

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAKARYA TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ATOPIK DERMATİT'TE NÖTROFİL LENFOSİT ORANI VE
İNFLAMATUAR PARAMETRELERİNİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. RABİA ÖZTAŞ KARA

NİSAN-2017

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ATOPIK DERMATİT'TE NÖTROFİL LENFOSİT ORANI VE
İNFLAMATUAR PARAMETRELERİNİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. RABİA ÖZTAŞ KARA

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. BERNA SOLAK

NİSAN-2017

ONAY

Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı doktora programı çerçevesinde ve Yrd.Doç.Dr.Berna Solak danışmanlığında doktora öğrencisi Rabia Öztaş Kara tarafından tez başlığı "ATOPIK DERMATİT'TE NÖTROFİL LENFOSİT ORANI VE İNFLAMATUAR PARAMETRELERİNİN ROLÜ" olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı/.....tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından "Doktora Tezi" olarak kabul edilmiştir.

İmza

Unvanı Adı Soyadı

JÜRİ BAŞKANI

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.....

Enstitü Müdür

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 28/06/2016 tarihinde 71522473/050.01.04/137 sayılı oturumda onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

.../.../...

.....

Adı-Soyadı

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Ana Bilim Dalı uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım **Yrd. Doç. Dr. Berna SOLAK** başta olmak üzere, **Yrd. Doç. Dr. Bahar SEVİMLİ DİKİCİER'e**, **Dr. Mahizer YALDIZ'a**, **Dr. Reyhan ÇETİNKAYA'ya** en içten teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık sürem boyunca birlikte çalışmaktan keyif duyduğum **Nur Cihan Coşansu'ya**,

Bugünlere gelmemde emeklerini esirgemeyen, benimle beraber mücadele eden canım **annem ve babama**, can kardeşlerim **Fatih ve Hande'me**,

Her konuda desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen biricik eşim, yol arkadaşım **Yrd. Doç. Dr. Ahmet KARA'ya**,

Hayatımıza yakın zamanlarda dahil olan canımdan parçam, küçük doktorum, gözümün nuru oğlum **Kerem'e**,

Rotasyonlarım sırasındaki katkılarından dolayı Plastik Estetik ve Rekonstrüktif Cerrahi anabilim dalı başkanı **Prof. Dr. Derya ÖZÇELİK'e**, Patoloji anabilim dalı başkanı **Prof. Dr. Mustafa KÖSEM'e**, Dahiliye anabilim dalı başkanı **Prof. Dr. M. İhsan USLAN'a**, Psikiyatri anabilim dalı başkanı **Atila EROL'a**

Kliniğimiz hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Rabia ÖZTAŞ KARA

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
KISALTMA VE SİMELELER.....	v
TABLolar VE ŞEKİLLER	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TANIM.....	2
2.2. TARİHÇE.....	2
2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.4. ETYOPATOGENEZ.....	5
2.4.1. Genetik.....	6
2.4.2. İmmülojik Mekanizmalar.....	8
2.4.3. Bozulmuş Deri Bariyeri	12
2.4.4. Enfeksiyöz Tetikleyiciler.....	13
2.4.5. Kaşıntı	14
2.5. KLİNİK ÖZELLİKLER.....	14
2.5.1. İnfantil Dönem Atopik Dermatit	14
2.5.2. Çocukluk Dönemi Atopik Dermatiti	15
2.5.3. Adölesan-Erişkin Dönem Atopik Dermatit	15
2.5.4. Atopik Dermatitte Eşlik Eden Karakteristik Bulgular.....	16
2.6. ATOPIK DERMATİTTE TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER... ..	18
2.7. TANI.....	19
2.8. ATOPIK DERMATİT AĞIRLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ	20
2.9. AYIRICI TANI	22
2.10. HİSTOPATOLOJİ.....	23

2.11. LABORATUVAR BULGULARI.....	23
2.12. KOMPLİKASYONLAR.....	25
2.13. TEDAVİ.....	26
2.13.1. Topikal Tedaviler.....	27
2.13.1.1. Derinin Nemlendirilmesi.....	27
2.13.1.2. Topikal Kortikosteroidler.....	28
2.13.1.3. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri.....	30
2.13.1.4. Islak Bandaj Uygulaması.....	31
2.13.1.5. Topikal Katran.....	31
2.13.1.6. Topikal Kromolin Sodyum.....	32
2.13.1.7. Topikal Doksepin.....	32
2.13.1.8. Topikal Spesifik Fosfodiesteraz-4 İnhibitörleri.....	32
2.13.2. Sistemik Tedaviler.....	32
2.13.2.1. Sistemik Kortikosteroidler.....	32
2.13.2.2. Siklosporin.....	33
2.13.2.3. Metotreksat.....	33
2.13.2.4. Azotiyoprin.....	33
2.13.2.5. Mikofenolat Mofetil.....	33
2.13.2.6. İnterferon Gama.....	34
2.13.2.7. Biyolojik Ajanlar.....	34
2.13.2.8. Timik Hormon Ekstratları.....	34
2.13.2.9. Lökotrien İnhibitörleri.....	34
2.13.2.10. İntravenöz İmmunglobulin Tedavisi.....	34
2.13.2.11. Esansiyel Yağ Asitleri.....	35
2.13.2.12. Yardımcı Farmakolojik Tedaviler.....	35
2.13.2.12.1. Sistemik Antihistaminikler.....	35
2.13.2.12.2. Ketotifen.....	35
2.13.2.12.3. Kromolin Sodyum.....	35
2.13.2.12.4. Antibakteriyal ve Antifungal Ajanlar.....	35
2.13.3. Fototerapi.....	36
2.13.4. İmmünoterapi.....	36
2.13.5. Alternatif Tedaviler.....	37

2.13.6.Basamak Tedavisi.....	37
2.14. PROGNOZ.....	39
3. KAN ELEMANLARI.....	39
3.1. NÖTROFİL.....	39
3.2. LENFOSİT.....	39
3.3. TROMBOSİT.....	39
3.4. EOZİNOFİL.....	40
3.4. NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI.....	40
3.4. PLATELET/LENFOSİT ORANI.....	41
3.4. EOZİNOFİL/LENFOSİT ORANI.....	41
3.4. TOTAL IgE.....	41
4. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	42
4.1. ARAŞTIRMAININ ETİK YÖNÜ.....	42
4.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	42
4.3. ÇALIŞMA GRUBU.....	42
4.4. ATOPİK DERMATİT TANISI VE ŞİDDET DEĞERLENDİRİLMESİ.....	42
5. BULGULAR.....	44
6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	49
KAYNAKLAR	
ÖZGEÇMİŞ	

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu çalışmada atopik dermatit ile nötrofil lenfosit oranı gibi inflamatuvar parametreler arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca bu parametrelerin hasta grubunda yaş grupları arasında ve hastalık şiddeti ile ilişkisi incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM: T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran atopik dermatit hastalarından; 1 ay-18 yaş aralığındaki enfeksiyon veya sistemik hastalığın eşlik etmediği 100 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubuna atopi öyküsü ve sistemik bir hastalığı olmayan ve herhangi bir ilaç kullanmayan, yaş ve cinsiyet olarak atopik dermatit grubu ile homojen, 100 sağlıklı birey alındı. Çalışma ve kontrol grubunda hemogram değerleri ve çalışma grubunda total IgE değerleri kayıt edildi. Hasta grubunun Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD) indeksi hesaplandı. Tüm istatistikler SPSS programının 20,0 sürümü kullanılarak yapıldı.

BULGULAR: Hasta ve kontrol grubu Nötrofil/Lenfosit oranı, Eozinofil/Lenfosit oranı, Eozinofil/Nötrofil oranı, Platelet/Lenfosit oranı, RDW, Eozinofil ve Eozinofil yüzdesi açısından karşılaştırılmış olup Nötrofil/Lenfosit oranı, Eozinofil/Lenfosit oranı, Eozinofil sayısı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ancak Eozinofil/Nötrofil oranı, Platelet/Lenfosit oranı, RDW ve Eozinofil yüzdesi açısından yapılan karşılaştırmada istatistiki anlam oluşmamıştır. Ayrıca hasta grubunda Nötrofil/Lenfosit oranı ile SCORAD indeksi karşılaştırılmış ve anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. SCORAD evreleri ve yaş grupları inflamatuvar parametreler ve total Ig E açısından karşılaştırıldığında istatistiki anlamlı korelasyon izlenmedi. Ancak adolesan hasta grubundaki SCORAD skorlarının infant ve çocukluk dönem hastalarından istatistiki anlamlı fark oluşturacak düzeyde yüksek olduğu tespit edildi.

SONUÇ: Literatürde daha önce bu konuda çalışma bulunmamakta olup çalışmamız inflamatuvar parametreler ile atopik dermatit ilişkisini inceleyen ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Atopik dermatit hastalarında anlamlı Nötrofil/Lenfosit oranı, Eozinofil/Lenfosit oranı, Eozinofil sayısının yüksekliği saptadık. Bundan sonra

yapılacak çalışmalarda Nötrofil/Lenfosit oranı düzeyindeki değişiklik ile tedaviye yanıt arasındaki ilişkinin araştırılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Atopik dermatit, nötrofil lenfosit oranı, hemogram parametreleri, atopik dermatit ağırlık ölçeği.



SUMMARY

INTRODUCTION: The aim of our study was to investigate the relationship between atopic dermatitis and inflammatory parameters such as neutrophil lymphosit ratio. Additionally, the relationship with the inflammatory parameters and disease severity and age groups were investigated.

MATERIAL AND METHOD: One hundred patients aged 1 month-18 year without any history of infexion or systemic disease were enrolled in this study as study group who were diagnosed as atopic dermatitis in Sakarya University Education and Research Hospital Dermatology Clinic. One hundred healthy subjects were enrolled in control group who never had atopia, systemic disease and use of any drug and homogeneous with study group as sex and age. Levels of full blood count were recorded for the study and control groups and total Ig E levels were recorded for the study group. Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD) index were calculated in the study group. All statistics were performed using SPSS version 20.

