve IgE aracısız olmak üzere iki şekilde tanımlanmıştır (61). Buna göre IgE aracılı besin alerjisi; hızlı başlangıçlı, cildi, solunum sistemini, daha nadir GIS’i tutan formudur. IgE aracısız olan ise geç başlangıçlıdır ve daha çok GIS’i ve cildi tutan formudur.

AD’li bireylerde gıdaya klinik yanıtın üç türü vardır;

Erken tip: Çoğunlukla IgE aracılıdır, gıda alımını takip eden 2 saat içerisinde gelişir, cilt tutulumu ürtiker, anjiödem, kızarıklık döküntü şeklinde olur; GIS ve solunum sistemi tutulumu veya anafilaksi ile karşımıza çıkabilir. AD’li çocuklarda gıda alımını takiben gelişen IgE aracılı erken tip besin alerjisini gösteren birçok çalışma vardır (10,62,63). Hastaların %74’ünde cilt tutulumu mevcuttur (62). Ek olarak çocuklarda ilk yanıtın 6-10 saat sonra birkaç saat içerisinde yok olan ve geç tip IgE aracılı yanıt olarak adlandırılan geçici morbilliform döküntü gelişebilir (62). Düzenli doğal karşılaşma ile erken immun reaksiyon her seferinde gelişmekle birlikte, zor olan bunun enflame cilt üzerinde gelişen yeni bir yanıt mı yoksa mevcut duyarlanmanın alevlenmesi mi olduğunu saptamaktır (64).

İzole egzamatöz geç tip reaksiyon: Gıda oral alımından 6 ile 48 saat sonrasında AD tipik sahalarında ortaya çıkan non IgE tipte bir egzamatöz yanıtıdır. Sadece birkaç çalışmada bu yanıt gösterilmiştir ve bu çalışmalarda vakaların %25’inde gıda alımını takip eden 2 saat içerisinde, %10’unda ise 16 saat sonrasında görülmüştür (8,65).

Erken ve geç tipin birlikte olduğu immun yanıt: Yukarıda bahsedilen iki yanıtın birlikte görüldüğü vakalardır ve AD' li çocukların %40'ında oral gıda alımı sonrasında saptanan yanıt türüdür (66).

4. GIDA ALERJİLERİNDE AD TANISI

Gıda alerjisiyle ilişkili AD tanısı, klinik, labaratuvar, eliminasyon diyeti ve mümkünse çalışmalarla kanıtlanmış yöntemlerle yapılan oral gıda provakasyonu ile konulmalıdır (63,67). Alerjik değerlendirme yapılmadan önce optimal cilt bakımı yapılmış olmalıdır. Thompson ve Hanifin tarafından yapılan gözlemsel bir çalışmada uygun cilt bakımı yapılmış olgularda gıda alımı sonrasında cilt bulguları tetiklenmesinde belirgin azalma saptanmıştır (68).

Son yapılan çalışmalarda besin alerjisi birlikteliğinden şüphelenilen vakalar; tek gıda ile erken reaksiyon öyküsü olan vakalar ve halihazırda şüpheli gıdayı tüketmekte olan optimal cilt bakımına rağmen orta ve ağır AD li vakalardır (69). Ayrıntılı bir klinik öykü, bir ani tip IgE aracılı reaksiyon durumunda semptomlar ve spesifik gıdalar arasındaki ilişkiye işaret edebilir. Gıdaya bağlı egzemada, öykünün pozitif öngörücü değeri çok daha düşüktür ve özellikle şiddetli atopik dermatitli çocuklarda " neden ve sonuç " ilişkisinin kurulması çok daha zordur (8). Solunum alerjenleri, iritanlar, mikroorganizmalar veya aşırı ısı gibi fiziksel faktörler de dahil olmak üzere bir dizi diğer faktörler, bir egzema alevlenmesine yol açabilir (8,70). Sampson ve arkadaşları, ebeveyn tarafından teşhisi konulan gıda alerjisinin sadece %35 ile %50'sinin çift kör plasebo kontrollü yiyecek provakasyonu ile doğrulanabileceğini göstermiştir (62). Öykünün genellikle alerji testi ile doğrulanması gerekir. Gıda alerjisinden şüphe edildiğinde, invivo (cilt prik test) ve/veya invitro test (spesifik IgE ölçümü) yapılarak şüpheli gıdalara karşı bir IgE aracılı duyarlılık araştırılmalıdır. Çok merkezli, uluslararası bir çalışmada, Hill ve arkadaşları, atopik dermatitin erken yaşta başlamasının, gıdaya spesifik yüksek IgE (özellikle de süt, yumurta ve yer fıstığı) düzeyleriyle ilişkili olduğunu saptamıştır (71). Aslında gıda spesifik IgE pozitifliği ilk 3 ayda egzeması gelişen bebeklerde en yüksek iken (%64), 12 aydan sonra egzema gelişen bebeklerde en düşük bulunmuştur. Aynı ilişki

egzama şiddeti ve gıda spesifik IgE testlerinin pozitifliği arasında da bulunmuştur. Üç yaş ve üzeri AD'li çocuklarda besin alerjisi duyarlılığı ile ilgili çalışmalar yetersizdir.

Test edilen gıda seçimi, belirli bir popülasyonda klinik tarihe ve en yaygın gıda alerjisine göre yapılmalıdır, çünkü çoğu klinik alerjisi olmayan atopik dermatitli bebeklerde çoklu gıda alerjenlerine karşı pozitif spesifik IgE testleri yaygın olarak bulunur ve sadece atopi ile ilgilidir. Orta ve şiddetli atopik dermatit ile başvuran bebeklerin, klinik ortaya çıkmadan evvel en yaygın alerjenik gıdalar için test edilip spesifik gıdaların gecikmeli olarak verilmesinin yararlı olup olmadığı hala tartışmalıdır. Pratik yaklaşım, sevk merkezlerine bağlı olarak değişmektedir ve bu spesifik durumda bir alerji çalışmasının kesin endikasyonunu değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Şiddetli atopik dermatitte, tekrarlayan ciddi bakteriyel enfeksiyonlar için doğru bir klinik öykü ve dismorfik özellikler için fizik muayene, altta yatan bir immün yetmezliğin dışlanması için zorunludur.

4.1 Cilt prik test

Bu testler genellikle ilk başlangıç testleri olarak yapılır ve çeşitli gıdalara spesifik IgE varlığının saptanmasına izin verir. Gıdaya bağlı olarak mükemmel bir negatif prediktif değere sahiptirler, genel olarak %95'in üzerindedir, ancak yaklaşık %40-60'lık düşük pozitif prediktif değer taşırlar (7,72,73). Negatif prik testleri IgE aracılı gıda alerjisinin dışlanmasına yardımcı olabilir, ancak pozitif bir testin genellikle bir eliminasyon diyeti ve bunu takiben gıda alerjisi tanısını doğrulamak için bir oral gıda provakasyon testi yapılması gerekir.

4.2. Serum spesifik IgE

Spesifik IgE'nin ölçümünün, klinik reaktiviteyi tahmin etmek için atopik dermatitli çocuklarda gıda alerjisi tanısında yararlı olduğu gösterilmiştir. Deri prick testlerine benzer şekilde, IgE aracılı gıda alerjisini dışlamak için negatif bir test yararlıdır, ancak pozitif öngörü değeri düşüktür (62). OFC onaylı gıda alerjisi olan hastalarda %95'in üzerinde özgüven sağlamak için belirli IgE için sınırlı sayıda gıdaya ilişkin cut-off değerleri belirlenmiştir (75,76). Limon Mule ve arkadaşları, gıda spesifik IgE için pozitif deri prik testi saptanan hastaların %40'ının oral gıda provakasyon testinde kanıtlanmış gıda alerjisi

olduğunu bulmuşlardır (74). Çoğunlukla çalışma popülasyonlarının yaş ve klinik özellikleri ile ilgili olarak gözlemlenen sonuçların değişkenliği, bu testlerin tek bir hastanın kliniği üzerinde yorumlanması gerektiğini göstermektedir. Ek olarak, yüksek serum spesifik IgE titreleri, OFC'nin gerçekleştirilmesinde mutlak bir kontrendikasyon değildir (77).

Spesifik proteinlerin klonlanmasını ve saflaştırılmasını sağlayan yeni metodoloji (rekombinant alerjenler) ve bu spesifik bileşenlerin gıda alerjenitesindeki araştırılması, gıda alerjisi teşhisini geliştirmiştir ve ayrıca atopik dermatit ve ilişkili gıda alerjisi olan hastalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır (78,79). Henüz tam olarak doğrulanmamış olmasına rağmen, peptidler içindeki epitoplara IgE bağlanması için mikrodizi analizi ile haritalama prosedürleri, alerjik ve toleranslı hastaların ayırt edilmesinde umut verici sonuçlar vermiştir (80,81). Bununla birlikte, bu yöntemler hala araştırılmaktadır.

4.3. Atopi yama testi (APT)

Epikutan testler veya atopi yama testi de AD'li hastalarda gıda alerjisi tanısında geçerlilikleri açısından araştırılmıştır ve SPT'lerin veya spesifik IgE'nin şüpheli bir gıdayı tanımlayamadığı seçilmiş vakalarda ve ayrıca ilgili yiyeceği tanımlamak için çoklu besin alerjilerinde tercih edilebileceği görülmüştür (82,83). Mehl ve arkadaşları, iyi tasarlanmış bir çalışmada, orta ve ileri derece AD'li olan, pozitif OFC ye bağlı olarak anında reaksiyon öyküsü olmayan, 873 çocukta, SPT ve SPT'ye karşı özgül IgE antikorlarının seçilmiş gıdalara (inek sütü, tavuk yumurtası, buğday ve soya) karşı duyarlılık ve özgüllüğünü karşılaştırmışlardır (84). APT, gecikmiş ekzematöz reaksiyonlarda SPT ve özgül IgE'den daha fazla duyarlılık göstermiştir ve SPT ve spesifik IgE ile kombine edildiğinde öngörü ve duyarlılığı artırmıştır. Niggemann ve arkadaşları, taze gıdaların 1/10 dilüsyonlu salininin kullanılmasını önermişlerdir. Bu uygulama lezyonlar dışındaki bölgelere 48 saat süreyle uygulanmış, yamaların çıkarılmasından 20 dakika ve 24 saat sonra da yorumlanmıştır (85). Bununla birlikte, APT'nin tekrarlanabilirliği hala tartışmalıdır ve test edilen gıdaya göre değişmektedir (86). Ayrıca, APT'nin hala standartlaştırılması gerekmektedir ve yakın zamanda Avrupa Alerji ve Klinik İmmunoloji Akademisi rutin klinik uygulamada önermemektedir (82).

4.4. Tanı aracı olarak eliminasyon diyeti

Şüpheli bir gıda alerji çalışması sırasında pozitif olarak test edildiğinde, 2 ile 4 haftalık bir diagnostik eliminasyon diyeti klinik uygunluğun değerlendirilmesinde pratik bir yaklaşım olabilir. Bununla birlikte, başarılı bir eliminasyon diyeti tek başına güvenilir değildir, çünkü AD'in iyileşmesi diğer faktörlere bağlı olabilir veya özellikle büyük çocuklarda ve yetişkinlerde plasebo etkisini yansıtabilir. Orta ila şiddetli dermatitli hastalarda negatif bir alerji çalışması olması alışılmadık bir durum değildir. Seçilmiş hastalarda, gıda alımını ve semptomlarını bildiren bir günlük, sorumlu gıdaların tanımlanmasında yardımcı olabilir (63). Uzun süren, titiz seçilmemiş veya temel besin maddelerini içeren diyetler yayınlanmış bir derlemede gösterildiği gibi çocuklarda AD'i iyileştirmemiştir (87). Ek olarak, bu tür diyetler, ayırım yapılmaksızın ve açık bir endikasyon olmadan uygulanırsa, beslenme eksikliklerine neden olabilir (88).

4. 5. Oral gıda provokasyon testi “ALTIN STANDART”

Standartlaştırılmış OFC, FA'nın tanısı için “altın standart” olarak Kabul edilir. Eliminasyon diyetinin cilt semptomlarını iyileştirdiği hastalarda net bir tanıyı değerlendirmek için yapılmalıdır. OFC, acil durum ekipmanıyla, özellikle de suçlu gıda maddelerinin uzun süre önce ortadan kaldırılmasından sonra tıbbi gözetim altında yapılmalıdır (62). Çift kör plasebo kontrollü OFC, aktif AD'li hastalarda açık OFC'den daha iyi olmasına rağmen, her zaman en pratik yaklaşım olmayabilir (89) Açık bir OFC ile şüpheli sonuçlar elde edilmesi durumunda, çift kör kontrollü bir OFC'nin yapılması gerekebilir. Pratik olarak OFC standart protokollere göre yapılmalıdır (77). Antihistaminikler dahil olmak üzere sistemik ilaçlar öncesinde kesilmeli, topikal anti-enflamatuar ajanların kullanımı asgari seviyeye indirilmelidir. OFC'den önce ve sonra, fizik muayene yapılmalıdır. İdeal olarak, OFC'den en az 24 saat sonra ek bir muayene ve bir egzama şiddet skoru (SCORAD >10 puanlık bir fark anlamlı kabul edilir) testi kullanan değerlendirme uygun yorumlama için yararlı olabilir (66).