RESULTS: Study and control group have been compared in terms of Neutrophil/Lymphocyte ratio, Eosinophil/Lymphocyte ratio, Eosinophil/Neutrophil ratio, Platelet/Lymphocyte ratio, RDW, eosinophil count, and eosinophil ratio. The difference between the groups for Neutrophil/Lymphocyte ratio, Eosinophil/Lymphocyte ratio and eosinophil count were statistically different. However the difference between the groups for Eosinophil/Neutrophil ratio, Platelet/Lymphocyte ratio, RDW, and eosinophil ratio were not statistically different. Additionally, there was no statistically significant correlation between the Neutrophil/Lymphocyte ratio and SCORAD index in the study group. When we compared the age groups and SCORAD stages with inflammatory parameters and total Ig E there was no statistically significant correlation. However, in the adolescent group the SCORAD index were significantly higher than infant and childhood group.

CONCLUSIONS: To our knowledge, this is the first study in the literature which was investigated the relationship between the inflammatory parameters and atopic dermatitis. We determined a significant correlation with Neutrophil/Lymphocyte

ratio, Eosinophil/Lymphocyte ratio, and eosinophil ratio with atopic dermatitis. We believe that new studies which investigate the relation with these parameters and treatment response may be planned.

Key Words: Atopic dermatitis, neutrophil lymphocyte ratio, full blood count parameters, Severity Scoring of Atopic Dermatitis.



KISALTMA VE SİMGELER

AD: Atopik dermatit

CCL: Kemokin (C-C motif) Ligand (Chemokine (C-C motif) Ligand)

CD3/4/8: Cluster of differentiation

CLA: Kutanöz lenfosit antijeni

DH: Dendritik hücre

FcεRI: Fc epsilon Reseptör I

FcεRIα: Yüksek afiniteli IgE reseptörlerinin α subuniti

FLG: Flagrin

GM-KSF: Granulosit makrofaj koloni stimulan faktör

HBD-2: İnsan B defensin

IFN-γ: İnterferon gama

İgE: İmmünglobulin E

IL: İnterlökin

KS: Kortikosteroid

LH: Langerhans hücresi

NK: Doğal öldürücü hücre (Natural killer cell)

PUVA: Psöralen ve Ultraviyole A

RAST: Radio Allergo Sorbent Test

RDW: Kırmızı küre dağılım genişliği

SCORAD: Atopik dermatit ağırlık ölçeği (SCORing Atopic Dermatitis)

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SPINK5: Serin peptidaz inhibitör kazal tip 5

Th1: T helper 1

Th2: T helper 2

TIM-1: T hücre immünglobulin domain ve müsün domain protein 1

TK: Topikal kortikosteroid

TKİ: Topikal kalsinörin inhibitörü

TLR: Toll benzeri reseptör (Toll like receptor)

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa

TSLP: Timik stromal lenfopoetin

UVA-1: Ultraviyole A-1

UVB: Ultraviyole B

TABLÖLAR

TABLO-1: Atopik Dermait tanısında Hanifin-Rajka kriterleri

TABLO-2: Epidemiyolojik çalışmalar için önerilen tanı kriterleri

TABLO-3: AD’de tanımlanan immünregülatuar anomaliler

TABLO-4: Atopik Dermaitli infantların tanısında Hanifin, Koswick ve Seymour kriterleri

TABLO-5: Gruplar arası karşılaştırma sonuçları

TABLO-6: Yaş Gruplarına Göre SCORAD Evreleri

TABLO-7: Çalışma Grubundaki Yaş Alt Gruplarının İnflamasyon Belirteçleri Açısından Karşılaştırılması

ŞEKİLLER

ŞEKİL-1: AD ‘nin doğal sürecinde Gen-Gen ve Gen-Çevre Etkileşimleri

ŞEKİL-2: AD’nin Mekanizması

ŞEKİL-3: AD’de Basamak Tedavisi

ŞEKİL-4: Grupların Cinsiyet Dağılımı

ŞEKİL-5: Grupların Yaş Alt Gruplarına Ait Dağılımı

ŞEKİL-6: Ortalama SCORAD İndeks Skorlarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atopik dermatit (AD), hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerdeki çocukların %20'sini etkileyen kaşıntılı, kronik seyirli, relaps ve remisyonlarla seyreden inflamatuvar bir deri hastalığıdır (Rather et al, 2016). Atopik ekzema ile eş anlamlı olarak kullanılır (Friedmann et al,2010). Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen en sık 5 yaş altında daha sık görülür. Hastalığın 3 evresi vardır; infantil dönem (2 ay-2 yaş), çocukluk dönemi (3-11 yaş), adölesan ve erişkin dönem (12-20 yaş). Infantil formda yüz ve ekstansör bölgelere yerleşim gösteren eksüdasyon ile birlikte akut inflamasyon sıklıkla görülürken, yaşla birlikte fleksural bölgelere lokalize olup likenifikasyon ile birlikte kronik inflamasyon ve kepeklenme artar.

AD patofizyolojisi net olarak anlaşılamamıştır. Çevresel ve genetik faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklanan multifaktöryel bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Genetik yatkınlığa bağlı bozulmuş cilt bariyeri, doğal bağışıklık yanıtındaki bozukluklar, alerjenler ve Stafilokokus aureus gibi mikrobiyal antijenlere verilen artmış yanıt sorumlu tutulmaktadır (Arnold et al, 1990).

Son yıllarda nötrofil-lenfosit oranı (NLO) sistemik inflamatuvar durumun bir belirteci olarak kullanılmıştır. NLO, nötrofillerin total sayısının lenfositlere bölünmesiyle elde edilen bir orandır. AD hastalarında henüz incelenmemiş olan bu parametrenin bu hastalığındaki değerini araştıran bir yayına rastlamadık. AD' nin oluşum sürecinde inflamasyon temelini var olduğunu kabul ederek sağlıklı popülasyonla NLO düzeylerinin karşılaştırılmasını ayrıca bu hastalarda NLO düzeyinin hastalık şiddeti ile ilişkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Atopi; genetik yatkınlık varlığında, çevresel faktörlerin etkisiyle belirli antijenlere karşı tip I aşırı duyarlılık oluşturarak allerjik astma, allerjik rinokonjunktivit ve atopik dermatit geliştirme eğilimidir (Arnold et al, 1990). Atopik eğilimi olan kişilerde periferik kan total eozinofil sayısı yüksek ve doğal olarak karşılaşılan antijenlere (polen, ev tozu) karşı İmmunglobulin (Ig) E yapım yeteneği artmıştır (Leung et al, 1999). AD; başlıca tipik yerleşim bölgelerinde tekrarlamaya eğilimli, kaşıntılı, kronik seyirli ekzematöz lezyonlar olmak üzere, çok sayıda deri bulgusunun dışında, göz gibi organları da ilgilendiren belirtileri vardır.

2.2. Tarihçe

Atopi sözcüğü Yunanca'da garip veya alışılmamış anlamına gelen "atopos" sözcüğünden gelmektedir. Besnier ilk defa 1892'de AD ile allerjik rinit ve astım arasındaki beraberliği tarif etmiştir. Atopik ekzema terimi 1920'lerde kullanılmaya başlandıktan bir dekat sonra *Hill ve Sulzberger* "atopik dermatit" teriminin kullanılmasını önermişler. 1980'lerde *Hanifin ve Rajka*'nın AD'nin karakteristik özelliklerini bir liste olarak tanımlamasıyla (Tablo 1) klinik kavramında bütünlük oluşmuş oldu. 1994'te klinik çalışmalarda kullanmak amacıyla Büyük Britanya Çalışma grubu *Hanifin ve Rajka* kriterlerini sade ve geçerli bir şekilde geliştirmişlerdir (Tablo 2).

Tablo 1. Atopik Dermait tanısında Hanifin-Rajka kriterleri

ATOPIK DERMATİT TANISINDA HANİFİN-RAJKA KRİTERLERİ (2)
Major Kriterler (En az üç majör kriter bulunmalıdır)
Kaşıntı Tipik morfolojik özellik ve dağılım gösteren deri lezyonları Kronik ya da kronik olarak tekrarlayan dermatit Kişisel ve ailesel atopi öyküsü
Minör Kriterler (En az üç minör kriter bulunmalıdır)
Kserozis İktiyozis / palmar çizgilenme / keratozis pilaris Erken (Tip I) deri testi reaktivitesi Artmış serum IgE Erken başlangıç yaşı Kutanöz enfeksiyonlara eğilim / bozulmuş hücre aracılı bağışıklık Non spesifik el ve ayak dermatitlerine eğilim Meme egzeması Keilitis Tekrarlayan konjunktivit İnfracorbital dennie Morgan çizgileri Keratokonus Anterior subkapsüler katarakt Periorbital koyulaşma Fasial solgunluk ve eritem Pitriasis alba Anterior boyun katlantısı Terleme ile tetiklenen kaşıntı Yün ve lipid çözücülere intolerans Perifoliküler belirginlik Gıda intoleransı Çevresel ya da emosyonel faktörler tarafından etkilenen klinik seyir Beyaz dermografizm

Tablo 2. Epidemiyolojik çalışmalar için önerilen tanı kriterleri

Epidemiyolojik çalışmalar için önerilen tanı kriterleri (2)
Olmazsa olmaz;
Kaşıntılı deri hastalığı (ebeveyn tarafından belirtilern kaşıntı/sürtme/ovalama bildirilmesi)
Ek olarak aşağıdakilerden 3 ya da daha fazlası bulunmalıdır;
El bileği, diz çukurları, dirsek ön yüzleri, boyun çevresi gibi deri katlantı bölgelerinin tutulumu (10 yaşın altındaki çocuklarda ek olarak yanak bölgeleri)
Özgeçmişte astım ya da saman nezlesi (4 yaşından küçük çocuklar için 1. derece akrabada atopik hastalık)
Son bir yıl içerisinde genel olarak kuru deri öyküsü
Belirgin fleksural ekzema (4 yaşından küçük çocuklarda yanak, alın ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde ekzema)
2 yaşın altında başlangıç (Bu kriter çocuk 4 yaşından küçük ise kullanılmaz)

2.3. Epidemiyoloji

AD insidansı giderek artmakta ve son 40-50 yıl içerisinde her on yılda bir 1-2 kat artmakta olduğu bildirilmektedir (Yıldırım ve Özcanlı 2004). Genel olarak allerjik hastalıkların prevalansındaki artış, çevresel nedenlerle açıklanmaktadır. Hayatın erken dönemlerinde mikroorganizmalarla temasın olmaması atopik dermatite zemin hazırlamaktadır. (Hijyen hipotezi) Ayrıca bakteriyel ve viral hastalıkların sıklığında azalma, aşılarda, çevresel allerjenlerin artması, anne sütü ile beslenmede azalma, diyet değişiklikleri, obezite, fiziksel aktivitede azalma, hastalığın daha kolay tanınabilir duruma gelmesi, sıklığın artmasında suçlanan diğer faktörlerdir (Strachan and Hay 1989, Falco et al 2000, Burns et al 2004, Hywell 2005, Williams and Flohr 2006)

Hastalığın özellikle kentler ve sanayi bölgelerinde yüksek sosyoekonomik düzeyde artmış olduğu görülmekte olup bu artış nedeninin batılı yaşam tarzının yaygınlaşmasına bağlı olduğunu düşündürmektedir (Savaşkan 1994, Yıldırım ve Özcanlı 2004). Atopik dermatit prevalansı, özellikle gelişmiş ülkelerde yüksek, gelişmekte olan ülkelerde daha düşük olarak ölçülmüştür. Amerika, kuzey ve batı Avrupa, Afrika'nın kentsel bölgeleri, Japonya, Avustralya ve diğer endüstrileşmiş

ülkelerde çocuklarda prevalansı % 10-20 arasında, yetişkinlerde prevalansı yaklaşık % 1-3 arasındadır. Atopik dermatit prevalansı Çin, doğu Avrupa, Afrika'nın kırsal kesimi ve Asya'nın merkezindeki tarımsal alanlarda daha düşüktür (Friedmann et al 2010, Leung et al 1999). İnsidansı en yüksek kuzey Avrupa ülkelerinde (%15-30), en düşük ise Çin, Orta Asya ve Doğu Avrupa ülkelerinde (%5'in altında) tesbit edilmiştir (Williams et al 1999). Türkiyede AD, astım ve alerjik rinit gibi hastalıkların sıklığı giderek artmaktadır. Toplumumuzda görülme sıklığı %0.5 ile %1 olup, çocuklarda prevalansı %5 ile %10 arasında değişmektedir (Arıkan ve Nerin 2001).

AD her yaşta görülebilmekle beraber genellikle erken infant dönemde başlar (erken başlangıçlı atopik dermatit). Tüm AD'li hastaların %45'inde yaşamın ilk 6 ayında başlarken, %60'ında 1 yaşına ve %85'inde 5 yaşına kadar hastalık meydana gelir (Illi et al, 2004). Erkeklerde kızlara göre iki kat daha sık görülür. Bu çocukların en az %70'inde adolesan dönemden önce spontan remisyon oluşmaktadır (Arıkan ve Nerin 2001). Atopik dermatit, erişkin dönemde de başlayabilmektedir (erişkin veya geç başlangıçlı atopik dermatit).

Atopik dermatit başladıktan bir süre sonra, alerjik rinit ve astım gelişmesine *atopik diyatez* veya *atopik yürüyüş (atopic march)* adı verilmektedir. Atopik dermatitli hastaların yaklaşık olarak 1/3'ünde astım ve 2/3'ünde alerjik rinit geliştiği tahmin edilir. Atopik dermatitin gıda alerjisi ile ne oranda ilişkili olduğu tam olarak bilinmemektedir ancak birbirleriyle ilişkili oldukları kabul edilir (Dharmage et al, 2014).

2.4. Etyopatogenez

Atopik dermatitin etyopatogenezinde genetik yatkınlık yanında, çevresel faktörler, immünolojik olaylar, deri bariyer fonksiyonu bozukluğu, bir grup tetikleyici faktörün etkisiyle T hücre fonksiyonlarındaki immünolojik sapma sonucu oluşan "kaşıntı-kaşıma döngüsü" ve infeksiyöz ajanların kompleks bir ilişkisi söz konusudur (Boguniewicz and Leung 2011).

2.4.1. Genetik

Genetik yatkınlık AD gelişimi için önemlidir ve bir ön koşul olarak bilinir. AD gen-gen ve gen-çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu oluşan kompleks genetik bir hastalıktır (Bieber 2008) (Şekil 1). Monozigotik ikizlerdeki (% 75) AD için konkordans oranının dizigotik ikizlere (%20) göre daha yüksek olması da patogenezdaki genetik faktörlerin rolünü destekler (Larsen 2000). Her iki ebeveynde atopik dermatit bulunması çocukta atopik dermatit gelişme riski %60-80 iken, tek ebeveynde mevcutsa bu risk %30-50 arasına gerilemektedir. Annede atopi bulunması babada atopi bulunmasından daha yüksek bir risk oluşturmaktadır (Falco et al 2000, James et al 2008).

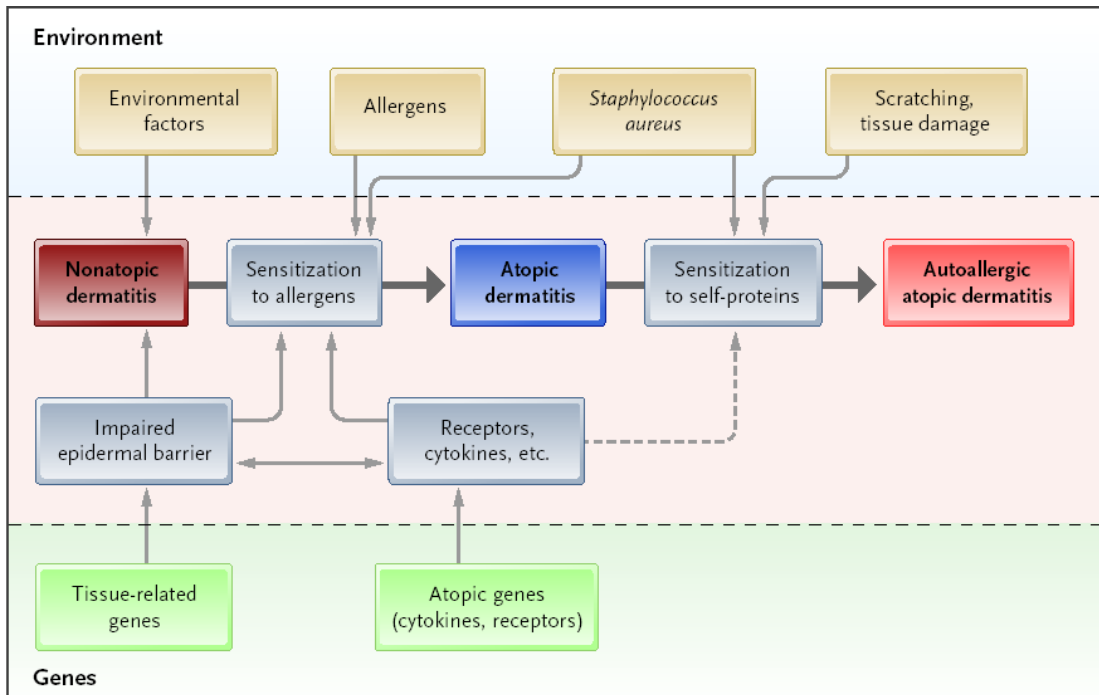
Atopik dermatit ile ilişkili olabilecek yirmiden fazla gen olduğu düşünülmektedir (Larsen 2000). Çalışmalarda 3q21, 1q21, 16q, 17q25, 20p, 5q31-33 ve 3p26 kromozom lokusları AD ile birlikteliği gösterilmiş kromozomlardır (Haagerup et al, 2004).

AD patogenezinde epidermal yapı proteinlerindeki mutasyonlar (örneğin filagrin mutasyonları) ve immün sistemde görevli bazı major elemanların mutasyonları (örneğin Th2 sitokin üretiminde artış) olmak üzere iki gen grubundaki mutasyonlar suçlanmaktadır (Bieber 2008, Chang 2008).

Atopik dermatitte mutasyonun en sık rastlandığı gen, aynı zamanda iktiyozis vulgaris geni olan 1q21'dir. Epidermal yapı proteinini kodlayan gen filagrin proteini de kodlamaktadır (Barnes 2009). Kromozom 1q21.3 bölgesindeki filagrin genindeki (FLG) mutasyonlar, filagrinin fonksiyonunu kaybetmesi veya azalmasına yol açarak epidermal bariyer bozulmasına yol açmaktadır (Seguchi et al, 1996). Ancak bu gendeki mutasyonlar patogenezi tamamen açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Filagrin mutasyonlarının, yüksek total serum İgE, yüksek oranda allerjen sensitizasyonu, çocukluk çağında astım geliştirme riski ve palmar çizgilenmede artışla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Weidinger et al, 2006). Filagrin genindeki fonksiyon kaybı sonucu deri bariyerinde defekt olmakta ve allerjenler, iritanlar, mikroorganizmalar kolayca deriye penetre olup bozuk immünolojik reaksiyona neden olmaktadır (Elias et al, 2008).

Kromozom 5q31-33 üzerinde bulunan sitokin gen kümesinde mutasyonlar AD'de tespit edilmiştir. Bu genler bazı interlökinleri (IL-3, IL-4, IL-5, IL-12, IL-13), GM-KSF, CD14 antijeni, T hücre immünoglobulin domain musin domain protein 1 (TIM-1) ve SPINK-5'i içerir. IL-4, IL-13, TIM-1 ve SPINK5'i içeren bir grup gen ekspresyonu AD'de rol oynar. Yüksek afiniteli İgE reseptörü (FcεRI; 11q13), mast hücre kinaz (14q11), IL4RA (İnterlökin 4 reseptör alfa) zinciri, Toll benzeri reseptör 2 polimorfizmleri AD ile ilişkili bulunmuş mutasyonlardır (Morar et al 2006, Alper ve Gerçeker 2011). Sitokinler T lenfositlerin 2 ana tipi tarafından üretilirler. T helper 2 hücreleri IL-4-5 ve IL-13 üretir ve bunlardan ilk ikisi İgE üretimini stimüle ederler. T helper 1'de ise başlıca IL-12 ve IFN-γ sentez edilir. Bunlar İgE sentezini baskırlar ve İgG sentezini sitimule ederler. 3q21 kromozomu T hücresi aktivasyonu ile ilişkilidir (Palmer and Cardon 2005). Genlerdeki polimorfizmler Th1-Th2 dengesinin Th1'e kaymasına neden olan IL-18'i veya doğuştan immün sistem reseptörlerini kodlarlar. AD'li bir kişide baskın Th2 sitokinler B lenfositlerini etkileyerek İgE sentezini uyarmaktadır (Lange et al, 2005).

Şekil 1: AD 'nin doğal sürecinde Gen-Gen ve Gen-Çevre Etkileşimleri (Bieber 2008)



2.4.2. İmmünolojik Mekanizmalar

Atopik dermatitin immünopatolojisi tam açıklanmamış olmakla beraber patogenezinde bazı sistemik ve kutanöz immün bozukluklar tanımlanmıştır (Tablo 3). Antijenle başlatılan ve T hücrelerinin aracılık ettiği inflamatuvar bir cilt hastalığıdır.