4.6. Diğer tanı yöntemleri

Bazofil aktivasyon analizi, antijen sitemülasyonu sonrası hücre yüzey markerlerinin (Örn CD63) up-regülasyonunu tespit etmek için flow sitometrisini kullanan bir invitro değerlendirmedir. Klinik ortamda geçerliliğini araştıran sadece birkaç çalışma bildirilmiştir (90,91). Gıda spesifik IgG ve IgG4, besin alerjisinin tanısında herhangi bir geçerliliği gösterilmemiştir ve ölçülmemelidir. Çünkü sağlıklı kişilerde olduğu gibi besin alerjisi hastalarında da pozitif olmaları muhtemeldir, kişinin maruz kaldığı gıdalara normal bağışıklık tepkilerini yansıtır (92,93).

5. AYRICI TANI

Atopik dermatitin morfolojik çeşitliliği ve klinik bulgularının çeşitliliği göz önüne alındığında, ayırıcı tanıda birçok durum yer alır (Tablo3). Enfeksiyöz, inflamatuvar ve neoplastik durumları da içeren birçok hastalık yer alır (94). Bebeklik döneminde görülen AD'nin akut, eksudatif lezyonları uyuz ve impetigo gibi enfeksiyöz durumlara benzeyebilir. AD olan hastalarda sıklıkla görülen *Molluscum contagiosum* karakteristik göbeklenme olmaksızın lezyonlarla birlikte AD'yi taklit edebilen lokal inflamatuvar bir yanıtla ortaya çıkabilir. Bebeklerde, seboreik dermatit yaygındır ve AD ile benzer bir dağılım gösterebilir veya eş zamanlı olarak ortaya çıkar ve teşhisi daha zor hale getirir. AD'yi taklit edebilen diğer inflamatuvar dermatozlar sedef hastalığı, dermatomiyozit, irritan dermatit ve alerjik kontakt dermatiti içerir. Çeşitli neoplastik durumlar ekzamatöz bir morfoloji ile ortaya çıkabilir. Primer kutanöz T hücreli bir lenfoma olan mikozis fungoides (MF), hem çocuklarda hem de erişkinlerde atopik dermatite benzeyebilir. Çocuklarda, çoğunlukla koyu renk pigmentli ciltte görülen MF'nin hipopigmente klinik varyantı pitriyazis albaya eşdeğer görülebilir. Yetişkinlerde, yama ve plak evresi klasik MF kalça, gövde ve ekstremitelerde ekzamatöz lekeler ve plaklar sunar. Bu durumun olasılığı, tedaviye direnç gösteren veya daha sonra ortaya çıkacak olan AD durumunda daima düşünülmelidir. MF'yi AD'den ayırmak için doku biyopsisi gerekli olsa da, bu tanıyı yapmak için seri biyopsiler sıklıkla gereklidir (95).

Buna ek olarak, klinisyenler 3 aylıktan küçük bebeklerde şiddetli AD olgularında Omen sendromu, selektif Ig A eksikliği, hiper Ig E sendromu ve Wiskott Aldrich sendromu gibi primer immün yetmezlik sendromlarını, bozulmuş bariyer fonksiyonu genetik bozukluğu Comel-Netherton sendromu ve biyotin eksikliği ve fenilketonüri gibi metabolik bozuklukları düşünmelidirler (96).

Tablo 3. Atopik dermatit ayırıcı tanısı

Diğer dermatitler	Seboreik dermatit
	Numuler dermatit
	Alerjik kontakt dermatit
	İrritan dermatit
	Dermatomiyozit
Enfeksiyonlar	Skabiyes
	Dermatofitoz
	HIV'le ilişkili dermatozlar
	HTLV-1 ilişkili infektif dermatit
	Kronik mukokutanöz kandidiyazis
	İmpetigo
	Konjenital sifiliz
	Molluscum contagiosum ilişkili dermatit
İmmün yetmezlikler	Hiper IgE sendromu
	Wiskott-Aldrich
	Omenn sendromu

6. AD TEDAVİSİ

Şekil 1. AD tedavisi



kullanımı ve cilt hidrasyonu ile cilt bariyer defekti ele alınarak optimal cilt bakımı içermelidir (97). AD genel olarak %70-84 oranında hafif bulgularla seyrederken, olguların yaklaşık %20'si ağır bir klinik tablo ile seyreder. Ağır AD tanısı ile takip edilen olguların %5'i de tüm tedavilere dirençlidir. Kliniğin şiddetini belirlemede güvenilir ve en yaygın kullanılan ölçek SCORAD indeksidir. SCORAD indeksinde, toplam skor <25 ise hafif; 25-50 ise orta; >50 ise ağır olarak sınıflandırılır (98). AD'li olguların yaklaşık %90'ında uygun tedavi seçimi ve tedaviye uyum ile AD belirtilerinde düzelme, hastalığın tekrarlama oranında ve komplikasyonlarda azalma sağlanabilir. AD tedavisinin temelini alerjen ve kimyasallardan korunma önlemleri, nemlendiriciler ve topikal tedaviler oluşturur.

Klasik tedavi yaklaşımları ile yanıt alınamayan AD'li hastalarda immünsüpresif tedaviler denenebilir. Oral kortikosteroidler, siklosporin, azatioprin, mikofenolat mofetil (MMF), metotreksat (MTX) tedaviye yanıtız AD tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardır (99,100).

6.1. Korunma

Atopik hastalıklar açısından yüksek riskli çocuklarda hastalık görülmeden aeroalerjen, hayvan epiteli ve gıda alerjenlerinden kaçınmak hastalığın gelişmesinden korumamaktadır (birincil korunma). Ancak, korunma önlemlerinin alınması durumunda gıda alerjenleri ile duyarlılığı gösterilmiş çocuklarda AD'in gelişiminde ve ağırlığında belirgin bir azalma olduğu bilinmektedir (ikincil korunma). Benzer şekilde, AD tanısı alan çocuklarda gıda ve özellikle ev tozu akarı gibi aero-alerjenler ile temasın azaltılması, AD'ye bağlı cilt lezyonlarının azalmasını ve tedaviye yanıtı arttırabilir (üçüncül korunma). Ancak, AD'in korunma önlemleri ve tedavi seçenekleri ile kesin olarak tedavi edilebilmesi günümüz koşullarında olası değildir.

6.2. Cildin temizliği, bakımı ve banyo

Cildin temizliği ve bakımı tedavinin temelini oluşturur. Özellikle enfekte olan cilt bakteriyel artıklardan ve kabuklardan nazikçe arındırılmalıdır. Cilt tahriş edici madde ve alerjen içermeyen vücut şampuanları veya antiseptikler kullanılarak yumuşak bir bez yardımı ile temizlenmelidir. Banyo suyuna çamaşır suyu (sodyum hipoklorit, NaClOH) eklenmesi ciltteki bakteriyel kolonileşmeyi ve dirençli kaşıntıyı azaltabileceği için her yıkanma esnasında önerilmektedir. Atopik dermatitli çocuklar, sağlıklı çocuklardan farklı olarak cilt koruyucu yağ tabakasını kaybetmeye eğilimlidir. Bu nedenle, AD'li çocuklar haftada en fazla iki veya üç kez yıkanmalıdır. Banyoda geçen süre ortalama beş dakika kadar olmalı, yıkanma işleminin son iki dakikasında epidermisten su kaybını önlemek için banyo yağları kullanılmalıdır. Banyo yağları küvetin içine konulan suya eklenerek uygulanır. Çocuk yavaşça sudan çıkarılırken vücuduna yağın yayılması amaçlanır. Sonrasında, çocuk yumuşak bir havlu ile nazikçe tamponlanarak kurulur (101).

6.3. Cildin nemlendirilmesi

Atopik dermatitin idame tedavisindeki en önemli yaklaşımlardan biri vücudun nemlendirilmesidir. Yaygın cilt kuruluğu AD'in önemli ölçütlerinden biridir. Cilt kuruluğu kaşıntıya, kaşıntı da epidermiste mikrofissür gelişimine ve sonrasında ciltte bakterilerin kolonileşmesine neden olur. Tüm bu nedenlerle, cildin nemlendirilmesi şarttır. Nemlendiriciler, atopik bireylerde cildin bariyer işlevini iyileştirir ve tahriş edici ilaçlara hassasiyetini azaltır (102). Hidrofobik nemlendiriciler (örn. %5 üre) en az günde iki kez, ideali banyodan hemen sonra vücut hafifçe kurulandıktan sonra uygulanmalıdır. Çünkü, banyo sonrasında uygulandıklarında nemlendiricilerin deriden emilimi daha iyidir. Bariyer görevi gören banyo yağları, emülsiyonlar ve misel solüsyonları da deriden su kaybını azaltarak nemlendirmede yarar sağlayabilirler, Nemlendirici krem ve merhemler özellikle kış aylarında bol miktarda kullanılmalıdır. Çocuklar haftada en az 200-250 g, erişkinler 500g nemlendirici kullanılmalıdır. İyi kalite nemlendiriciler, içerisinde temas ile ciltten emilebilen alerjen miktarı düşük olduğundan oldukça pahalıdır.

Nemlendirici kullanılmasında dikkat edilmesi gereken noktalar vardır. Örneğin, propilen glikolun iki yaşından küçük çocuklarda tahriş edici etkilerinden dolayı kullanılması uygun değildir. Diğer taraftan, bir kısım nemlendiriciler “yer fıstığı” veya “yulaf” içerdiği için gıda alerjen duyarlılığını arttırabilirler. Yine, özellikle atopi eğilimi olan iki yaşından küçük çocuklarda temas alerjisinin sık görülmesi nedeniyle protein yapısındaki alerjen ve haptene içeren ürünlerin kullanımına dikkat edilmelidir (103)

Atopik dermatitli hastalar, cilde akut alevlenme dönemlerinde topikal nemlendirici sürülmesini kaldıramayabilir. Bu hastalarda önce topikal anti-enflamatuar tedavi ile lezyonların baskılanması ve sonrasında nemlendiricilere başlanması önerilmelidir. Ayrıca, AD'li hastalarda anti-enflamatuar tedavi kullanılmadan tek başına nemlendirici kullanılması, mevcut bakteriyel ve viral enfeksiyonların yayılmasına neden olabileceği için bu konuda dikkatli olunmalıdır (104). Sonuçta, nemlendiriciler düzenli aralıklarla bol miktarda kullanıldığında cilt bariyerini iyileştirir ve cildin tahriş edici etkenlere duyarlılığını azaltır. Kısa süreli etkinliğe bakıldığında nemlendiriciler, çocuklarda hafif-orta dermatitte

3-6 hafta süre ile topikal steroid ihtiyacını azaltır (105). Uzun dönemde nemlendiricilere haftada 2 kez devam edildiğinde ise AD'nin alevlenme sıklığı belirgin olarak azalır (106).

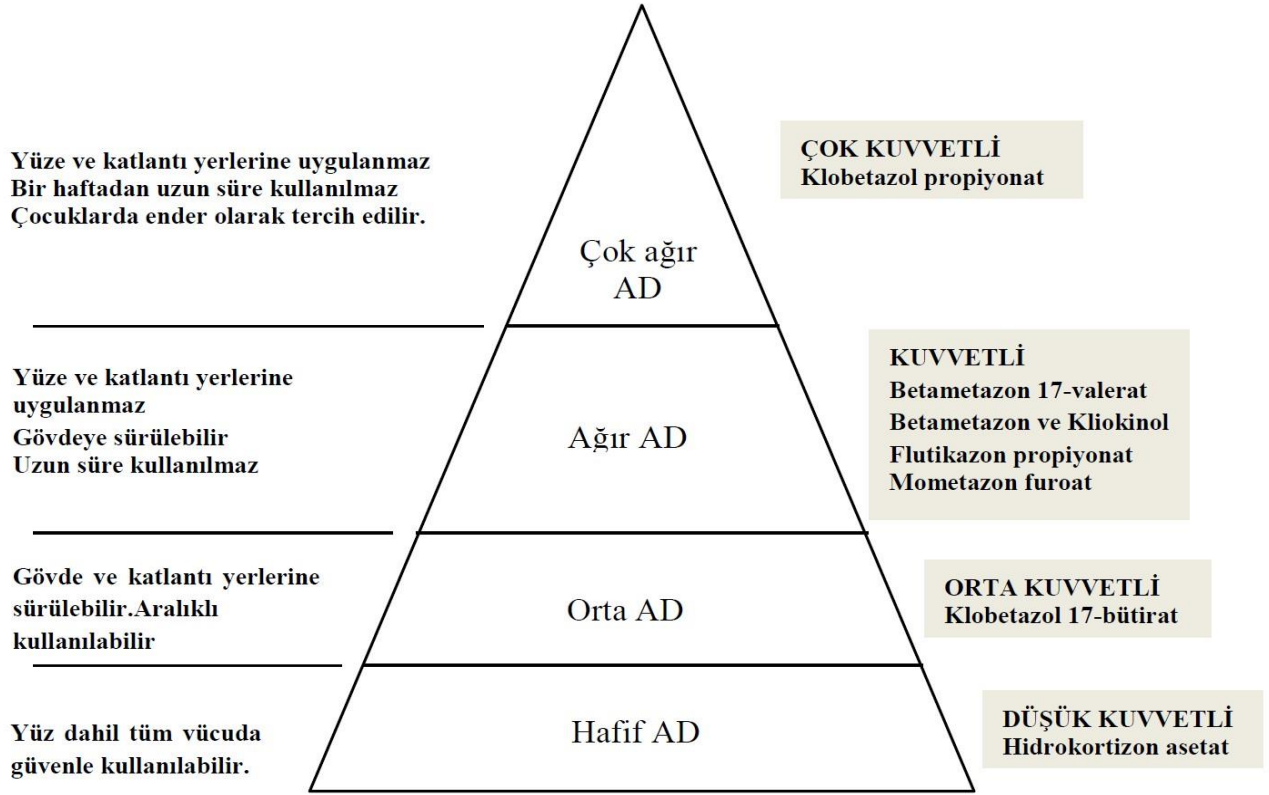
6.4. Topikal anti-enflamatuvar tedaviler

Topikal anti-enflamatuvar tedaviler başlıca topikal kortikosteroidleri (TKS) ve topikal kalsinörin inhibitörlerini (TKİ) içerir. Topikal tedavinin etkili olması için ilaçların gücünün hastalığın ağırlığına uygun olması ve yeterli miktarda, uygun doz aralığında ve doğru teknikle uygulanması gerekir. Uygulama sırasında emilimin artması için cildin nemli olması tercih edilir. Krem formundaki topikal anti-enflamatuvarlar kullanılacaksa 15 dk. önce, merhem (pomad) formundaki topikal anti-enflamatuvarlar kullanılacaksa da 15 dk. sonra cilde nemlendirici uygulanmalıdır (107,108).