AD, astım ve allerjik rinokonjonktivit yüksek serum İgE seviyesi ve eozinofili ile karakterizedir. Atopik dermatitin ekstrinsik ve intrinsik olmak üzere iki tipi tanımlanmıştır. Atopik dermatit İg E aracılıklı gelişir ise buna allerjik, ekstrinsik atopik dermatit, İg E aracılıklı değil ise nonallerjik, non İg E aracılıklı veya intrinsik atopik dermatit olarak adlandırılır. Ekstrinsik tip AD'de total serum İgE seviyesi yüksek ve çevresel veya besin allerjenlerine karşı spesifik İgE mevcut olup %75'ini oluşturur. İntrensik tip AD'de total İgE seviyesi normaldir ve spesifik İgE bulunmaz. Ekstrinsik tipte başlıca çevresel faktörlerden etkilenip kalıtımın etkisi az iken intrinsik tipte kalıtımın etkisi ön plandadır (Kabashima 2013, Avgerinou et al 2008). Aeroallerjenlerden en sık toz akarları, polenler, hayvan atıkları ve tüyleri, besinlerden en sık inek sütü, yumurta, yer fıstığı, soya ve buğdayın AD'yi tetiklediği bilinmektedir. Besin allerjileriyle bebeklik ve çocukluk çağı AD'nin birlikteliğindeki sıklık ve bu yaş gruplarındaki ağır AD'li olgularda besin allerjisi varlığı tespit edilmiştir. Çocukluk döneminde bebeklik döneminde en sık görülen inek sütü, yumurta, yer fıstığı, soyaya ek olarak buğday, fındık, ceviz, balık ve kabuklu yiyecekler en sık tetikleyen gıdalar arasındadır. Daha büyük çocuk ve erişkinlerde ev tozu akarları, kedi-köpek tüyü, polenler, Alternaria tipi küf mantarları gibi inhalan allerjenlere karşı reaktivite gelişimi söz konusudur (Taşkapan 2011). Şiddetli AD olgularında besin allerjisi prevalansının arttığı bildirilmekte, Hill ve ark. yaptığı çalışmada İgE aracılı besin allerjisi ile AD arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (Hill and Hosking 2004). Ekstresek ve intresek AD klinik olarak benzemelerine rağmen ekstresek AD'de doku eozinofilisi daha fazla, lezyonal sitokin ekspresyonu ve epidermal dendritik hücrelerde (DH) daha yüksek oranda FcεRI ekspresyonu görülür. Spesifik İgE yüksek afiniteli Fc reseptörleri aracılığı ile mast hücrelerini

akive edip histamine salımına yol açarak kaşıntı- kaşıma döngüsü (itch-scratch cycle) ile AD'yi şiddetlendirebilir (Werfel 2009).

Hastalığın aktivitesi ile Ig E seviyeleri arasında bir korelasyon yoktur. Serum IgE seviyesi hastalık remisyona girdiğinde bile yüksek olabilmekte, atopi veya deri bulguları olmayan normal insanlarda da yüksek saptanabilmektedir (Carini and Fratazzi 1992, Harmanyeri ve Taşkapın 1998, Olesan 2001).

Besinlerin, mikroorganizmaların ve aeroallerjenlerin AD'yi tetiklediği bilinmektedir. Yüksek moleköl ağırlıklı allerjenlerin penetrasyonu için epidermal bariyer mutlaka bozuk olmalıdır. Bazı gıda alerjenleri ve aeroallerjenler dendritik hücreler yolu ile Th2 aktivitesini artırır (Shreffler et al, 2006). Atopik ciltteki keratinositlerde dendritik hücreler yolu ile Th2 polarizasyonunu sağlayan interlökin-7 benzeri timik stromal lenfopoyetin (*interleukin-7-like thymic stromal lymphopoietin*, TSLP) üretir (Soumelis et al, 2002). Bütün bu olaylarla deri inflamasyonu yaygınlaşır, GM-KSF veya kemokin gibi sitokinlerin artışı ile edinsel immün sistem de etkilenir. Sirkülasyondaki monosit fenotipi değişir ve AD'de prostoglandin E üretimi artar (Denburg 2006). Tüm faktörler, güçlü Th2 aktivitesini uyarıp sonucunda atopik sensitizasyonu için bir ortam oluşur.

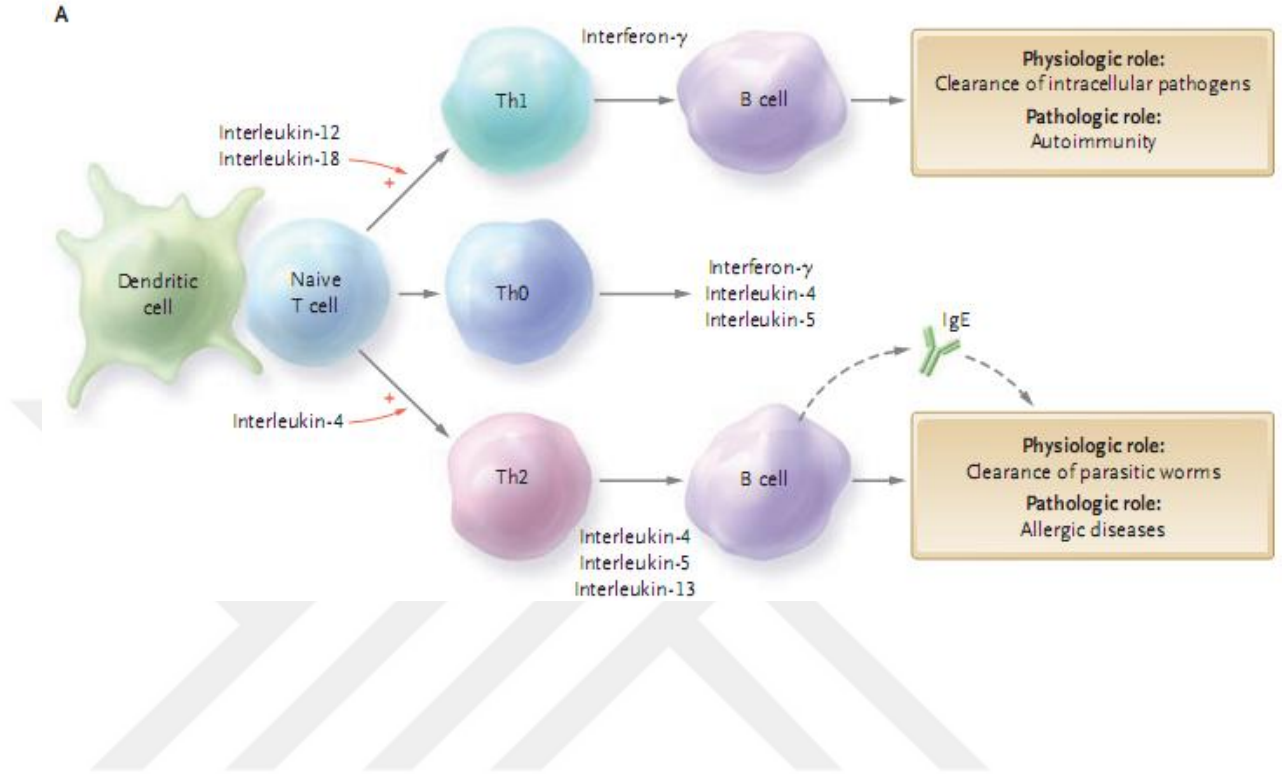
AD'de epidermal dendritik hücreler IgE taşırlar ve yüksek affiniteli reseptörü olan *FcεRI* eksprese ederler (Novak and Bieber 2005). Deri lezyonlarında, interferon-γ üretimi nedeniyle plazmasitoid kaynaklı dendritik hücrelerin sayısı oldukça azalmıştır. Epidermiste miyeloid dendritik hücrelerden Langerhans hücreleri ve inflamatuvar dendritik epidermal hücreler vardır (Wollenberg et al, 1996). Sadece atopik dermatitte, her iki tip hücre, IgE (*FcεRI*) için yüksek aktivite reseptörü eksprese ederler. Langerhans hücreleri normal deride bulunur ancak inflamatuvar dendritik epidermal hücreler sadece inflamasyonun olduğu deride bulunur. Bu hücreler allerjenleri alarak Th1 ve Th2 hücrelerine, muhtemelen regülatör T hücrelerine de sunarlar (Bieber 2008). Langerhans hücrelerine IgE bağlanması sonucu interlökin 16 üretimi ile derideki Th2 hücrelerini aktive eder (Novak et al, 2004). İnflamatuvar dendritik epidermal hücreler Th1'in IL-12 ve IL-18 sentezine neden olur ve proinflamatuvar sitokinler salınır.

AD hastalarında akut dönemde Th2 hücreleri baskın iken kronik dönemde Th1 ve Th0 hücreleri baskın olan bifazik inflamasyon vardır (Grewe et al, 1995). Lezyonların akut fazında Th2 hücrelerine ait sitokinler olan IL-4-5 ve IL-13 baskınlığı varken, kronik lezyonlarda Th1 ve Th0 hücrelerine ait olan IL-5, IL-12, IFN- γ ve GM-CSF’de bir artış olur. Th0 baskın sitokine göre Th1 veya Th2 yönünde diferansiye olur. Th1 hücrelerinde IFN- γ ekspresyonundaki artışı ile IL 12 artmakta ve epidermiste inflamatuvar dendritik hücreler ortaya çıkmaktadır (Mihm et al, 1976). Deride üretilen hemostatik ve inflamatuvar sitokinler derideki T hücre artışını yöneten kompleks mediator ağı içerisinde yer alır (Homey et al, 2006). Deri lezyonlarında bulunan inflamatuvar hücreler ve keratinositler yüksek miktarda kemoatraktanları üretir. Keratinosit kaynaklı olan timik stromal lenfopoietin, dendritik hücreleri Th2 yönünde uyarır. Bu yolla alerjik cevap başlar ve artar (Gombert et al, 2005). Th1 tarafından IFN- γ üretilir ve IFN- γ Fas reseptör yoluyla keratinosit apoptozuna eden olur (Trautmann et al 2000, Gilliet et al 2003). AD’de regülatuar T hücrelerin rolü incelenmekte ancak elde edilen bilgiler henüz yeterli değildir (Bieber 2008).

Fetal yaşamda Th2 hücre hakimiyeti varken doğumdan sonra atopik olmayan bireylerde “*immün sapma*” adı verilen mikroorganizma ve aeroallerjenlere maruziyet sonrası Th1 hakimiyeti oluşur iken atopik bireylerde immune sapma gerçekleşmeyip Th2 hakimiyeti doğum sonrası artarak devam etmektedir (Till et al, 1997).

Başlangıç fazında naif T hücreleri Th2 hücrelerine polarize olur ve Th2 sitokinleri olan IL-4, IL-13 üretilir. Bu sitokinler IgE üretimini ve cildin eozinofilik infiltrasyonunda rol alan endotel hücrelerinden adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükler. AD’nin karakteristik özelliği olan eozinofil üretimini IL5 aktifler. IL4 ve IL5, Th1 hücrelerinden IFN- γ üretimini azaltır. Atopik dermatitin geç fazında kronik deri lezyonlarının görüldüğü evrede IL-5, IL-12, IFN- γ ve GM-KSF artışının olduğu Th1 sitokin yanıtı baskın hale gelmektedir. IFN- γ , Th2 hücrelerinden IL4 ve IL5 üretimini azaltır. Th1 tarafından üretilen IFN- γ Fas reseptör yoluyla keratinosit apoptozuna neden olmaktadır. Atopik bireyler hem Th2 hem Th1 immün yanıtlarını birleştirebilirler. IL12 ve IL18’in Th2 yanıtından Th1 yanıtına geçişe neden olabileceği ileri sürülmüştür. IL12, keratinositler, dendritik hücreler, dermal makrofajlar ve eozinofiller tarafından üretilir (Werfel et al, 2002).

Şekil-2 :AD'nin Mekanizması (Bieber 2008)



Atopik dermatitte Th2 hücreleri ön plandadır. Derideki T hücre sayısı, IL16 düzeyiyle doğru orantılıdır. Th2 hücrelerini deriye çeken IL16'yı eozinofiller, mast hücreleri ve T hücreleri üretir. Bu nedenle aktiflenen T hücreleri inflamasyonu devam ettirir.

Keratinositlerden sentezlenen timik stromal lenfopietin (TSLP), dermisteki DH'lerin aktivasyonunu ve göçünü düzenleyip DH'lerden proinflamatuvar sitokin sentezlenmesine ve naif T hücrelerin Th2 yönünde farklılaşmasını kontrol eder (Alper ve Gerçeker 2011).

Tablo 3. AD’de tanımlanan immünregülatuar anomaliler

➤ Ig E sentezinde artış
➤ Yiyecekler, aeroallerjenler, mikroorganizmalar ve entorotoksinlere karşı spesifik Ig E düzeyinde artış
➤ B-hücreleri ve monositlerde CD-23 ekspresyonunda artış Bazofillerden histamin salınımında artış
➤ Geç tip hipersensitivite yanıtında yetersizlik
➤ CD8 süpresör/sitotoksik T hücre oranında azalma
➤ TH2 hücrelerinde ve bu hücrelerden salınan IL-4, IL-5 ve IL-13 salınımında artış
➤ TH1 hücrelerinden INF salınımında azalma
➤ IL-2 reseptör düzeyinde artış
➤ IL-10 ve PGE2 artışı ile birlikte monosit cAMP-fosfodiesteraz düzeyinde artış

2.4.3. Bozulmuş Deri Bariyeri

Epidermal bariyer bozukluğu fiziksel ve immunolojik bozukluklar nedeniyle meydana gelir. Savunmanın ilk basamağını oluşturan stratum korneumdaki primer bir hasarın AD’nin inflamatuvar kaskadını tetikleyerek transepidermal su kaybının artması ile iritan ve allerjenlerin girişine, sekonder enfeksiyona, enflamasyonun artmasına neden olduğu düşünülmektedir (Sajic et al,2012)

Derinin bariyer fonksiyonunda azalmasının nedenleri olarak; kornifiye tabaka genleri olan FLG, lorikrin ve involukrin mutasyonu, seramid düzeylerinde azalma, endojen proteolitik enzimlerin artması ve transepidermal su kaybının artışı gösterilmektedir. Derideki sebase glandların boyutlarında azalma ve buna bağlı stratum korneumda seramid azalması lezyonsuz deri de dahil transepidermal su kaybı ile deri kuruluğuna yol açar. Bununla beraber derideki aşırı kuruluğun diyetle alınan esansiyel yağ aside metabolizmasındaki bazı bozukluklar olduğu düşünülmektedir (Leung et al 1999,

Ertugrul 1997, Harmanyeri ve Taskapan 1998). Hastalarda diyetle eklenen gama-linoleik asitin klinik iyileşme sağladığı gösterilmiştir (Hamid et al 1994, Halbert et al 1995). Endojen proteazların aktivitesini artıran şampuan, sabun ve deterjan deride lipid metabolizmasını bozup epidermal bariyer fonksiyonun daha fazla azalmasına neden olabilir. Stafilokokların ve ev tozu akarlarının ürettiği proteazlar deri bariyerini bozar (Leung et al 1999, Alper ve Gerçekler 2011, Taşkan 2011).

2.4.4. Enfeksiyöz Tetikleyiciler

AD'li hastaların deri yüzeyinde sekretuar IgA düzeyinin azalmış olması kutanöz enfeksiyonlara eğilimin artmasına sebep olmaktadır (Yıldırım ve Özcanlı 2004). Atopik dermatit hastalarının bakteriyel, viral (herpes simpleks virus, molloskum kontagiozum, insan papilloma virus) ve fungal deri enfeksiyonlarına (*Trichopyton rubrum* ve *Malassezia* türleri) duyarlılığı artmıştır. %90'ından fazlasının derisinde *S.aureus* varlığı görülür. *S.aureus* kolonizasyonu ile AD şiddeti arasında ilişki olup AD alevlenmesinde kolonizasyonun etkisi vardır. Kaşıma sonucu *S. aureus*'un keratinositlere bağlanması artmaktadır. Ayrıca *S. aureus* kaynaklı seramidaz, deri bariyerindeki defekti arttırmaktadır (Cardona et al 2006). Ciltte stafilokokkus aureus çoğalmasının kontrolüyle ilgili antimikrobiyal peptid ailesinden İnsan B defensini HBD- 2 ve katelisin LL-37 yer alır (Abeck et al 1986, Ong et al 2002). Th2 sitokinlerinden AD'de artan IL4 ve IL13 HBD-2 ile katelisin indüksiyonunu inhibe edebilmektedir. *S. aureus* enterotoksini AD'de inflamasyonu artırır ve enterotoksin spesifik IgE meydana gelmesini provoke edebilir. Bu antikor AD hastalık şiddetini artırır. Enterotoksinler super antijen olarak işlev görerek major histokompatibilite kompleksi II (MHC II) ile etkileşime girerek çok sayıda aktive T hücresi ile enflamasyon genişler. Ayrıca enterotoksinler topikal kortikosteroid tedavisine direnç oluşturabilmektedir (Cardona et al 2006).

2.4.5. Kaşıntı

Kaşıntı AD'nin temel özelliği olup hayat kalitesini bozan en önemli yakındır. Atopik dermatitteki kaşıntının mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Nöropeptidler, interlökinler, proteazlar ve sitokinler direkt olarak kaşıntı reseptörlerine bağlanarak veya indirekt olarak histamin salınımıyla AD'deki kaşıntıyı tetikler. İnterlökin 31 (IL31), T hücreleri tarafından üretilen ve epitelyal hücrelerden inflamatuvar sitokin salınımını uyaran bir sitokindir. Atopik dermatit lezyonu olan deride hem IL31 hem de IL31 reseptörü miktarı artmıştır (Sonkoly et al 2006, Paus et al 2006, Neis et al 2006). Bakteriyal kolonizasyonu ile Stafilokok ekzotoksinlerine bağlı IL31 seviyesi artmaktadır. Bu veriler IL31'in kaşıntıda önemli bir yeri olabileceğini desteklemektedir.

2.5. Klinik Özellikleri

Klinik belirtiler hastalığın başladığı yaş dönemine bağlı olarak değişebilir. AD 3 evreye ayrılabilir: infantil dönem, çocukluk dönemi, adölesan-erişkin dönem.

2.5.1. İnfantil Dönem Atopik Dermatit (< 2 yaş)

Tipik olarak 2. aydan sonra başlar, hastaların yarısından azında 1.5-2 yaşında son bulabilir veya kalan kısmında çocukluk döneminde de devam edebilir. En sık kış ayında yanaklarla sınırlı olma eğilimindedir. Çene sıklıkla başlangıçta tutulur. Belirgin sınırlı eritematöz plaklar zamanla papüloveziküler plaklara ve eksudatif lezyonlara dönüşür. Oldukça pruritik olan bu papüloveziküller, kaşıma sonucu eksskoriyasyonlara dönüşür ve üzerleri kabuklanır. Çocukların çoğunda kaşıntı nedeniyle huzursuzluk ve uykusuzluk problemleri vardır. Yanakların dışında saçlı deri ve boyunda da görülebilir. Saçlı deride kepeklenme sıklıkla doğuştan vardır. Kalın, yumuşak seboreik tipte ya da pudra gibi kuru, yapışık tipte, eritemli ya da eritemsiz olabilir. İnfantil AD de karakteristik olarak bez bölgesi tutulmaz, bu durum teşhiste önemlidir ama patognomonik değildir. Yüzde perioral, periorbital ve perinazal bölgeler korunmuştur. Bebek emeklemeye başladıktan sonra sürtünmeye bağlı olarak dizlerde görülmesi önemlidir.

2.5.2. Çocukluk Dönemi Atopik Dermatiti (2-10 yaş)

Çocukluk dönemi, infantile dönemin ara vermeden devam etmesi sonucunda veya birkaç yıl iyileştikten sonra ortaya çıkması ile başlayabilir. Bu dönemde papüller prurigo ve likenoid lezyonlar olmak üzere iki tip lezyonla karşılaşılır. Kaşıntılı sulu kabuklu papüller şeklinde ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde görülen papüller ve prurigo tipi, antekubital ve popliteal fossalarda yerleşen küçük, kırmızı-kahverengi, sınırlı, tepeleri düz görünümde papüller ve papüllerin birleşmesiyle oluşturdukları plaklar likenifiye tipidir. Likenoid lezyonlar AD'nin karakteristik görünümünü oluşturan ve en sık görülen lezyonlardır. Deri infantil dönemin karakteristiği olan eksüdatif değil kurudur. Tırnak yatağında tutulum onikodistrofiye, kornik kaşıntı tırnak bozukluğuna yol açabilir. Başparmağını emen atopik çocuklarda başparmakta şiddetli dermatit, dudak yalayanlarda ise atopik keilitis saptanabilir. Sıcak, soğuk, kuru hava ve emosyonel stress gibi faktörler şiddetlenmesine ve sınırlanan bölgelerin dışına taşmasına yol açar. AD'nin infantil dönemi 10-12 yaşından önce herhangi bir zamanda kaybolabileceği gibi devam ederek erişkin döneme de geçebilir (Carini and Fratazzi 1992, Hanifin 1992, Savaşkan 1994, Habif 1996, Arnold et al 2000).