Topikal anti-enflamatuvar tedavinin uygun dozda kullanılması için “parmak ucu ünitesi” kullanılır. Çapı 5 mm kadar olan tüplerde bulunan krem veya merhemler parmak ucundan ilk falanks çizgisine kadar konur ve iki avuç içi kadar cilt alanına yedirilir. Erişkinlerde bu alan tüm vücut alanının yaklaşık %2'sidir (107). Atopik dermatitin alevlenme döneminde topikal anti-enflamatuvar uygulama süresi günde bir kez olmalıdır. Eğer AD lezyonlarında sulanma varsa tedavinin ilk birkaç günü birden fazla doz uygulaması yapılmalıdır. Gözle görülen lezyonlar kayboluncaya kadar tedaviye bu şekilde devam edilir ve idame tedavisi olarak “proaktif tedavi”ye geçilir. Proaktif tedavi daha önce yoğun bir şekilde tedavi edilmiş cilde uzun dönemde topikal anti-enflamatuvar tedavi uygulamasını içerir. Bu tedavide, gücü (potensi) düşük topikal anti-enflamatuvar ilaçlar, haftada iki gün ve günde bir kez uygulanır (109). Atopik dermatit tedavisindeki basamak yaklaşımı Şekil 1'de özetlenmiştir (108). Topikal glukokortikoidler, AD alevlenmelerinde ve idamesinde ilk tercih edilen ilaçlardır. Gücüne göre 4 gruba ayrılır. Grup III (güçlü) ve grup IV (en güçlü) akut alevlenme dönemlerinde ve AD tedavisinde günde bir kez olacak şekilde uygulanmalıdır. Alevlenme dönemlerinde tedaviye erken başlanırsa hastalık daha erken kontrol altına alınır. Alevlenme döneminden sonra “doz azaltılır” ve sonrasında “proaktif tedaviye” geçilir. Grup I (hafif) ve grup II (orta) proaktif dönemde ve hafif AD tedavisinde tercih edilir. Şekil 2'de topikal kortikosteroidlerin güçleri özetlenmiştir.

Topikal anti-enflamatuvar tedaviye yanıtın değerlendirilmesi kaşıntıya göre olmalıdır. Kaşıntı geçmeden klinik düzelmeden söz edilemez ve doz azaltılamaz. Tedavide doz azaltma iki şekilde yapılır ya ilacın sınıfı düşürülür ve tedaviye her gün devam edilir veya ilaç değiştirilmez fakat gün atlanarak uygulanır (aralıklı rejim). Doz azaltmadan sonra proaktif tedaviye geçilir.

Hafif AD’te aylık kullanılması gereken TKS miktarı süt çocukları için 15 g, çocuklarda 30g ve ergen/erişkinlerde 60-90g’dır. Topikal kortikosteroid kullanımında sistemik kortikosteroidlerde olduğu gibi sistemik yan etkilere ve cilt atrofisine dikkat edilmelidir (110).



Şekil 2. Topikal kortikosteroidlerin kuvveti ve basamak tedavisindeki yeri

6.4.1. Topikal kalsinörin inhibitörü

İlaçlar henüz klinik çalışma olmaması nedeni ile 2 yaşın altındaki çocuklar için ruhsatlı değildir. Topikal kalsinörin inhibitörleri (TKİ) takrolimus merhem (%0,1 ve %0,03) ve pimekrolimus krem (%1)'dir. Takrolimus merheminin etkinliği grup II TKS kadar iken, pimekrolimus kremin etkinliği her ikisinden de düşüktür. Topikal kalsinörin inhibitörleri, akut alevlenme tedavisinden daha çok TKS yan etkilerinin azaltılması amacıyla proaktif tedavi için tercih edilirler. Uzun dönemde, AD'nin alevlenme sıklığını azalttıkları ve tedavi maliyetini düşürdükleri gösterilmiştir (108, 111).

TKS'lerden farklı olarak, topikal kalsinörün inhibitörleri cilt atrofisi yapmaz. Bu nedenle, periorbital, genital, aksillar ve inguinal bölgeye rahatlıkla uygulanabilir (112). Uygulama sırasında ilk 5 dk.'da bölgesel yanma ve batma hissi görülebilir ancak genellikle şikayetler bir hafta içerisinde kaybolur (111). Fakat, son yıllarda TKİ'nin olası yan etkileri ile ilgili birçok soru gündeme gelmiştir. Bunlardan en önemlisi sistemik kalsinörün inhibitörleri gibi kanser gelişimine zemin hazırlama ve fotokarsinojen etkileridir. Bu konuda yapılan en uzun süreli takip 6 yıldır ve herhangi bir karsinojen (özellikle lenfoma) etkisinin olduğu gösterilememiştir (113). Topikal tedavilerin diğer olası riski de dermatitis herpetiformis veya dermatitis molluscatum gibi viral infeksiyon yayılımını hızlandırmasıdır (114,115). Bu konu güncelliğini korumakla birlikte henüz net bir fikir birliği oluşmamıştır.

6.4.2. Islak pansuman

Ciltte akut enflamasyon, çatlaklar ve sulanma varsa, atopik dermatitli çocuklarda topikal krem ve merhemler yanma ve batma hissi nedeniyle etkili kullanılamaz. Bu hastalara topikal tedavi öncesinde ıslak pansuman yapılmalıdır. Islak pansumanın amacı cildin nemlendirilmesi ve topikal tedavilerin ciltten emiliminin artırılmasıdır. Ağır ve/veya tedaviye dirençli AD'li hastaların alevlenme dönemlerinde, sulandırılmış kortikosteroidler ile birlikte ıslak pansuman kullanılması en fazla 14 güne kadar önerilmektedir. Bu tedavinin uzun süreli kullanımında kortikosteroidlere bağlı sistemik yan etkiler görülmüştür fakat, bunlar birkaç olgu sunumu düzeyindedir (116).

6.4.3. Anti-pirüritik ilaçlar

Kaşıntı, orta-ağır AD'te uyku düzeninde bozulmaya neden olur ve hastaların yaşam kalitesini düşürür. Kaşıntı, AD'te görülen en önemli belirtilerden biridir. Antipirüritik tedavi bu hastalarda belirtilerin ve hastalığın psikosomatik yükünün azaltılması için çok önemlidir. Günümüze kadar yararı kesin olarak gösterilebilmiş bir tedavi seçeneği yoktur. Etkinliği gösterilmiş olan ilaçlar ilk sırada TKİ (117), ikinci olarak da TKS'dir (118). Alevlenmeleri tetikleyici faktörlerden uzak durmak ve nemlendirici kullanmak da bir yere kadar etkilidir. Üre, mentol, polidocanol ve kapsaisin içeren losyonlar, yağlı-nemli örtüler, siyah çay ile

pansuman, ılık duş kısa süreli olarak kaşıntıyı azaltabilir. Ultraviyole ışınlar, siklosporin, akapunktur, topikal anestezipler kısmen yarar sağlayabilir. Lökotrien reseptör antagonistleri ve selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin ise (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) etkinliğini gösteren bir kanıt yoktur (119).

Birinci kuşak antihistaminikler, gerek yararlarının yeteri kadar olmaması gerekse sedasyon yapıcı etkileri nedeni ile kaşıntı tedavisinde önerilmemektedir. Yeni kuşak antihistaminiklerden olan loratadin, desloratadin ve setirizinin, enflamasyonun azaltılmasında etkili olabileceği ve hastaların yaşam kalitesini arttırabileceği düşünölmektedir (120). Yeni tedavilerin geliştirebilmesi için çalışmalar tüm hızıyla devam etmektedir. Örneğin, kannabinoid reseptör antagonistlerinden N-palmitoilethanolaminin kaşıntıyı %60 oranında azalttığı (121), kapsaisinın kutanöz sinirlerde nöropeptid birikimini engelleyerek kaşıntı tedavisinde etkili olabileceği belirtilmiştir (122).

6.4.4. Antibiyotikler

Ağır AD'te ciltte bakteriyel kolonileşmeye ve cilt enfeksiyonlarına yatkınlık fazladır. Antimikrobiyal tedavi olarak TKS ve TKİ en etkili tedavilerdir. Topikal antienflamatuar tedavilere ek olarak kullanılan ultraviyole ışınları, triklosan, klorheksidin, kristal viyole %0,3, antiseptikler ve sistemik antibiyotikler diğer tedavilerdir (123). Ciltte *S. aureus* kolonileşmesinin tedavisinde antibakteriyel şampuan ve sabunlar ile topikal antibiyotik ve antiseptikler etkisizdir (124). *Staphylococcus aureus* kolonileşmesini antibiyotiklerden ziyade TKS veya TKİ'ler azaltır. Diğer taraftan, topikal antibiyotikler devamlı kullanıldığında sistemik antibiyotiklerde olduğu gibi topikal antibiyotiklere de direnç gelişebileceği için yalnızca sınırlı enfekte cilt lezyonlarında kullanılmalıdır (125). Aksilla, inguinal bölge, perine gibi deri katlantı yerlerindeki yoğun eritem Streptokoklara bağlı ikincil enfeksiyonları düşöndürür. İmpetigöz döküntüler, apse ve selülitte gerek Streptokoklar gerekse *S.aureus* etkendir. Gözle görölür yaygın veya derin cilt enfeksiyonlarında veya sistemik bulguların eşlik ettiği cilt lezyonlarında oral veya sistemik antibiyotik tedavisi kullanılmalıdır (120).

Atopik dermatitli hastalarda *M.symphodialis* enfeksiyonuna bağlı “baş-boyun dermatiti” gelişebilir. Bu enfeksiyonlarda antimikotik tedavi olarak sistemik ketakonazol ve topikal siklopiroksolamin ile genellikle 4 hafta içinde düzelme grlr. Ketakonazol yerine flukonazol veya itrakonazol da tercih edilebilir (126).

6.4.5. Ultraviyole ışın tedavisi

Orta-ağır AD’li hastaların şikayetleri yaz aylarında azalırken, hafif-orta dermatitli hastaların semptomları %74,4 oranında düzeler. Ultraviyole ışınlar özellikle de UVA1 nöropeptid ve nrotropinlerin salınımında azalma, enflamatuvar hücrelerde apoptoz, Langerhans hücreleri ve dendritik hücrelerin göçünde azalmayı sağlar. Aynı zamanda, UV ışınlarının Vitamin D sentezini arttırarak cilt bariyerini kuvvetlendirdiği ve *S.aureus* kolonileşmesini azalttığı dşnlmektedir. Dar bantlı UVB geniş bantlı UVB’ye göre daha iyi tedavi yanıtı göstermektedir. Ağır klinik durumlarda da yüksek doz UVA1 tercih edilmelidir (127). Ultraviyole ışın tedavisi 12 yaş altındaki çocuklarda, akut alevlenme döneminde (UVA1 hariç) ve güneş ışığı ile kliniği kötüleşen olgularda uygulanmamalıdır. Diğer taraftan, 6-12 hafta süresince haftada 3-5 seans uygulanması gerektiği için de oldukça pahalı bir tedavi şeklidir. Her seans öncesinde kesinlikle nemlendirici ve TKS deriye uygulanmalıdır. Topikal kalsinörin inhibitörlerinin ultraviyole ışın tedavisi alan hastalarda cilt kanserine yatkınlık yapma riski olması nedeni ile kullanılmaları kontrendikedir (108).

7. PUVA

Psoralenler (fotosensitizasyonu arttıran ilaçlar) ve UVA ışınlarının birlikte kullanıldığı tedavi şekli PUVA olarak bilinir. PUVA ağır AD tedavisinde bakteriyel kolonizasyonu ve topikal steroid gereksinimini azaltarak etkili olabilir. Tüm UV tedavilerinin cilt kanseri gelişimine yatkınlık yaratması nedeni ile tedavi deneyimli bir ekip tarafından düzenlenmeli ve her hastada kr-zarar hesabı yapılmalıdır (103).

8. İMMUNSÜPRESİF TEDAVİLER

Klasik tedavi yaklaşımları ile yanıt alınamayan AD'li hastalarda immunosupresif tedaviler denenebilir. Oral kortikosteroidler, siklosporin, azatioprin, mikofenolat mofetil (MMF), metotreksat (MTX), IFN- γ ve aliretinoin tedaviye yanıtızsız AD tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardır (108, 128).

Oral kortikosteroidlerin AD tedavisinde kısa süreli kullanılması oldukça etkili bir tedavi yaklaşımıdır. Ergenlerde ve erişkin hastalarda akut AD alevlenmelerinde sistemik yan etkileri nedeniyle en fazla 1 hafta süre ile kullanılmaları önerilmektedir (103). Siklosporin A, ağır AD'li çocuklarda sistemik glukokortikoidler kadar etkilidir. Eritem yoğunluğunda ve tutulan vücut yüzey alanında azalma sağlar, TKS gereksinimini azaltır ve uyku düzeninde iyileşmeye neden olur. Tedavinin süresi ilacın etkinliğine göre bireysel olarak ayarlanmalıdır. Siklosporin kullanımında etkili en düşük dozda uzun süreli (en fazla iki yıl) tedavi önerilir. Kan basıncı ve böbrek işlevi açısından hastalar yakından takip edilmelidir. Siklosporin A kullanımının en sınırlayıcı özelliği ilaç kesildikten kısa bir süre sonra (ortalama 8 hafta) hastalığın yeniden başlamasıdır (103).

Azatioprinin çocuklarda kullanıldığını gösteren sadece iki çalışma vardır. Bu çalışmaların her ikisi de geriye dönük hasta taraması şeklinde yapılmıştır ve kontrol grubu içermemektedir. Her iki çalışmada da azatioprinin etkili olduğu gösterilmiştir (129, 130). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda ilacın kaşıntı, uyku düzensizliği ve yorgunluğu azalttığı gösterilmiştir. Genellikle siklosporinin kullanılmadığı olgularda tercih edilebilir. Tedavi başlamadan önce tiopürin metil transferaz (TPMT) aktivitesine bakılmalı, düşük bulunan hastalara azatioprin başlanmamalıdır. Tedavi başlanan hastalar ise lökosit sayısı ve karaciğer işlevleri açısından yakından takip edilmelidir (108, 128). Mikofenolat mofetil (MMF) daha çok sistemik lupus eritematosus (SLE) ve doku nakli reddinin engellenmesinde kullanılır. Atopik dermatit tedavisindeki yeri ile ilgili olarak kontrolsüz az sayıda çalışma ile olgu sunumlarında etkili olduğu gösterilmiştir. En sık yan etkileri gastrointestinal yan etkiler, lökopeni ve trombositopenidir (103).

Metotreksat (MTX) AD tedavisinde kullanılabilen bir diğerk immunosupresif ilaçtır. Erişkinlerde yapılan açık ve kontrolsüz çalışmalarda etkili olabileceği gösterilmiştir. Çocuklarda AD tedavisinde kullanılabilceğini gösteren bir veri bulunmamaktadır (103).

9. ALERJEN İMMUNOTERAPİ

Orta-ağır AD tedavisinde umut vaad eden yaklaşımlardan biri de alerjenlerle yapılan aşı tedavisidir. Bugüne kadar elimizdeki kısıtlı veriler nedeniyle, subkutan immunoterapi (subcutaneous immunotherapy, SCIT) ve sublingual immunoterapinin (sublingual immunotherapy, SLIT) AD'teki etkinliği tartışmalıdır (128). Atopik dermatitli çocuklarda SCIT ile dermatit bulgularının düzeldiği, bu düzelmeyin 8 hafta kadar kısa bir sürede gerçekleştiği ve bir yıl kadar da iyilik halinin devam ettiğii gösterilmiştir (131). Literatürdeki olumlu sonuçların aksine, SCIT'in etkisiz olduğunu belirten çalışmalar da vardır. Bunlardan Glover ve ark. (132) yaptıkları çift kör kontrollü çalışmada AD'i olan çocuklara 8 ay ev akarı ile SCIT uygulamış ama çalışmanın sonunda yararını gösterememişlerdir.

Sublingual immunoterapinin AD tedavisindeki yerine bakıldığında bu konuda henüz geniş serili ve uzun dönemli takip içeren bir çalışma bulunmamaktadır. Mastrandrea ve ark. kontrol grubunun olmadığı bir çalışmada 35 kişiye SLIT uygulamış, sonrasındaki ikinci yılda %72 oranında remisyona gözlemiştir (132). Bu sonuçlara karşılık, Pajno ve ark. yaptıkları kontrollü çalışmada, ev akarı ile SLIT uygulaması sonrasında hafif-orta AD'li çocuklarda klinik düzelmeyi görmüş, ancak ağır AD bulgularında düzelmeyi saptamamışlardır (133). Galli ve ark. da 60 çocuğa 3 yıl boyunca ev akarına karşı SLIT uygulamış ve AD semptomları üzerine yararını gösterememişlerdir (134). Sonuçta, alerjen ile yapılan aşı tedavisi ile ilgili çalışma sonuçları iyi değerlendirilmelidir. Bugünkü veriler ile gerek SCIT gerekse SLIT'in AD alevlenmesine yol açmadığı ve alerjik rinit/astım nedeniyle aşı tedavisi alan hastalarda AD belirtilerinin kötüleşmediği söylenebilir. Alerjen ile yapılan aşı tedavisinin çoğu hastada yan etkilere neden olmadığı ve güvenli olduğu düşünülebilir ancak, kesin bir sonuç çıkarabilmek bugünkü veriler ile mümkün gözükmemektedir. Kılavuzlar, yalnızca spesifik alerjenler ile duyarlılığı yüksek olan AD'li olgularda bu tedavinin denenebileceğini belirtmektedir. Ayrıca, alerjen immunoterapisinin

yeni alerjen duyarlılıkların gelişimini engellediği eskiden beri bilinmektedir. Bu nedenle AD' i olan hastalara erken dönemde immunoterapi başlanması belki de atopik yürüyüşü engelleyebilir. Bu düşünce ile bu konudaki çalışmalar tüm hızıyla devam etmektedir (103).

10. VİTAMİN VE ESER ELEMENTLER

Vitaminlerin AD tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Selenyum, çinko ve piridoksinin (B6) etkisiz olduğu gösterilmiştir. Vitamin E'nin yararlı olabileceği (çalışmada istatistiksel veri yok) düşünülmektedir. Vitamin E ve B2 kombinasyonunun tek başına kullanımından daha etkili olabileceği, vitamin D'nin de yararlı olduğu (çalışma sonucu istatistiksel olarak anlamlı değil) bildirilmektedir. Ancak, henüz hiçbir vitaminin AD tedavisinde etkili olduğunu gösteren kanıt düzeyinde veri bulunmamaktadır (103).

11. AD VE BESİN ALLERJİSİ BİRLİKTELİĞİNDE TEDAVİ

AD'nin uygun cilt bakımı, potansiyel tetikleyicileri değerlendirirken hastaları yönetmenin önemli bir bileşenidir (135,136). Tahriş edici ve çevresel tetikleyiciler mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Mikrobiyal cilt kolonizasyonu ve özellikle *Staphylococcus aureus* enfeksiyonu ele alınmalıdır. Şüphelenilirse, özellikle büyük çocuklarda ve yetişkinlerde aeroallerjenlere (ev tozu akarları, hayvan kepeği, polen) karşı alerji testi yapılmalı, bunu pozitif sonuçlarda hastalarda kaçınma önlemleri almalıdır (137). Gıda ile tetiklendiği doğrulanan AD, alevlendirilmiş gıdaların eliminasyon diyeti ile iyileşme yoluna gidecektir. Bu hastalarda sıkı bir diyetin göstergesi hala aktif olarak tartışılmaktadır ve süresi iyi tanımlanmamıştır. Ayrıca, bir gıda eliminasyonundan sonra, hastaların kazara maruz kalma üzerine potansiyel olarak şiddetli IgE aracılı reaksiyonlar geliştirerek reaktiflik modellerini değiştirebileceği bildirilmiştir (138). Bundan kaçınmak için, bu yaklaşımın bilimsel kanıtları eksik olmasına rağmen, AD'nin yeterli tedavisi ile birlikte tolere edilen miktarda gıda maddelerinin sürekli olarak alınması önerilmiştir. Bu nedenle, eliminasyon diyetinin potansiyel faydaları (azalan AD şiddeti ve iyileştirilmiş yaşam kalitesi) ve potansiyel

dezavantajları (gıda kaçınma ihtiyacın nedeniyle yaşam kalitesinin düşmesi ve bir yiyeceğe anafilaktik reaksiyon riski) aile ile değerlendirilmesi ve tartışılması gerekmektedir.

12. TAKİP VE PROGNOZ

AD'li çocukların yaklaşık üçte biri, neden olan gıdaya bağlı olarak, tanıdan 1 ila 3 yıl sonra gıda aşırı duyarlılıklarını kaybolmaktadır (139). İnek sütü, tavuk yumurtası, buğday ya da soya alerjisi çoğu hastada bu tolerans gelişimi kısa sürelidir (140, 141). Düzenli takip gerekir. Gıda spesifik IgE seviyeleri, çocuğun besin alerjisini aşma olasılığını belirlemede yardımcıdır, ancak toleransı değerlendirmek için OFC'ye ihtiyaç duyulmaktadır (142).

Yer fıstığı, fındık, balık ve kabuklu deniz hayvanlarına alerjisi olan hastaların, zamanla klinik tepkilerini kaybetme olasılığı daha düşüktür (143, 144). Bu hastalar daha az tekrarlı değerlendirme gerektirir. SPT'ler FA hastalarının takibinde yardımcı değildir, çünkü çocuk alerjiden kurtulduktan birkaç yıl sonra pozitif kalabilirler. Bununla birlikte, düzgün bir şekilde yapılan negatif testler, daha önce tartışıldığı gibi yüksek bir tahmin değerine sahiptir.

13. GEREÇ VE YÖNTEM

13.1 Çalışma grubu

Araştırma, KOU Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Polikliniği'nde 2011-2017 yılları arasında 3-16 yaş aralığındaki Hanifin-Rajka kriterine göre atopik dermatit tanısı alan hastaların dosya dökümlerindeki anamnez ve muayene bilgileri taranarak retrospektif dökümanları çıkartılmak koşuluyla yürütülmüştür. Araştırmacı tarafından dosyalardan hastanın yaşı, cinsiyeti, başvuru yapılan yaş, şikayetlerin başlangıç yaşı, aile öyküsü, astım varlığı, alerjik rinit varlığı, SCORAD indeksi, total IgE düzeyleri, eozinofil sayısı, prik test ve kan spesifik IgE pozitiflikleri kaydedildi.

Çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır.

13.2. Total Ig E düzeyleri ölçümü

Cobas C 411 Cihazı ile Elektrokemiluminesans / Sandviç Yöntemiyle yapıldı. Spesifik proteinlerin klonlanmasını ve saflaştırılmasını sağlayan yeni metodoloji (recombinant alerjenler) kullanıldı.

13.3. Eozinofil sayı ölçümü

Kounter ile belirlendi (Pharmacia, Kalamazoo, MI). Çocukların tam kan sayımından kounter ile elde edilen eozinofil sayısı ve yüzdesi kaydedildi. $300/\text{mm}^3$ altındakiler normal, $300/\text{mm}^3$ üzerindeki düzeyler ise yüksek kabul edildi.

13.4. Spesifik IgE ölçümü

Besin paneli (FX5 CAP; Phadia), inek sütü (f2), yumurta beyazı (f1), fıstık, fındık spesifik Ig E (CAP;Phadia) yöntemi ile ölçüldü ve 0.35 kIU/ml den yüksek değerler pozitif kabul edildi.

13.5. Alerji prik testin uygulanması

Prick testler antihistaminlerin en az bir hafta boyunca kullanılmadığı, astım veya egzema alevlenmesinin olmadığı bir dönemde, her iki ön kol volar yüzeye veya sırt bölgesine lezyonsuz ve topikal steroid tedavisi uygulanmayan alanlara yapıldı. Epidermal cilt testi yapılabilen çocuklara 16 aero-allerjen ve 8 besin alerjeninden (süt, kazein, yumurta sarısı, yumurta beyazı, buğday, fıstık, fındık, balık) oluşan 38 alerjenle epidermal cilt testi yapıldı. Pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı. SPT'ler yapıldıktan 15 dakika sonra değerlendirildi. Hastalar prik test sonrası olası alerjik reaksiyonlar açısından 30 dakika gözlem altında tutuldu. Negatif kontrole göre 3 mm'den daha büyük endürasyonlar pozitif olarak değerlendirildi. Cilt testlerinin en az bir tanesi pozitif olan çocuklar atopik kabul edildi. ALK prik test solüsyonları kullanıldı.

Kan testlerinden veya deri prik testlerinden en az bir tanesi pozitif olan çocuklar atopik kabul edildi.