2.5.3. Adölesan-Erişkin Dönem Atopik Dermatit

Pubertenin başlangıcında özellikle antekubital ve popliteal fossaya yerleşen papüller ve bunların birleşmesiyle oluşan likenifiye plaklar ile karakterizedir. Şiddetli kaşıntı nedeniyle papüller ekskorye olur, takibinde eksudasyon, enfeksiyon ve kurutlanma meydana gelir. Likenifiye plakların çevresinde dağınık yerleşimli ekskorye papüller yer alır. Boynun yanları, göz kapakları, alın, saçlı deri, göğüs, bilekler, el ve ayak parmak sırtları, ayakların üst kısımları sık tutulan bölgelerdir. Yüzde eritemin olmadığı zamanlarda soluklu, infraorbital koyulaşma (rakun işareti) olur. Rakun işareti, genellikle gözaltı çizgilerinde belirginleşme (*Dennie-Morgan çizgisi*) ile birlikte dir. Boyun laterallerinde gözlenen retiküler tarzda gri-kahverengi renk değişikliğine 'kirli boyun işareti' adı verilmiştir. Yaz sonunda, iyileşen AD lezyonları, hipopigmente maküller şeklinde gözlenir (*Pitriazis alba*). Nadiren eritrodermi gelişebilir. AD'si ikinci dekatta başlayan hastalarda hızla oluşan bilateral subkapsüler katarakt gelişebilir. Özellikle kronik ve şiddetli olgularda bölgesel

lenfadenopati bulunabilir. Hastaların %70 gibi büyük bir oranında el dorasli ve el bileklerinde nonspesifik el dermatiti sık görülür (Carini and Fratazzi 1992, Hanifin 1992, Savaşkan 1994, Habif 1996, Arnold et al 2000).

2.5.4. Atopik Dermatite Eşlik Eden Karakteristik Bulgular

Dennie-Morgan Çizgisi (infraorbital katlantı): Doğumda veya hemen sonrasında görülen, hayat boyu devam eden iç kantusdan başlayıp pupilla hizasına kadar olan belirgin deri kıvrımıdır. AD'nin klasik bulguları arasında sayılır. Genellikle birkaç kıvrım şeklinde izlenir. Bu kıvrım herhangi bir hastalık gelişmeden önce de mevcuttur. (Savaşkan 1994, Leung et al 1999, Falco et al 2000)

Tip 1 cilt testi reaksiyonları: AD'li hastaların %80 inin prick testine pozitif reaksiyon verdiği gösterilmiştir (Dahl et al, 1987).

Göz Bulguları :

-Konjunktivit: Allerjik olan ve olmayan konjunktival irritasyonlar sıktır (Burns et al, 2004). Allerjik rinitle birlikte olabilir. Özellikle polenlerle oluşan tip 1 reaktivitenin göstergesi olabilir.

-Katarakt: Adolesan ve erişkin AD'lerin yaklaşık %10'unda anterior veya posterior subkapsüler katarakt gelişir. Özellikle 15-25 yaş arası, her zaman bilateral görülür (75,76). Özellikle yüz tutulumu olan yaygın AD'lerde sık görülür. Kataraktlı hasta PUVA tedavisi göremeyecei için tanı önemlidir (Burns et al, 2004, James et al 2008).

- Keratokonus: Nedeni bilinmeyen hastaları yaklaşık %1'inde görülen korneanın progresif olarak dışarı çıkıntı yapmasıdır. Görme defektine yol açabilir (Fry 2006, James et al 2008).

-Atopik Keratokonjunktivit: Likenifiye ve skuamlı palpebralar ve konjunktiva hiperemisi görülür iken keratit eşlik edebilir. Nüksler sonucunda görme kaybına yol açabilir (Fry 2006).

İnfraorbital koyulaşma: Orbita medioinferiorunda morumsu-grimsi renk değişikliğidir. Koyulaşmanın kronik enflamasyona sekonder hiperpigmentasyon olduğu düşünülmektedir (Falco et al, 2000).

Pitriazis Alba: Egzematöz dermatit sonucunda meydana gelen postenflamatuvar hipopigmentasyondur. Özellikle yanak ve ekstremitelerde görülen, belirsiz sınırlı, hipopigmente maküllerdir. Özellikle güneş gören ve yoğun pigmentasyonu olanlarda belirgindir (Solomon 1985, Braun- Falco et al 1996, Falco et al 2000).

Perifolliküler Belirginleşme: Follikül ağızlarında 1-2 mm'lik gelişen papüllerdir. Gövdede daha belirgin olup kaz derisine benzer bir cilt gelişebilir. Generalize Perifolliküler belirginleşme AD için patognomonik sayılabilir (Dahl et al, 1987).

Beyaz Dermografizm: Egzematöz bir bölgeye künt bir nesneyle linner basınç uygulamasından 30 saniye sonra beliren ve birkaç dakika devam eden beyaz çizgidir. 'Lewis'in üçlü yanıtı'ndan farklı olup kabarıklık olmaz, kızarma yanıtının yerinde beyazlama almıştır. Kontakt dermatit, greft versus host gibi hastalıklarda da görülebilen AD'E özgü olmayan bir bulgudur (Fry 2006).

Yüzde Solukluk: AD'nin karakteristik özelliği olup, perioral, perinazal ve periorbital solukluktur. Yüzeysel kutanöz vasküler yapıların soğuğa karşı hassasiyetinin artmasına bağlı vazokonstriksiyonu sonucu görülür. Gençlerde yaşlılardan daha çok görülüp bireylerin soğuğa duyarlılığı sonucunda elleride soğuk olma eğilimindedir (Savaşkan 1994, Fry 2006, James et al 2008).

Kaşıntı: AD'de sık görülüp, hafif dokunma, hava teması, ısı değişikliği veya deride minimal hasar gibi küçük uyaranlarla kişi normal kişilerden farklı olarak şiddetli kaşınma hissi oluşabilir. Mekanik, termal ve elektriksel stimuluslar ağrı oluşturmayacak düzeydeyse kaşıntı fenomeni ile sonuçlanır (Dahl et al, 1987).

Kserosis: %50'sinden fazlasında deri kurudur. Hatta sadece derisi kuru olup egzema öyküsü olmayan hastaların ailesinde atopi öyküsü vardır. Kserosis, deri lipid metabolizmasındaki ve bariyer fonksiyonundaki bozukluğa bağlı transepidermal su kaybına bağlıdır. Özellikle ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde olup, su ve solventlere maruziyet artırır. İklim koşulları açısından yüksek nemli düşük basınçlı bölgelerde hastalar rahat eder. Kış aylarında ısıtılan evlerde düşük nem oranına bağlı, kuru soğuk ve rüzgarın artırıcı etkisi vardır (Solomon 1985, Dahl et al 1987, Leung et al 1999, Falco et al 2000, Burns et al, 2004).

Palmar hiperlinearite: Palmar çizgilerde artış kısmen kserosise bağlı olup AD'li hastaların %20-30'unda iktiyozis vulgaris birlikteliği saptanmıştır. Kötü prognoz olduğunu bildiren araştırmacılar vardır (Leung et al 1999, Falco et al 2000).

Hertoghe Belirtisi: Mekanik olarak sürekli kaşımaya sekonder veya otonom sinir sistemi bozukluğuna bağlı olduğu savunan görüşler vardır. Kaşlar lateralden seyrelmiş veya tamamen dökülmüştür (Savaşkan 1994).

Keilitis: Özellikle kış aylarında dudaklar kuru ve skuamlıdır. Üst dudak enflamasyonu AD'de spesifik olup alt dudakta genelde orta kısımdan fissürizedir. Alt dudakın yalanmasına bağlı perioral dermatit, anguler keilit ve perleşte klinik olarak gözlenebilir (Solomon 1985, Falco et al 2000).

Coğrafik dil: Ailesel atopi öyküsü olan bireylerde olmayanlara göre daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (Leung et al, 1999).

2.6. AD'De Tetikleyici Faktörler

Tedavi planlanmasında tetikleyici faktörlerin belirlenmesi gerekir.

Temas alerjenleri ve tahriş ediciler: Epidermal bariyerin bozulması ile temas alerjenlerinin (nikel, peru balsamı, latex), iritan maddelerin (dezenfektanlar, çözücüler), parfüm ve koruyucuların deriye girişi kolaylaşır. Glukokortikoidlerin de temas alerjeni olarak bildirimini artmaktadır (Ruzicka 1998, Leung et al 1999).

Solunum yolu alerjenleri: Alerjen kaynakları; mevsimsel olarak polenler, iç mekanlarda ev tozu akarları ve küfler, kürklü evcil hayvanlardır. Tanıda atopi yama testi ile kolaylıkla alerjenler tanınır (Ruzicka 1998, Leung et al 1999).

Besinler: Bebek ve küçük çocuklarda gıda faktörü erişkinlerden daha fazladır. Besinler, allerjik ve allerjik olmayan mekanizmalar ile AD'ı tetikleyebilir. Mesleki temasla antijenik gıda proteinleri epidermal bariyeri aşp kontakt ürtikeryan yolu ile AD'ı alevlendirebilir.

Mikrobiyal Faktörler: Hastaların %95'inin derisinde bulunan stafilokokus aureus'a bağlı Antistafilokok IgE veya T hücre yanıtının süperantijenle uyarımı AD oluşumunda rol oynayabilir (Savaşkan 1994, Ruzicka 1998).

Stres: AD ataklarının tetikleyebilir. Yaklaşık %50 hastada strese bağlı alevlenme tespit edilmiş (Ruzicka 1998).

İklim: Kış mevsiminde kserosis ve havalandırılmayan mekanlar AD'ı tetikleyebilir (Dahl et al 1987, Ruzicka 1998, Leung et al 1999).