13.6. SCORAD indeksi

SCORAD değerlendirmesinde nesnel (A ve B verileri) ve öznel (C verileri) veriler birlikte değerlendirilir ve bir hesaplama yöntemi kullanılır (Tablo 4) (Ek 1).

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.

B. Doktor tarafından değerlendirilen nesnel bulgular sırasıyla

1. Eritem,
2. Ödem/Papulasyon
3. Sulanma/Kabuklanma
4. Ekskoriyasyon
5. Likenifikasyon
6. Kuruluktur

Her bir belirteç 0-3 arasında (0=yok; 1=hafif; 2=orta; 3= ağır) derecelendirilir. Değerlendirme yapılırken en kötü cilt lezyonlarından ziyade ortalama ağırlıktaki lezyonlar seçilmelidir. Aynı alan 2 veya daha fazla kez değerlendirilmeye alınabilir.

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

Sonuçta tüm sayısal veri $A/5+7B/2+C$ ile hesaplanır. Skor <25 ise AD hafif; $25 < \text{ve} <50$ ise orta; >50 ise ağırdır (98). SCORAD indeks değerlendirme formu Ek-1’de gösterilmiştir.

Tablo 4. SCORAD ait egzema derecelendirmesi

Egzema derecesi	Hafif	Orta	Ağır
SCORAD indeksi	<25	25-50	> 50

13.7. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) Windows 21.0 programı kullanıldı. Analizlerde Ki-Kare (*Chi-square*) testi ve Fisher Exact Ki-Kare testi kullanıldı. $P \leq 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U-test ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

Sürekli veriler arasındaki korelasyon Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. Sonuçlar %95’lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Grafiklerin yapımında Microsoft Office Excel 2 kullanıldı.

14. BULGULAR

Çalışmamızda polikliniğimize başvuran atopik dermatit tanısı alan, başvuru yaşı 3 yaş ve üzerindeki hastaların; AD başlangıç yaşı, cinsiyeti, labaratuvar bulguları, SCORAD indeksi, hastalığa eşlik eden atopi durumları ve aile öyküleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 2011- 2017 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji polikliniğine başvuran atopik dermatit tanısı alan toplam 120 hasta değerlendirildi. Çalışmamızdaki atopik dermatit tanılı 120 hastanın 56'sını (%46,7) kız hastalar, 64'ünü (%53,3) erkek hastalar oluşturmaktaydı (Tablo5).

Tablo 5. Olguların cinsiyete göre dağılımı

Özellik	Sayı	Yüzde
Cinsiyet	Kız	56 46,7
	Erkek	64 53,3

14.1. Atopik dermatitli hastaların başvuru yaşları ve semptom başlama yaşı

Atopik dermatit tanısı ile çalışmaya aldığımız hastaların en küçüğü 36 aylık, en büyüğü 204 aylıktı. Hastaların atopik dermatit tanısı alma yaşı olarak değerlendirildiğinde en küçüğü 1 aylık, en büyüğü 198 aylık iken tanı aldığı görüldü (Tablo 6).

Tablo 6. Atopik dermatitli hastaların başvuru yaşları ve semptom başlama yaşı

Özellik	Ort. ± SS	Minimum	Maksimum
Polikliniğe başvuru yaşı ay olarak	78,90±41.80	36	204
Semptom başlangıç yaşı ay olarak	47,23±46,106	1	248

14.2. Atopik dermatitli hastaların aile öyküsü

AD'li hastaların ailedeki atopik hastalık öyküsü sorgulandığında, 120 hastanın 61'inde (%50,8) aile öyküsü pozitif, bunların 21'inde (%17,5) ailede atopik dermatit varlığı pozitif saptandı (Tablo7).

Tablo 7. Atopik dermatitli hastaların aile öyküsü

AİLE ÖYKÜSÜ		Sayı (n)	Yüzde (%)
Veri	Negatif	59	49,2
	Ailede atopi	40	33,3
	Ailede atopik dermatit	21	17,5
	Toplam	120	100,0

14.3. Atopik dermatite eşlik eden bulgular

Eşlik eden semptomlara bakıldığında tüm vakalarda en sık 55 vaka ile (%45,8) astım, ikinci sıklıkta 44 vaka (%36,7) ile rinit, sonra sırası ile konjonktivit 10 (%8,3), kolit 1 (%0,8), anjiödem 2 (%1,7), 1'inde (%0,8) kusma, 1'inde (%0,8) kanlı kaka saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. Atopik dermatite eşlik eden bulgular

Eşlik eden bulgular	Sayı	Yüzde
Astım	55	45,8
Allerjik rinit	44	36,7
Alerjik konjonktivit	10	8,3
Kolit	1	0,8
Anjiödem	2	1,7
Besin anafilaksisi	0	0
Kusma	1	0,8
Kanlı kaka	1	0,8
Total	120	100,0

14.4. Eozinofil sayı ve yüzdesi

AD'li 120 hastada retrospektif olarak eozinofil sayı ve yüzdeleri tarandı, 63'ünde (%52,5) negatif, 57'sinde (%47,5) pozitif bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. Eozinofil sayı ve yüzdesi

Eozinofil sayısı		Sayı (n)	Yüzde (%)
Veri	negatif <%4	63	52,5
	pozitif >%4 ve veya >300	57	47,5
	Total	120	100,0

14.5. Total IgE sayı ve yüzdesi

Aynı hastalarda retrospektif olarak Total IgE sayıları tarandı, 75'inde (%62,5) pozitif (>100), 45'inde (%37,5) negatif (<100) saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. Total IgE sayı ve yüzdesi

Total IgE		Sayı (n)	Yüzde (%)
Veri	Negatif <100 IU/ml	45	37,5
	Pozitif >100 IU/ml	75	62,5
	Total	120	100,0

14.6. SCORAD endeksi

AD tanısı alan 120 hastanın AD şiddetleri SCORAD endeksi sınıflamasına göre 113 (%94,2) hastanın hafif-orta; 7 (%5,8) hastanın ağır olarak saptandı (Tablo11).

Tablo 11. SCORAD endeksi

SCORAD ENDEKSİ		Sayı (n)	Yüzde (%)
Veri	Hafif orta	113	94,2
	Ağır	7	5,8
	Total	120	100,0

14.7. İnhalen allerjen prik test pozitifliği

AD tanılı 120 vaka içerisinde 37 sine inhalen allerjen prik test yapılmış ve 22'si (%59,5) negatif bulunmuştur. Pozitif bulunanlar içerisinde ise en buyk oran 7 vaka (%18,9) ile ev tozu akarı alerjisidir (Tablo 12).

Tablo 12. İnhalen allerjen prik test pozitifliği

İnhalen allerjen prik test	Sayı (n)	Yüzde(%)
Negatif	22	59,5
Ev tozu akarı	7	18,9
Ot poleni	1	2,7
Ev tozu akarı + ot poleni	2	5,4
Hayvan tüyü (Kedi ve/veya köpek) epiteli	1	2,7
Ev tozu akarı + kf mantarı	1	2,7
Ot poleni + kf mantarı	1	2,7
Ev tozu akarı + ot poleni +kf mantarı+ hayvan tüyü epiteli	1	2,7
Ev tozu akarı + ot poleni + hayvan tüyü epiteli	1	2,7
Test yapılan vaka	37	100,0

14.8. Gıda prik test pozitiflik oranı

120 vakanın 57'sine (%47,5) gıda prik test yapıldı. Bu hastaların 22'si (%38,6) kız; 35'i (%61,4) erkekti. Bu vakaların 6'sında (%10,5) gıda prik test pozitif; 51'inde (%89,5) negatif bulundu (Tablo 13).

Tablo 13. Gıda prik test pozitiflik oranı

Gıda Prik test yapılan	Sayı (n)	Yüzde(%)
Pozitif	6	10,5
Negatif	51	89,5
Toplam	57	100
Gıda Prik test yapılmayan Toplam	63	100

14.9. Gıda prik pozitif vakaların detaylı incelemesi

Gıda prik test pozitifliği saptanan 6 vaka tekrar detaylı incelendi. Yumurta duyarlılığı olan üç AD olgusunda ve süt ve yumurta duyarlılığı olan bir AD olgusunda besin ile ilişkili atopik dermatit alevlenmesinin olmadığı saptandı. Fındık ve fıstık prik test pozitif saptanan 2 vakada ise besin ile ilişkili atopik dermatit alevlenmesinin olduğu saptandı. Gıda prik test pozitifliği olan olguların beşinde (%83,3) ek rinit ve/veya astım birlikteliği olduğu tespit edildi (Tablo 14).

Tablo14. Gıda prik pozitif vakaların gıda ile ilişkili AD ve diğer alerjik hastalık birlikteliği

Olgular	PrikTest Pozitiflik Saptanan Gıda	Yakınması	Gıda ile ilişkili AD varlığı	Eklenen Alerjik Hastalıklar
1	Yumurta beyazı	Döküntü, kaşıntı	Yok	Alerjik semptom yok
2	Yumurta beyazı ve inek sütü	Kaşıntı, kızarıklık	Yok	Rinit, Astım
3	Yumurta beyazı	Kaşıntı, öksürük	Yok	Rinit
4	Yumurta beyazı	Kaşıntı, kızarıklık	Yok	Astım, Rinit
5	Fıstık	Döküntü, kaşıntı	Fıstık ile kaşıntı	Astım, Rinit
6	Fındık	Kaşıntı	Fındık ile kaşıntı	Rinit

14.10. Gıda prik test yapılan olguların genel özellikleri ve eşlik eden alerjik bulguları

Gıda prik test pozitif bulunan 6 vakada total IgE sayısı 5'inde (%83,3) pozitif iken, prik test negatif olan 51 vakada ise total IgE sayısı 33'ünde (%64,7) pozitif bulundu. Gıda prik test pozitif ve negatif guruplar arasında total IgE sayısı her iki gurupta da artmış bulunsada iki gurup arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Gıda prik test pozitif bulunan 6 vakada total eozinofil sayısı 5'inde (%83,3) pozitif, 1'inde (%16,7) negatif bulundu. Gıda prik test negatif bulunan 51 vakada total eozinofil sayısı 25'inde (%49,01) pozitif, 26'sinde (%50,09) negatif bulundu. Prik test pozitif vakalarda eozinofil yüksekliği dikkat çekmekle beraber iki gurup arasında istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Gıda prik test pozitif olan 6 vakanın 3'ünde (%50) astım, 5'inde (%83,3) rinit saptandı. Gıda prik test negatif olan 51 vakanın 20'sinde (%39,2) astım, 20'sinde(%39,2) rinit, 2'sinde (%3,9) konjoktivit varlığı saptandı. Tüm vakalar içerisinde rinit pozitiflik oranının yüksekliği dikkat çekti. (Tablo15)

Tablo 15. Besin alerjisi duyarlılığı saptanan ve saptanmayan olguların genel özellikleri ve eşlik eden alerjik hastalıkları

		Gıda prik test negatif vakalarda (n=51)		Gıda prik test pozitif vakalar (n=6)		p
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet	Kız	20	39,2	2	33,3	NS
	Erkek	31	60,08	4	66,7	NS
Total IgE	Pozitif	33	64,7	5	83,3	NS
	Negatif	18	35,3	1	16,7	NS
Eozinofili	Pozitif	25	49,01	5	83,3	NS
	Negatif	26	50,09	1	16,7	NS
SCORAD endeks	Hafif-orta	48	94,1	5	83,3	NS
	Ağır	3	5,9	1	16,7	NS
Ailede atopi	Pozitif	10	19,6	3	50	NS
	Negatif	33	64,7	3	50	NS
Ailede AD	Pozitif	8	15,7	0	0	NS
	Negatif	33	64,7	8	15,7	NS
Astım	Pozitif	20	39,2	3	50	NS
	Negatif	31	60,8	3	50	NS
Rinit	Pozitif	20	39,2	2	33,3	NS

Konjoktivit	Negatif	31	60,8	4	66,7	NS
	Pozitif	2	3,9	0	0	NS
Kolit	Negatif	49	96,1	6	100	NS
	Pozitif	0	0	0	0	NS
Anjiödem	Negatif	51	100	6	100	NS
	Pozitif	1	0,2	1	16,7	NS
Anafilaksi	Negatif	50	98	5	83,3	NS
	Pozitif	0	0	0	0	NS
	Negatif	57	100	0	100	NS

15. TARTIŞMA

Atopik dermatit, kronik seyirli, tekrarlayan ve alevlenmeler gösteren, ciltte kaşıntı ve kızarıklara yol açan inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Çocukluk Çağı Astım ve Alerjileri Uluslararası Araştırması (ISAAC) tarafından yapılan son güncellemede, özellikle Asya Pasifik ve Batı Avrupa'da çocukluk AD prevalansı giderek artmaktadır (145). Bu nedenle, AD'li çocuklar için hastalık yönetiminin ve etyolojisinin anlaşılmasına yönelik giderek artan bir ilgi vardır.

Çalışmamızda 01.01.2011-30.06.2017 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji polikliniğimize başvuran atopik dermatit tanısı alan, başvuru yaşı 3 yaş ve üzerindeki 120 hastanın; AD başlangıç yaşı, cinsiyeti, laboratuvar bulguları, SCORAD indeksi, hastalığa eşlik eden atopi durumları, gıda prik test pozitifliği ve aile öyküleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu vakalar içerisinde prik test uygulanan vakalar ayrıca gözden geçirilip kayıt edilmiştir.

Atopik dermatit gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde insidansı giderek artma gösteren ve hem çocuğun hem de ailenin yaşam kalitesini etkileyen kronik bir dermatit olması nedeniyle klinik tanı, takip ve tedavisinin dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir (168). Atopik dermatit tanısı klinik kriterlerin değerlendirilmesi ile konur, bu nedenle hastaların klinik özelliklerinin erken ve doğru değerlendirilmesi gerekmektedir.

Alerjik süreç, sık olarak atopik dermatit ile başlamakta ve besin alerjisi sıklıkla birlikte bulunmaktadır. Solunum alerjenleri duyarlılığı eklendiğinde, bronşial astım ve alerjik rinit tabloları ile devam edebilmektedir. Alerjik sürecin önlenmesi için atopik yapılı olgularda ve atopik dermatit bulguları başlayanlarda ailelerin solunum sistemi ile ilgili alerjik hastalıklar konusunda uyarılması ve inhalan alerjenlerden korunması gerekmektedir.

Literatürde atopik dermatitin kızlarda erkeklere göre 1.3:1 şeklinde hafif oranda daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (6). Norveç'te 7-12 yaş arası 575 okul çocuğuyla yapılan bir çalışmada atopik dermatitli kız hastaların erkek hastalara oranı 1,4:1,0 olarak bulunmuştur (97). Danimarka, Almanya ve İsviçre'de 7 yaşındaki 3000 okul çocuğuyla yapılan çalışmada atopik dermatitli kız hastaların erkek hastalara oranı 1,3:1,0 olarak

bulunmuştur (98). Bir başka çalışmada 24 aylıktan küçüklerde AD sıklığı erkeklerde yüksekken, iki yaşından büyüklerde kızlarda daha fazla olduğu saptanmıştır (101). Türkiye’de pediyatrik hastalarda yapılan çalışmada ise AD erkeklerde %12,6, kızlarda %11,1 oranında olduğu görülmüştür (96). Bizim çalışmamızda da %53,3 erkek, %47,7 kız vaka olduğu ve ülkemiz verileriyle benzer sonuç saptandı.

Son ve ark yaptıkları çalışmada hastaların %41,1’inde ailede atopi öyküsü bulunmuşlar. Bizim vakalarımızın 61’inde (%50,8) aile öyküsü pozitif, bunların 21’inde (%17,5) ailede atopik dermatit varlığı pozitif saptandı (146).

Dieppen ve Fortasch tarafından yapılmış prospektif bir çalışmada da atopik dermatitli hastaların %33’ünde hayatlarının ilk 5 yılında alerjik astım, %16’sında ise alerjik rinit geliştiğini bulmuşlar (134). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da eşlik eden semptomlara bakıldığında tüm vakalarda en sık 55 vaka ile (%45,8) astım, ikinci sıklıkta 44 vaka (%36,7) ile rinit, sonra sırası ile konjonktivit 10 (%8,3), anjiödem 2 (%1,7), kolit 1 (%0,8), 1’inde (%0,8) kusma, 1’inde (%0,8) kanlı kaka saptandı. Gıda prik test pozitif olan 6 vakanın 3’ünde (%50) astım, beşinde (%83,3) rinit varlığı saptandı. Gıda prik test negatif olan 51 vakanın 20’sinde (%39,2) astım, 20’sinde(%39,2) rinit, 2’sinde (%3,9) konjoktivit varlığı saptandı.

Dharma ve ark tarafından yapılan çalışmada AD’li çocuklarda ilk bir yılda besin alerjisi duyarlılığı fazla, inhalen alerjisi çok az bulunmuştur. Bu durumun aksine 3 yaşındakilerde çok daha fazla inhalen duyarlılığı, daha az olarak da besin alerjisi bulunmuştur. Dharma ve ark çalışmasında ilk 1 yılda yumurta alerjisi ilk sırada yer almıştır ve 3 yaşında yumurta alerjisi görülme oranı önemli derecede azalmıştır. Benzer şekilde inek sütü alerjisi de 3 yaşına gelindiğinde önemli oranda azalmıştır. Dharma ve ark çalışmasında inhalen alerjileri arasında kedi tüyü alerjisi ilk sırada yer alırken yaşla birlikte ev akarları (*D. Pteronyssinus* ve *D. Farinea*) alerjisi önemli oranda artış göstermiştir (147). Bizim çalışmamızda da 3 yaş ve üzerindeki AD tanısı alan prik test yapılan 57 hasta içerisinde sadece 6’sında (%10,5) pozitiflik saptandı ve bu olguların sadece çerez grubu (Fıstık, fındık) duyarlılığı olan 2 olguda gıda ile atopik dermatit arasında ilişki varlığı yani besin alerjisi birlikteliği saptandı, diğer yumurta ve inek sütü duyarlılığı saptanan 4 olguda ise bu gıdaları tükettikleri ve atopik dermatit alevlenmesi olmadığı yani besin alerjisi birlikteliği olmadığı tespit edildi.

Literatürde de iki ayrı çalışmada persistan besin alerjisi olan çocuklarda geçici besin alerjili çocuklara göre astım ve alerjik rinit prevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır (148,149). Dolayısıyla besin alerjili olgularda besin alerjisi devam süresi ve alerjik besine tolerans geliştirme yaşının alerjik rinit ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Bizim olgularımızda da gıda prik test pozitif olan hastaların beşinde (%83,3) rinit varlığı ve ev tozu akar pozitifliği saptandı.

Hon ve ark. atopik dermatitli çocuklar arasında yaptıkları çalışma sonucunda pozitif deri testi için serum Ig E seviyesinin yükseldiğini saptamışlar (150). Bizim çalışmamızda da gıda prik test pozitif olan 6 vakada total IgE, 5'inde (%83,3) pozitif bulundu. Prik test negatif olan 51 vakada ise total IgE 33'ünde (%64,7) pozitif saptandı.

Moghtaderi ve ark AD'li çocuklarda yaptığı çalışmalarda hastaların %46,6'sı SCORAD indekse göre orta ve ağır atopik dermatit olarak değerlendirilmiş ve % 78,6'sı deri prick testi pozitif bulmuşlar (151). Bizim çalışmamızda ise gıda prik test pozitif bulunan 6 vakada total SCORAD endeks 5'inde (%83,3) hafif-orta, 1'inde (%16,7) ağır bulundu. Gıda prik test negatif bulunan 51 vakada ise SCORAD endeks 48'inde (%94,1) hafif-orta, 3'ünde (%5,9) ağır bulundu.

Sonuç olarak orta-ağır atopik dermatitli olgularda %30-40 oranında besin alerjisi birlikteliği olduğu bilinmektedir. Ancak bu olguların birçoğu ilk üç yaş atopik dermatitli olgulardır. Üç yaş üstü atopik dermatitli olgularda bu birlikteliğin daha az olduğu vurgulansa da ne oranda olduğu ile ilgili veriler yetersizdir. Bizim çalışmamızda üç yaş ve üstü atopik dermatit olgularında besin alerjisi duyarlılığı ancak %10,5 (6/57) oranında olduğu ve besin alerjisi birlikteliğinin ise çok daha az oranda %3,5 (2/57) olduğu saptandı.

Bizim çalışmamızın sonuçları, üç yaş ve üstü AD'li olguların hikayesinde gıda ile ilişkili AD alevlenmesi bulunması durumunda gıda prik testinin yapılmasını, bu öyküyü vermeyen hastalarda rutinde gıda prik testi yapılmasının gerekli olmadığını düşündürmektedir.

16.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızdaki atopik dermatit tanılı 120 hastanın 56'sı (%46,7) kız hasta, 64'ü (%53,3) erkek hastaydı.
2. Atopik dermatit tanısı ile çalışmaya aldığımız hastaların en küçüğü 36 aylık, en büyüğü 204 aylık idi.
3. Hastaların atopik dermatit tanısı alma yaşı olarak değerlendirildiğinde en küçüğü 1 aylık, en büyüğü 198 aylık iken tanı aldığı görüldü.
4. Eşlik eden semptomlara bakıldığında tüm vakalarda en sık 55 vaka ile (%45,8) astım, ikinci sıklıkta 44 vaka (%36,7) ile rinit, sonra sırası ile konjonktivit 10 (%8,3); kolit 1 (%0,8); anjiödem 2 (%1,7), 1'inde (%0,8) kusma, 1'inde (%0,8) kanlı kaka saptandı.
5. Gıda prik test pozitif olan 6 vakanın 3'ünde (%50) astım, 5'inde(%66,7) rinit, 1'inde (%16,7) anjiödem varlığı saptandı. Gıda prik test negatif olan 51 vakanın 20'sinde (%39,2) astım, 20'sinde(%39,2) rinit, 2'sinde (%3,9) konjoktivit varlığı saptandı.
6. AD'li hastaların ailedeki atopik hastalık öyküsü sorgulandığında, 120 hastanın 61'inde (%50,8) aile öyküsü pozitif, bunların 21'inde (%17,5) ailede atopik dermatit varlığı pozitif saptandı.
7. AD'li 120 hastada retrospektif olarak eozinofil sayı ve yüzdeleri tarandı, 63'ünde (%52,5) negatif, 57'sinde (%47,5) pozitif bulundu.
8. Aynı hastalarda retrospektif olarak Total IgE sayıları tarandı, 75'inde (%62,5) pozitif (>100), 45'inde (%37,5) negatif (<100) saptandı.
9. AD tanısı alan 120 hastanın AD şiddetleri SCORAD endeksi sınıflamasına göre 113(%94,2) hastanın hafif-orta; 7 (%5,8) hastanın ağır olarak saptandı.

10. 120 vakanın 57'sine (%47,5) prik test yapıldı, 6'sında (%10,5) pozitif sonuç elde edildi. Bu hastaların 22'si (%38,6) kız; 35'i (%61,4) erkekti. Bu vakaların 6'sında (%10,5) gıda prik test pozitif; 51'inde (%89,5) negatif bulundu.
11. Gıda prik test pozitifliği saptanan 6 vaka tekrar detaylı incelendi. Yumurta duyarlılığı olan üç AD olgusunda ve süt ve yumurta duyarlılığı olan bir AD olgusunda besin ile ilişkili atopik dermatit alevlenmesinin olmadığı saptandı. Fındık ve fıstık prik test pozitif saptanan 2 vakada ise besin ile ilişkili atopik dermatit alevlenmesinin olduğu saptandı.
12. Gıda prik test pozitifliği olan olguların beşinde (%83,3) ek rinit ve/veya astım birlikteliği olduğu tespit edildi
13. Gıda prik test yapılan toplam 57 vaka içerisinde, prik test pozitif bulunan 6 vakada total IgE sayısı 5'inde (%83,3) pozitif, 1'inde (%16,7) negatif bulundu. Prik test negatif olan 51 vakada ise total IgE sayısı 33'ünde (%64,7) pozitif, 18'inde (%35,3) negatif bulundu.
14. Gıda prik test pozitif bulunan 6 vakada total eozinofil sayısı 5'inde (%83,3) pozitif, 1'inde (%16,7) negatif bulundu. Gıda prik test negatif bulunan 51 vakada total eozinofil sayısı 25'inde (%49,01) pozitif, 26'sinde (%50,09) negatif bulundu.
15. Gıda prik test pozitif olan 6 vakanın 3'ünde (%50) astım, 4'ünde(%66,7) rinit, 1'inde (%16,7) anjiödem varlığı saptandı. Gıda prik test negatif olan 51 vakanın 20'sinde (%39,2) astım, 20'sinde(%39,2) rinit, 2'sinde (%3,9) konjoktivit varlığı saptandı.
16. Gıda prik test pozitif bulunan 6 vakada total SCORAD endeks 5'inde (%83,3) hafif-orta, 1'inde (%16,7) ağır bulundu. Gıda prik test negatif bulunan 51 vakada ise SCORAD endeks 48'inde (%94,1) hafif-orta, 3'ünde (%5,9) ağır bulundu. İki grupta arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

17. Bizim çalışmamızda üç yaş ve üstü atopik dermatit olgularında besin alerjisi duyarlılığı %10,5 (6/57) oranında ve besin alerjisi birlikteliğinin ise %3,5 oranında (2/57) olduğu saptandı.
18. Klinisyenlere önerimiz üç yaş ve üstü atopik dermatitli olguların hikayesinde gıda ile ilişkili atopik dermatit alevlenmesi olup olmadığının sorgulanması, var ise gıda prik test yapılması, yok ise rutinde gıda prik test yapılmaması yönünde olacaktır.