2.7. Tanı

Öykü ve klinik özelliklere göre AD tanısı konulmaktadır. Spesifik klinik veya laboratuvar bulgusu yoktur. Bugün tüm dünyada kullanılan AD tanı kriterleri , ilk 1980 yılında Hanifin ve Rajka tarafından belirlenmiştir (tablo 1). Bu tanı kriterleri majör ve minör kriterlerden oluşur. AD tanısı için kaşıntı ve beraberinde en az üç majör kriter olmalıdır. Üç veya daha fazla minör kriter, bir majör kriter yerine geçebilmektedir. Bu durumda , 5 majör kriterden üç major kritere eşlik eden üç de minör kriter olması teşhis için yeterlidir (Yıldırım ve Özcanlı 2004).

1987 yılında Hanifin, Koswick ve Seymour, infantlar için farklı tanı kriterleri önermişlerdir. Bu kriterlere göre atopik dermatit tanısı için en az 2 major veya 1 major 1 minör kriter gerekmektedir (Seymour et al, 1987).

Tablo 4. Atopik Dermaitli infantların tanısında Hanifin, Koswick ve Seymour kriterleri

Major Kriiterler
1. Ailesel atopi öyküsü
2. Tipik morfoloji ve dağılım
3. Pruritus
Minör Kriterler
1. Kserozis, iktiyozis veya hiperlineer avuç derisi
2. Perifoliküler belirginleşme
3. Postauriküler fissürasyon
4. Saçlı deride deskuamasyon

1994 yılında Williams ve İngiliz çalışma grubu (*UK working party*), Hanifin ve Rajka ‘ya ait tanı kriterlerini basitleştirerek geniş epidemiyolojik çalışmalarda da kullanılabilen yeni kriterler belirlemiştir (tablo 2).

Bu kriterlerin özgünlüğü %96 duyarlılığı %85 civarındadır.

2.8. Atopik Dermatit Ağırlığının Değerlendirilmesi

Atopik dermatitin ağırlığının değerlendirilmesinde kullanılan birçok test vardır. Bu testlerden en iyi bilinenler “Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index (SCORAD)”, “Patient-Oriented Dermatit Measure (POEM)”, “Eczema Area and Severity Index (EASI)” ve “Tree Item Severity (TIS)” skorlamasıdır. Bu testlerden SCORAD yaygın kullanılan, iyi uyarlanmış, nesnel ve öznel değerlendirmeleri birlikte içeren bir testtir. Eczema Area and Severity Index, semptomların doktor tarafından nesnel olarak değerlendirildiği bir testtir. Patient-Oriented Dermatit

Measure hasta ve yakınları tarafından ifade edilen belirtilerin değerlendirildiği bir testtir, bu nedenle güvenilirliği tartışmalıdır. Tree Item Severity ise AD'nin ağırlığını değerlendiren en basit skorlama yöntemidir. Halen en yaygın kullanılan ve güvenilir olan SCORAD testidir.

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

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

B. Doktor tarafından değerlendirilen nesnel bulgular sırasıyla 1. Eritem 2. ödem/papulasyon 3. sulanma/kabuklanma 4. Ekskoriasyon 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; $25 <$ ve <40 ise orta; >40 ise ağırdır (Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis).

2.9. Ayırıcı Tanı

Dermatozlar arasında özellikle infantil dönemde seboreik dermatit, napkin dermatiti, iritan ya da allerjik kontakt dermatit, numuler dermatit, skabies ve palmoplantar psöriazis yer alır. İlk aylarda, infantil seboreik dermatit ile atopik dermatit ayırımı yapmak zor olsa da, zamanla bu ayırımı yapmak kolaylaşır. Konjenital hastalıklardan Netherton sendromu, familyal keratozis pilaris düşünölmelidir. Çok ağır atopik dermatiti olan, tekrarlayan sistemik ve kulak infeksiyonları olan, peteşi, malabsorbsiyon ve büyüme geriliği olan infantlarda immün yetmezlik sendromları ve metabolik bozukluk hastalıkları açısından araştırılmalıdır. İmmün yetmezlik sendromlarından: Wiskott- Aldrich sendromu, Ataksi telenjektazi, Histiositozis X, Hiperimmunglobulin E sendromu, Fenilketonüri düşünölmelidir. Malignitelerden Letterer Siwe hastalığı ve kutanöz T hücreli lenfoma, ayrıca Ritter hastalığı (dermatitis eksfoliyativa neonatarum) akla gelmelidir. Metabolik hastalıklardan çinko, pridoksin (vitamin B6) ve niasin eksikliği düşünölmelidir. İmmunolojik hastalıklardan Dermatitis Herpetiformis, pemfigus foliyaseus ve dermatomyozit düşünölmür. Ayrıca, Hiper-IgE (*Job's*) sendromu, hipereozinofilik sendrom ve kronik granulomatöz hastalık da ayırıcı tanıya giren hastalıklardır (Solomon 1985, Dahl et al 1987, Leung et al 1999, Arnold et al 2000, Yıldırım ve Özcanlı 2004, Burns et al 2004, James et al 2008).

2.10. Histopatoloji

AD'yi diğer hastalıklardan ayırıcı tanısı için biyopsi gerekebilir. Histopatolojik bulgular nonspesifik olup klinik evreye bağlı olarak değişmektedir. Akut lezyonlarda, hiperkeratoz, parakeratoz, granüler tabakada azalma, akantoz, karakteristik interselüler ödem, folikül ağızlarında belirgin spongioz, üst dermiste lenfosit ve monositin oluşum infiltrasyonu izlenir. Kronik evrede, epidermiste belirgin hiperkeratoz, azalmış spongioz, langerhans hücrelerinde ve mast hücrelerinde artış, dermiste monosit ve makrofajdan zengin infiltrat izlenir. Dokuda eozinofili nadirdir (Dahl et al 1987, Savaşkan 1994, Leung 1996, Braun- Falco et al 1996, Falco et al 2000, Arnold et al 2000, Yıldırım ve Özcanlı 2004, Tüzün 2005, James et al 2008).

2.11. Laboratuvar Bulguları

Tanı klinik ve öykü ile konulan hastalıkta laboratuvar bulguları tanıyı koydurmayıp özellikle de erişkin başlangıçlı AD'de tanıyı doğrulamak amacıyla yapılabilir. Total IgE, allerjen spesifik IgE, total eozinofil sayımı, deri prick testi, intradermal test, atopi yama testi tanıyı doğrulayan testlerdir.

AD hastalarının %75-80'inde total IgE düzeyi yüksektir ve periferik kanda eozinofili saptanabilir. Serum IgE düzeyi astım ve allerjik rinitin eşlik ettiği hastalarda daha yüksektir. Normal popülasyonun %15'inde, scabies, kutanöz T hücreli lenfoma gibi hastalıklar ve parazitlerde da total IgE düzeyi yüksek bulunur. Dolayısıyla tanı için yeterli spesifite ve sensitiviteye sahip olmamakla birlikte tanıyı doğrulayıcı testlerdir (Leung et al 2003, Akdis et al 2006).

1971'de geliştirilen radyoallergosorban testi (RAST) ile spesifik IgE antikorları saptanmaktadır. Spesifik IgE antikorları atopiyi gösterip, ekstrinsik tipte pozitif, intrinsic tipte negatiftir. RAST pahalı bir test olduğu için kullanımı tartışmalıdır. Spesifik IgE antikorların henüz sensitize olmamış birinci fazdaki hastalarda saptanamadığından gerekliliği tartışmalıdır (Falco et al 2000, Burns et al 2004).

Prick Test: Allerjik reaksiyonların değerlendirilmesinde en elverişli ve en ucuz tarama testidir. Test pozitifliği AD'li kişilerde %90'ı bulunduğundan tanı kriterleri arasındadır. Prick testinde belirli allerjene karşı tip 1 hipersensitivite reaksiyonu

sonucuna bakılır. Deriye hasar verilerek allerjen içeren solüsyonuygulaması ile allerjenlerin epidermise sızması sağlanır. Mast hücrelerinden 5 dakika sonra histamine ve triptaz salınımı başlar ve 30 dakikada pik yapar. Histamin eritem ve ödem gelişiminden major sorumludur. Pozitif sonuçlar klinik yakınmalar ile uyum gösterirken testin sensitivitesindeki düşüklükten kaynaklı yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkar. Hastalığın aktif döneminde yapılması, allerjen solüsyonların birbirine çok yakın uygulanması, dermografizmin bulunması sonucunda yanlış pozitif sonuç elde edilebilir. Klinik yakınmalar ile ilgili olmayan pozitif sonuçlar; allerjen solüsyonunda saflığı bozan madde varlığı, hastanın kan transfüzyonu ile Ig E tipi antikor almış olması, kişide daha sonra klinik allerji gelişecek olması ile elde edilebilir. Test aktivitesinin bozulmaması için antihistaminik ilaçların en az 48 saat önce, immünsüpresif, trankilizan ve antidepresan ilaçların kesilmiş olması gerekir. Solunum allerjenleri gıda allerjenlerine göre daha güvenilir sonuçlar verir. Gıdaların sindirimi esnasında değişime uğraması ile sekonder allerjenlerin oluşumu sonucu olabilir (Savaşkan 1994, Burns et al 2004, Demirel 2005).

Intradermal Testler: Prick teste göre 100-1000 kat daha duyarlı olmasına rağmen yanlış pozitif sonuçlar görülebilir. Özellikle solunum allerjenleri için değerli bir testtir. Test uygulanımından sonraki 15-20. dakikada değerlendirilir. Sistemik reaksiyon riski prick teste göre daha yüksek olduğu için dikkatli olunmalıdır (Savaşkan 1994, Demirel 2005).

Atopi Yama Testi: Normal yama testine benzer allerjenlerin sırta uygulanmasının ardından 24-48 saatteki ekzematöz lezyonlar değerlendirilir. IgE aracılı Tip 1 reaksiyon gelişir. AD lezyonları inhalan allerjenler ve besin allerjenleriyle tetiklenen hastaların değerlendirilmesinde kullanılır. Aeroallerjenlere maruz kalan yerlerde ekzeması olanlarda yüksek oranda pozitif bulunmuş. Atopisi olmayanlara göre anlamlı oranda yüksek pozitiflik saptanan test AD hastaların %15-70'inde pozitifdir (Turjanmaa et al, 2006).

Kazıma Testi (Scratch Test): Kanam meydana getirmeden yapılan çiziklerin üzerine allerjenler uygulanır. Dermografiz nedeniyl yanlış pozitiflik görülebilirken sistemik reaksiyonlara da yol açabilir (Savaşkan 1994).