17. ÖZET

Amaç: Üç yaş ve üzerinde atopik dermatit (AD) tanısı alan hasta grubunda AD'in besin alerjisi ile ilişkisini yaş, cinsiyet, ilk şikayetlerinin ne zaman başladığı, eşlik eden semptom varlığı, eşlik eden atopi varlığı, ailesel atopi varlığı, total immunglobülin E (IgE) ve eozinofil düzeyleri, inhalen ve gıda prik testleri, SCORAD indeks kriterleri verileri ışığında araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: KOÜ Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji Polikliniği'ne, 2011-2017 yılları arasında getirilen başvuru yaşı 3 yaş ve üzerinde olan atopik dermatit tanısı alan 120 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Değişkenlerimiz arasında hastanın yaşı, cinsiyeti, başvuru yaşı, şikayetlerin başlangıç yaşı, aile öyküsü, astım varlığı, alerjik rinit varlığı, prik testlerin sonuçları, SCORAD indeksi ve indeksin içerdiği parametreler yer aldı. Araştırmada elde edilen veriler Statistical Package for Social Science (SPSS) 20.0 veri tabanına aktarılmış ve analiz yapılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı farklılığın göstergesi olarak $p < 0.05$ seviyesi kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızdaki atopik dermatit tanılı 120 hastanın 56'sı (%46,7) kız, 64'ü (%53,3) erkek hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların semptom başlama yaşı $47,23 \pm 46,106$ ay olarak saptandı. AD'li hastaların 61'inde (%50,8) aile öyküsü pozitif, bunların 21'inde (%17,5) ailede atopik dermatit varlığı pozitif saptandı. AD tanısı alan 120 hastanın AD şiddetleri SCORAD indeksi sınıflamasına göre 113 (%94,2) hastanın hafif-orta; 7 (%5,8) hastanın ağır olarak saptandı. 120 AD vakasının 57'sine (%47,5) gıda prik test yapıldı, 6'sında (%10,5) pozitif sonuç elde edildi. Gıda prik test pozitifliği saptanan 6 vaka tekrar detaylı incelendi. Yumurta duyarlılığı olan üç AD olgusunda ve süt ve yumurta duyarlılığı olan bir AD olgusunda besin ile ilişkili atopik dermatit alevlenmesinin olmadığı saptandı. Fındık ve fıstık prik test pozitif saptanan 2 vakada ise besin ile ilişkili atopik dermatit alevlenmesinin olduğu saptandı. Gıda prik test pozitifliği olan olguların beşinde (%83,3) ek rinit ve/veya astım birlikteliği olduğu tespit edildi

Sonuç ve Öneriler:

Bizim çalışmamızın sonuçları, üç yaş ve üstü AD'li olguların hikayesinde gıda ile ilişkili AD alevlenmesi bulunması durumunda gıda prik testinin yapılmasını, bu öyküyü vermeyen hastalarda rutinde gıda prik testi yapılmasının gerekli olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Atopik dermatit, SCORAD indeks, prik test



18.İNGİLİZCE ÖZET

Objective: The aim of this study was to determine the age, sex, initial complaints of the patients diagnosed with AD between the ages of 3 and over, who were admitted to our Pediatric Allergy and Immunology Department of Kocaeli University Medical Faculty Hospital between 2011-2017. Presence of familial atopy, total IgE and eosinophil levels, inhaled and food prick tests, SCORAD index criteria in the light of the data of AD for this age group investigated the relationship with food allergy.

Materials and Methods: The medical records of 120 patients with AD admitted to the Pediatric Allergy and Immunology Outpatient Clinic of KOU Medical Faculty between 2011-2017 were reviewed retrospectively. Our variables included age, gender, age at presentation, age at onset of complaints, family history, presence of asthma, presence of allergic rhinitis, results of prick tests, SCORAD index, and parameters included in the index. The data obtained in the study were transferred to Statistical Package for Social Science (SPSS) 20.0 database and analyzed. P <0.05 was accepted as an indicator of statistically significant difference.

Results: Of the 120 patients with AD, 56 (46.7%) were female and 64 (53.3%) were male. The age at onset of symptoms was 47.23 ± 46.106 months. In 61 (50.8%) of the patients, family history was positive and in 21 (17.5%) of them the family was positive for AD. AD severities of 120 patients with AD were classified as mild to moderate in 113 (94.2%) patients according to the SCORAD index classification; 7 (5.8%) patients were found to be severe. Food prick test was performed in 57 (47.5%) of the 120 AD cases and a positive result was obtained in 6 (10.5%). Six cases with food prick test positivity were examined again in detail. There was no exacerbation of food-related AD in three AD patients with egg sensitivity and in a case with milk and egg sensitivity. Nutritional and AD exacerbation was found in 2 cases with peanut prick test. Five (83.3%) patients with food prick test positivity were found to have additional rhinitis and / or asthma.

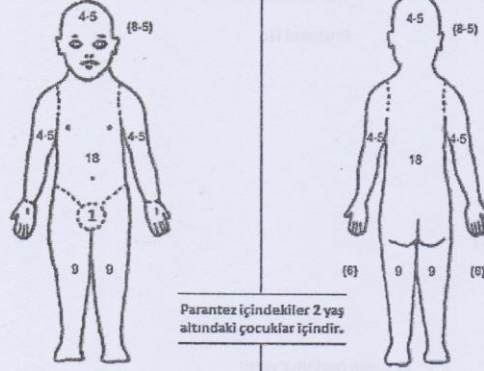
Conclusion and Recommendations: The results of our study show that in the history of AD patients aged 3 years and older, the question of whether there is an exacerbation of food-related AD, if there is food prick test, if not, it is not necessary to perform prik test in routine.

Keywords: Atopic dermatitis, SCORAD index, prick test



SCORAD INDEX

Adı – Soyadı :



A: YORUM (Yerleşim alanını yazınız)

B: YOĞUNLUK

C: SUBJEKTİF SEMPTOMLAR
KAŞINTI ve UYKU KAYBI

KRİTER	YOĞUNLUK
Eritem	
Ödem- Papülasyon	
Akıntı-Kabuk	
Soyulma	
Kalınlaşma	
Kuruluk*	

0 – Yok

1 – Hafif

2 – Orta

3 – Ağır

SCORAD: $A/5+7B/2+C$

Obj. SCORAD: $A/5+7B/2$

(Lezyonun durumuna göre +10 bonus puan)

TIS: (0-3)

Eritem

Ödem

Ekskoriyasyon

*Kuruluk lezyon olmayan alanlarda

Görsel Skala (Ortalama son 3 gündüz ya da gece)

Kaşıntı (0 to 10)	<input type="checkbox"/>	0	10
Uyku Kaybı (0 to 10)	<input type="checkbox"/>		

Kocaeli Üniversitesi
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
BAŞVURU FORMU

Bu kısım Etik Kurul Sekreteri tarafından doldurulacaktır	
Proje No: 2016/	Tarih: .../.../2016

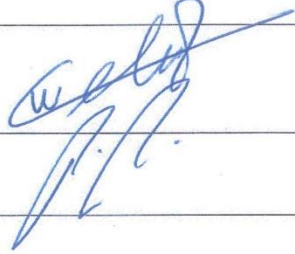
1. Araştırmanın Adı:

Çocukluk çağı atopik dermatitinde besin
allerjisi birlikteliği

2. Araştırmanın Nerede Yapılacağı:

Kocaeli bölgesi / Kocaeli İmmü Tıp Fakültesi

3. Araştırmacılar (Tezler için sorumlu araştırmacı danışmandır):

Sorumlu Araştırmacı (Unvan, Adı, Soyadı, Kurumu) Nejla Gelenek UYSAL İCUU TF Çocuk Sağlığı ve Hast.	İmza 
Yardımcı Araştırmacı (lar) (Unvan, Adı, Soyadı, Kurumu) Prof. Dr. Umetin Aydoğan	İmza

4. Araştırmanın Niteliği:

<input type="checkbox"/> Bireysel Araştırma Projesi
<input type="checkbox"/> Doktora Tezi
<input checked="" type="checkbox"/> Uzmanlık Tezi
<input type="checkbox"/> Yüksek Lisans Tezi
<input type="checkbox"/> Diğer (Açıklayınız)

5. Araştırmanın Türü:

<input type="checkbox"/> Gözlemsel çalışma (gözlemsel tıbbi cihaz ve gözlemsel ilaç çalışmaları hariç)
<input type="checkbox"/> Anket çalışması
<input checked="" type="checkbox"/> Dosya ve görüntü kayıtları gibi retrospektif arşiv taraması
<input type="checkbox"/> Kan idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji, ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle yapılacak araştırma
<input type="checkbox"/> Rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırma

KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu	Belge Kodu Form 2	Rev. Tarihi / No.su: 17.02.2016/KOGOEK01.1	Sayfa 1/2
--	----------------------	---	--------------

KAYNAKÇA

1. Van Der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:565-9
2. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112 (Suppl):S118-S127
3. Jaffe R. Atopic dermatitis . *Primary Care* 27(2):503-13, 2000.
4. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). Steering Committee. *Lancet* 1998;351:1225-32
5. Roduit C, Frei R, Loss G, Buchele G, Weber J, Depner M, et al. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early life exposures. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:130-6.e.5.
6. Peters AS, Kellberger J, Vogelberg C, Dressel H, Windstetter D, Weinmayr G, et al. Prediction of the incidence, recurrence, and persistence of atopic dermatitis in adolescence; a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:590-5e1-3.
7. Sampson HA, Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:473-80.
8. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, Baumann U, Consiten A, Tetau D, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:817-24.
9. Eigenman PA, Sicherer SH, Barkowski TA, Cohen BA, Sampson HA, Prevalence of IgE mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998;101:E8.
10. Breuer K, Wulf a, Constien A, Tetau D, Kapp A, Werfel T, Birch pollen related food as a provocation factor of allergic symptoms in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy* 2004;59:988-94
11. Reekers R, Busche M, Witmann M, Kapp a, Werfwl T, Birch polen related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:466-72.
12. Bruijnzeel–Koomen CA. Atopic Dermatitis. *Allergy and Allergic Diseases*. Blackwell Science, Berlin, 1997. p1573.
13. Hanifin JM. Clinical and basic aspects of atopic dermatitis. *Semin Dermatol* 1983; 2:5.
14. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl*(Stockh), 1980;92.44.
15. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:1088-95.
16. Eichenfield LF. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2004;59 (suppl. 78):86-92.
17. 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.
18. Burton JL. Eczema, lichenification, prurigo and erythroderma. In: *Champion RH, Burton JL, Ebling FJG, (eds). Textbook of dermatology*. 5th ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1992; 537-88.
19. Kristal L. Atopic dermatitis in infants and children. An update. *Pediatr Clin North Am*. 2000; 47 (h):877-95.
20. Olesan B. A. Role of the early environment for expression of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45 (1.suppl):37-40
21. Leung DYM, Tharp M, Boguniewicz M. Atopic dermatitis. In: *Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds). Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, 5th ed. New York: Mc Graw-Hill 1999; 1:1464-80.
22. Hanifin JM. Atopic dermatitis. In: *Moschella SL, Hurley HJ. Dermatology*, Third ed. Philadelphia: WB. Saunders Company. 1992; 1:441-64.

23. Firooz A, Davoudi SM, Farahmand AN. Validation of the diagnostic criteria for atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999; 135 (5):514-6.
24. Hill DJ, Hosking CS, de Benedicts FM, et al. Confirmation of the association between high levels of immunoglobuline E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy* 2008;38:161-8.
25. Halbert AR, Weston WL, Morelli JG. Atopic dermatitis: is it an allergic disease? *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 1008–18.
26. Sampson HA. Immunological approaches to the treatment of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12:91–6.
27. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003;361: 151–60.
28. Sampson HA, Jolie PL. Increased plasma histamine concentrations after food challenges in children with atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1984; 311: 372–6
29. Bussmann C, Weidinger S, Novak N. Genetics of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9(9):670–676.
30. Morar N, Willis-Owen SA, Moffatt MF, Cookson WO. The genetics of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(1):24-34.
31. Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Fölster-Holst R, Bauerfeind A ve ark. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nat Genet* 2009;41(5):596– 601.
32. Irvine AD, McLean WH, Leung DY, Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011;365:1315-27.
33. Bos JD, Brenninkmeijer EE, Schram ME, Middelkamp-Hup MA, Spuls PI, Smitt JH. Atopic eczema or atopiform dermatitis. *Exp Dermatol* 2010;19(4):325–331.
34. Leung DY, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic Dermatitis (Atopic Eczema). *Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine* de. Ed. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. 8. Baskı, United States of America, McGraw-Hill Companies, 2012; 165-182.
35. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E ve ark. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(1):214-219.
36. Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy* 2012;67(12):1475–1482.
37. Morar N, Willis-Owen SA, Moffatt MF, Cookson WO. The genetics of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(1):24-34.
38. 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.
39. Lipozencic J, Wolf R. Atopic dermatitis: an update and review of the literature. *Dermatol Clin* 2007; 25(4):605–612.
40. Alper S, Gerçeker Türk B. Atopik Dermatit. *Türkderm* 2011;45:168-173.
41. Eichenfield LF, Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL. Atopic dermatitis: epidemiology and pathogenesis update. *Semin Cutan Med Surg* 2012;31(3 Suppl):S3-S5.
42. Ständer S, Luger TA. Itch in atopic dermatitis – pathophysiology and treatment. *Acta Dermatovenerol Croat* 2010;18(4):289-296.
43. 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.
44. Kunisawa J, Kiyono H, Aberrant interaction of the gut immune system with environmental factors in the development of food allergies . *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10:215-21.
45. Heine RG, Tang ML, Dietary approaches to the prevention of food allergy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:320-8.

46. Sicherer SH Food allergy *Lancet* 2002;360:701-10
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):1337-1343.
48. Petry V, Bessa GR, Poziomczyk CS, de Oliveira CF, Weber MB, Bonamigo RR, d'Azevedo PA. Bacterial skin colonization and infections in patients with atopic dermatitis. *An Bras Dermatol* 2012;87(5):729-734.
49. Wolf R, Wolf D. Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2012; 30(3):329–334
50. Novak N, Leung DY. Advances in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 2011;23(6):778– 783.
51. Avgerinou G, Goules AV, Stavropoulos PG, Katsambas AD. Atopic dermatitis: new immunologic aspects. *Int J Dermatol* 2008;47(3) 219–224.
52. Sampson HA. Utility of food specific IgE concentration in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:891-6.
53. Mehl A, Verstege A, Staden U, et al. Utility of the ratio of food specific IgE /Total IgE in predicting symptomatic food allergy in children. *Allergy*. 2005;60:1034-9
54. Werfel T, Ahlers G, Schmidt P, et al. Milk responsive atopic dermatitis is associated with a casein specific lymphocyte response in adolescent and adult patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:124-33
55. Van Reijsen FC, Felius A, Wauters EA, et al. T-cell reactivity for a peanut derived epitope in the skin of a young infant. With atopic dermatitis. *J allergy Clin Immunol*. 1998;101:207-9
56. Bordignon V, Inagra JL, Trento E, et al. Antigen specific cytokine response in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:113-20.
57. Li XM, Kleiner G, Huang CK, et al. Murine model of atopic dermatitis associated with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:693-702.
58. Reekers R, Busche M, Witmann M, et al. Birch pollen related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:466-72.
59. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:817-24.
60. Bohle B, Zwolfer B, Heratizadeh A, et al. Cooking birch pollen related food divergent consequences for IgE and T-cell mediated reactivity in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:242-9
61. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC, Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *Allergy Clin Immunol*. 2004;113:832-6
62. Sampson HA The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2003;21:183-92
63. Werfel T, Erdmann S, Fuchs T, Henzgen M, Kleine Tebble J, Lepp U, et al. Approach to suspected food allergy in atopic dermatitis. Guideline of the task force of food allergy of the German Society of Pediatric Allergology (GPA). *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:265-7
64. Strobel S, Ferguson A, Immune responses to fed protein antigens in mice 3. Systemic tolerance or priming is related to age which antigen is first encountered. *Pediatr Res*. 1984;18:588-94
65. Celik Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of specific IgE levels in serum for the oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35:268-73.
66. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenman PA, Niggeman B, Rance F, Turjanmaa K, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema Position paper of the EAACI and GA'LEN Allergy 2005;35:268-73.

67. Boyce JA, Assa'ad A, Burka AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States. Report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:S1-58
68. Thompson MM, Hanifin JM. Effective therapy of childhood atopic dermatitis allays food allergy concerns. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:S214-9
69. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenman PA, Ebisawa M, et al. ICON Food allergy *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:906-20
70. Niggeman B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double blind placebo controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:91-6
71. Hill DJ, Hosking CS, de Benedicts FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V. Confirmation of the association between high levels of IgE food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy* 2008;38:161-8
72. Bock SA, Lee WY, Remigio L, Holst A, May CD. Appraisal of skin tests with food extracts for diagnosis of food hypersensitivity. *Clin Allergy* 1978;8:559-64
73. Sampson HA, Albergro r. Comparison of results of skin tests, RAST, and double blind placebo controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:26-33
74. Lemon Mule H, Nowak Wegrzyn A, Berin C, Knight AK. Pathophysiology of food induced anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8:201-8
75. Sampson HA. Utility of food specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6
76. Benhamou AH, Zamora SA, Eigenman PA. Correlation between specific IgE levels and the severity of reactions in egg allergic patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:173-9
77. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane C, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods—position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-7
78. Nicolau N, Poorafshar M, Murray C, Simpson A, Winell H, Kerry G, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:191-7.e1-13.
79. Caubet JC, Kondo Y, Urisu A, Nowak Wegrzyn A. Molecular diagnosis of egg allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:210-5.
80. Wang J, Lin J, Bardina L, Goldis M, Nowak Wegrzyn A, Shreffler WG, et al. Correlation of IgE/IgG4 milk epitopes and affinity of milk specific IgE antibodies with different phenotypes of clinical milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:695-702.e1-6
81. Wulfert F, Sanyasi G, Tongen L, Watanabe LA, Wang X, Renault NK, et al. Prediction of tolerance in children with IgE mediated cow's milk allergy by microarray profiling and chemometric approach. *J Immunol Methods* 2012;382:48-57.
82. Turjjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rance F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006;61:1377-84.
83. Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, Wollenberg A, Przybilla B, Wuthrich B, et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy* 2004;59:1318-25.
84. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:923-9.
85. Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT)—a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000;55:281-5
86. Ronchetti R, Jesenak M, Barbery S, Ronchetti F, Rennerova Z, Trubacova D, et al. Reproducibility of atopy patch tests with food and inhalant allergens. *J Biol Regul Homeost Agents* 2008;22:27-33.

87. Bath Hextall F, Delamere FM, Williams HC. Dietary exclusions for improving established atopic eczema in adults and children: systematic review. *Allergy* 2009;64:258-64.
88. David TJ, Waddington E, Stanton RH. Nutritional hazards of elimination diets in children with atopic eczema. *Arch Dis Child* 1984;59:323-5.
89. Niggemann B. Role of oral food challenges in the diagnostic work-up of food allergy in atopic eczema dermatitis syndrome. *Allergy* 2004;59(supl78):32-4.
90. Wanich N, Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Shreffler WG. Allergen specific basophil suppression associated with clinical tolerance in patients with milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;39:1234-45.
91. Ocmant A, Mulier S, Hanssens L, Goldman M, Casimir G, Mascart F, et al. Basophil activation tests for the diagnosis of food allergy in children. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1234-45.
92. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:S1-148.
93. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, Knol EF, Strobel S, Vieths S, et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool EAACI Task Force Report. *Allergy* 2008;63:793-6.
94. Siegfried EC, Hebert AA. Diagnosis of atopic dermatitis: mimics, overlaps, and complications. *J Clin Forensic Med.* 2015; 4(5):884-917.
95. Barrett M, Luu M. Differential diagnosis of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017; 37(1):11-34.
96. Tamer E, İlhan MN, Polat M, Lenk N, Alı N. Prevalence of skin diseases among pediatric patients in Turkey. *J Dermatol* 2008; 35(7): 413-418.
97. Dotterud LK, Kwammen B, Bolle R, Falk ES. A survey of atopic diseases among school children in Sør-Varanger community. Possible effects of subarctic climate and industrial pollution from Russia. *Acta Derm Venereol* 1994;74(2):124-128.
98. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology.* 1993; 186:23-31.
99. Nathaniel A. Slater, BA, Dean S. Morrel, Systemic therapy of childhood atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology.* 2015; 33: 289-99.
100. Baron SE, Cohen SN, Archer CB. Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema. *Clin Exp Dermatol.* 2012; 37(1):7-12.
101. Huang JT, Abrams M, Tlougan B, Rademaker A, Paller AS. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics.* 2009; 123:e808-e814.
102. Loden M, Andersson AC, Lindberg M. Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizing cream (Canoderm). *Br J Dermatol.* 1999; 140:264-7.
103. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26:1176-93.
104. Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112:667-74.
105. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology.* 2007; 214:61-7.
106. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van HO, Allegra F, et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ.* 2003; 326:1367.
107. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26:1045-60.
108. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy.* 2006; 61:969-87.

109. Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis-an emerging concept. *Allergy*. 2009; 64:276-8.
110. Charman C, Williams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2003; 21:193-200.
111. Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatolog Treat*. 2010; 21:144-56.
112. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, Lefebvre MC, Rapatz G, Zagula M, et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol*. 2001; 144:507-13.
113. Thaci D, Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010; 28:52-6.
114. Lubbe J, Pourmaras CC, Saurat JH. Eczema herpeticum during treatment of atopic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment. *Dermatology*. 2000; 201:249-51.
115. Wetzel S, Wollenberg A. Eczema molluscatum in tacrolimus treated atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2004; 14:73-4.
116. Devillers AC, Oranje AP. Efficacy and safety of 'wet-wrap' dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature. *Br J Dermatol*. 2006; 154:579-85.
117. Eichenfield LF, Ho V, Matsunaga J, Leclerc P, Paul C, Hanifin JM. Blood concentrations, tolerability and efficacy of pimecrolimus cream 1% in Japanese infants and children with atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2007; 34:231-6.
118. Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol*. 2003; 148:1212-21.
119. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:1045-60.
120. Wahlgren CF, Hagermark O, Bergstrom R. The antipruritic effect of a sedative and a nonsedative antihistamine in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1990; 122:545-51.
121. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22:73-82.
122. Weisshaar E, Heyer G, Forster C, Handwerker HO. Effect of topical capsaicin on the cutaneous reactions and itching to histamine in atopic eczema compared to healthy skin. *Arch Dermatol Res*. 1998; 290:306-11.
123. Brockow K, Grabenhorst P, Abeck D, Traupe B, Ring J, Hoppe U, et al. Effect of gentian violet, corticosteroid and tar preparations in *Staphylococcus-aureus*-colonized atopic eczema. *Dermatology*. 1999; 199:231-6.
124. Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO, et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139:166-172.
125. Niebuhr M, Mai U, Kapp A, Werfel T. Antibiotic treatment of cutaneous infections with *Staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis: current antimicrobial resistances and susceptibilities. *Exp Dermatol*. 2008; 17:953-7.
126. Mayser P, Kupfer J, Nemetz D, Schafer U, Nilles M, Hort W, et al. Treatment of head and neck dermatitis with ciclopiroxolamine cream--results of a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol*. 2006; 19:153-8.
127. Legat FJ, Wolf P. Cutaneous sensory nerves: mediators of phototherapeutic effects? *Front Biosci*. 2009; 14:4921-31.
128. Darsow U, Forer I, Ring J. Allergen-specific immunotherapy in atopic eczema. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011; 11:277-83.
129. 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; 147:308-15.

130. Hon KL, Ching GK, Leung TF, Choi CY, Lee KK, Ng PC. Estimating emollient usage in patients with eczema. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35:22-6.
131. Glover MT, Atherton DJ. A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema. *Clin Exp Allergy.* 1992; 22:440-6.
132. Mastrandrea F, Serio G, Minelli M, Minardi A, Scarcia G, Coradduzza G, et al. Specific sublingual immunotherapy in atopic dermatitis. Results of a 6-year follow-up of 35 consecutive patients. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2000; 28:54-62.
133. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120:164-70.
134. Galli E, Chini L, Nardi S, Benincori N, Panei P, Fraioli G, et al. Use of a specific oral hyposensitization therapy to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1994; 22:18-22.
135. Boguniewicz M, Nicol N, Kelsay K, Leung DY. A multidisciplinary approach to evaluation and treatment of atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:115-27.
136. Baron SE, Cohen SN, Archer CB. Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema. *Clin Exp Dermatol.* 2012; 37(suppl 1):7-12.
137. Caubet JC, Eigenmann PA. Allergic triggers in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:289-307.
138. Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel- Koomen CA, Pasmans SG. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 2006;61:370-4.
139. Sampson HA, Broadbend KR, Bernhisel-Broadbend J. Spontaneous release of histamine from basophils and histamine releasing factor in patients with atopic dermatitis and food hypersensitivity. *N Engl J Med* 1989;321:228-32.
140. Sappson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989;115:23-7.
141. Bock SA. The natural history of food sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:173-7.
142. Perry TT, Matsui EC, Kay Conover-Walker M, Wood RA. The relationship of allergen specific IgE levels and oral food challenge outcome. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:144-9.
143. Fleisher DM, Conover-walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. The natural progression of peanut allergy: resolution and the possibility of recurrence. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:183-9.
144. Savage JH, Limb SL, Brereton NH, Wood RA. The natural history of peanut allergy: extending our knowledge beyond childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:717-9.
145. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *The Lancet.* 2006; 368(9537):733-743.
146. Son HK, Kim DH, Lee H, Kim H, Chung K, Kim HS. Family management of childhood atopic dermatitis. *J Adv Nurs.* Accepted Author Manuscript, 2018.
147. Dharma C, Lefebvre DL, Tran MM, et al. Patterns of allergic sensitization and atopic dermatitis from 1 to 3 years: Effects on allergic diseases. *Clin Exp Allergy.* 2018; 48:48-59.
148. Levy Y, Segal N, Garty B, Danon YL. Lessons from the clinical course of IgE-mediated cow milk allergy in Israel. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:589-93.
149. Sampaio G, Marinho S, Prates S, Morais-Almeida M, Rosado-Pinto J. Transient vs persistent cow's milk allergy and development of other allergic diseases. *Allergy* 2005;60:411-2.
150. Hon KE, Wang SS, Wong WL et al. Skin prick testing in atopic eczema: atopic to what and at what age? *World J Pediatr* 2012; 8(2):164-168
151. Moghtaderi M, Farjadian S, Kashef S, Alyasin S, Afrasiabi M, Orooj M. Specific IgE to Common Food Allergens in Children with Atopic Dermatitis. *Iranian Journal of Immunology* 2012; 9(1):32-38.