Bakteri kültürü; hastaların büyük kısmında *S. aerues* kolonizasyonu olduğu için, Tzanck testi; herpes şüphesi var ise yapılabilir.

2.12. Komplikasyonlar

Oküler Problemler

AD ile ilişkili olan gözkapağı dermatitis ve kronik blefarit korneada skar gelişimine yol açarak görmede bozulmaya neden olabilir. Keratokonjonktivite bağlı kaşıntı, yanma, sulanma ve bol mukoid akıntı gibi semptomlar görülebilir. Keratokonus, korneada dejeneratif değişiklik ve görme bozukluğuna sebep olabilir. Şiddetli AD hastalarının %10'unda katarakt görülür (Friedmann et al, 2010).

Enfeksiyonlar

AD lezyonlarının %90'ından fazlasında bulunan *S. aureus*' bağlı sekonder bakteriyal enfeksiyon bulguları olarak bal rengi krut, folikülit ve piyoderma, rejional lenfadenopati görülebilir. Bakteriyal enfeksiyonlar AD'yi alevlendirebileceği için antibiyotik tedavisi verilmelidir.

Viral enfeksiyonlar komplike olabilir. Herpes simpleks virus ile ekzema herpetikum ve su çiçeği virüsü ile ekzema vaksinatum adı verilen akut jeneralize enfeksiyonlar siktir. Lezyonların *S. aerues* ve *S. pyogenes* ile süperenfeksiyonu sonucu herpetik keratokonjonktivit ve meningoensefalit gelişebilir.

Verrü, molluskum kontagiozum ve *Malassezia spp.* ve *Candida spp.*'lere bağlı fungal enfeksiyon görülme sıklığı artmıştır (Friedmann et al, 2010).

Eksfoliyatif Eritrodermi

Nadir görülmesine rağmen hayatı tehdit eden bir durumdur. Yaygın deri tutulumlu hastalarda gelişebilen, jeneralize eritem, skuamlanma, sızıntı, krutlanma, lenfadenopati ve ateş tablosudur.

Büyüme Gelişme Geriliği

Uzun süreli sistemik veya topikal kortikosteroid tedavisine bağlı veya hastalığa bağlı olarak gelişebilir (Burns et al, 2004).

Psikososyal etki

Şiddetli kaşıntı, uykusuzluk kişiyi derin etkilemekte ve davranışsal sorunlara yol açabilmektedir (Friedmann et al, 2010).

2.13. Tedavi

AD tedavisi geniş sorguya dayanmaktadır; başlangıç yaşı, aile öyküsü, tetikleyen faktörler, enfeksiyonlar, banyo ve nemlendirme hataları, iritasyonlara maruz kalma, ateş, terleme, emosyonel, stres, alerjiler, geçmişte kullanılan tedaviler dikkatle incelenmelidir. Tetikleyici faktörleri bulup ortadan kaldırmak çok önemlidir. Tetikleyici faktörlerin çok sayıda olması, çok yönlü ve son derece kişiye özel bir tedavi yaklaşımı gerektirir. Atopik dermatitte tedavi seçimi hastanın yaşı, cinsiyeti, lezyonların yerleşim yeri ve hastalığın şiddetine göre değişir. Çocuklarda ailenin bilgilendirilmesi ve eğitimi çok önemlidir. Hastalara hastalığın kronik bir hastalık olduğu, tedavinin küratif olmadığı, semptomların azaltılmasında tedaviye uyumun önemi anlatılmalıdır (Finlay 2001). Klasik tedavi rejimi akut atakları kontrol altına alacak şekilde kısa süreli tedavidir. Ayrıca alevlenme dönem sayısını azaltmak için deri enflamasyonunun ve S. aureus kolonizasyonunun erken dönemde devamlı bir şekilde kontrol altına alınması önemlidir. Böylece gelecekte meydana gelecek olan çevresel antijenler ve otoantijenlerle sensitizasyonun önlenmesinde yararı olabilir.

Tetikleyici Faktörlerden Kaçınma:

En önemli tedavi basamaklarından biridir. Tetikleyici faktörlerin tespiti ve hastaya korunma yollarının öğretilmesi ile atak sayısını azaltıp remisyon süresi uzatılmış olur.

Çevresel ve besin allerjenleri anamnez ve allerji testleriyle tespit edilerek belirlenebilir. Ev tozu akarlarına karşı alınacak etkili önlemlerin faydalı olduğu

izlenmiş. İnfant ve çocukluk döneminde besinin allerjenlerinin beslenme yetersizliğine yol açmadan saptanan besinlerin eliminasyon diyeti ile uzaklaştırılması önerilmektedir. Aşırı sıcak, uzun süre güneşte kalmak terlemeye ve irritasyona yol açabileceğinden kaçınılmalıdır. Yeni alınan çamaşırlar yıkandıktan sonra giyinilerek tekstil kimyasallarından kaçınılması olunur. Deterjan kalıntısını önlemek için sıvı deterjan kullanıp iki kez durulama yapılmalıdır. Naylon içerikli ve sentetik kıyafetler yerine pamuklu rahat kıyafetler tercih edilmelidir. Banyo ile mikroorganizma ve derideki kimyasallardan arınarak rahatlama sağlanılabilir. Ancak sıcak suyla ve uzun süreli banyodan kaçınılmalı, duş jeli ve sabun yerine sabun,deterjan içermeyen nötral pH'lı temizleyici ürünler kullanılmalı ve banyodan sonra nemlendirici uygulanmalıdır. Sık el yıkamadan kaçınıp nemlendirici özellikli nötral pH'lı sabunlar veya dağılabilen krem formlu temizleyiciler kullanılmalıdır. Yaşanılan çevre sıcaklık ve nem açısından uygun olmalı, kirli ve tozlu yerlerden kaçınılmalıdır. Kapalı ortamlarda sigara dumanından, açık alanlarda trafik egzozundan kaçınılmalıdır. Emosyonel stress hastalığı tetikleyebilir, lüzum halinde psikiyatri konsültasyonu önerilebilir (Leung et al 1999, Burns et al 2004, Tunalı ve Bülbül 2004, Fry 2007, Mete ve ark 2007, Friedmann et al 2010, Şentürk 2010, Taşkapan 2011, Ring et al 2012).

AD de tedavi yaklaşımı dört grupta sınıflandırılabilir: 1. Topikal tedaviler 2. Sistemik tedaviler 3. Fototerapi 4. İmmunoterapi.

2.13.1. Topikal Tedaviler

2.13.1.1. Derinin Nemlendirilmesi

AD'de deri bariyer fonksiyon bozukluğu, transepidermal artmış su kaybı ve azalmış su tutma kapasitesi nedeni ile nemlendiriciler tedavinin ana basamağını oluşturmaktadır. Ekzematize bölgeler üzerine direkt tedavi edici etkisinin olmamasına rağmen tetikleyen irritant faktörlerden koruyup topikal kortikosteroidin etkisini artırmaktadır. Nemlendiricilerin losyon, krem, pomad formlarının derinin kuruluk şiddeti, uygulanacak olan bölge ve mevsime göre tercih edilmelidir. Pomadlar oklüziv özelliklerinden daha az yanma, batma hissi meydana getirirken, folikülite yol açabilmektedir. Losyon ve krem formları çözücü ve parfüm içerip irritasyona yol

açabilirken losyon formun içerisindeki suyun buharlaşması ile kurutucu etki oluşturabilir. Günde iki kez nemlendirici uygulanmalıdır. Bir çalışmada uzun süreli nemlendiricinin AD'deki kserozise etkili olduğu tespit edilmiştir (Boralevi et al, 2013). Başka bir çalışmada nemlendirici kullanan bebek hastaların topical steroid ihtiyacının azaldığı saptanmıştır (Grimalt et al, 2007). Üre içeren nemlendirici kullanımı ile nüks riskinin 1/3 oranında azaldığı izlenmiştir (Wiren et al, 2009).

Banyonun yatıştırıcı etkisi olup ılık banyo sonrası ilk üç dakika içinde derinin nemlendirilmesi etkili olur.

Patogenezden sorumlu olan stratum korneumdaki hücreler arası lipidlerin eksikliği, kolesterol, temel yağ asitleri ve seramidlerin oranındaki bozukluktan yola çıkarak bu fizyolojik deri bariyer lipidleri içeren nemlendiriciler denenmektedir. Bu lipidlerin ekzojen okluzivlere üstün olarak stratum korneumda daha derinlere etki edebilme ve stratum korneumda lipid bariyer parçası olabildikleri bildirilmiştir (Elias 2009, Varothai et al 2013).

2.13.1.2. Topikal Kortikosteroidler

AD akut alevlenmesinde kullanılan en önemli ilaç ve ilk basamak tedavi seçeneğidir. Anti-inflamatuvar, immünsupresif, vazokonstriktif, anti-proliferatif etkilerinin yanında var olan bakteri kolonizasyonunu ve Staf. aureus yoğunluğunu azaltır. Seçilecek topikal ajanın potansi; hastanın yaşı, uygulanacak alan, lezyonların yaygınlığı, akut ve kronik lezyon oluşuna göre değişir. Derinin ince olduğu göz kapağı, yüz, aksilla ve genital bölgede düşük potensli, kalın ve likenifiye plaklar ve palmoplantar bölgede yüksek potensli topikal kortikosteroidler (TK) kullanılmalıdır. TK'nın formunda tedaviyi etkilemektedir. AD'de pomadlar intertrijinoz, sulantılı, erode lezyonlar haricinde daha etkilidir. Krem formunda kontakt dermatite yol açabilecek taşıyıcı içerebildiklerinden, losyon formu ise nemlendirme özelliğine sahip olmadığından tercih edilmemelidir (Buys 2007). Tedavi, alevlenmenin kontrol altına alınabildiği en kısa süre ile uygulanmalıdır (Maloney et al, 1998). Alevlenme döneminde özellikle ilk birkaç gün banyo sonrası günde iki kez kullanımı önerilmektedir. Yan etkileri nedeniyle önce kısa süre ile yeterli potensle TK uygulanımı, sonra düşük potensli kortikosteroid kullanımı ve beraberinde de

nemlendirici ajanlar ile kombine edilmesi önerilmektedir (Savaşkan 1994, Yıldırım ve Özcanlı 2004, Tüzün 2005). Çocuklarda deri yüzeyi nispeten geniş ve sistemik emilim riskinin yüksek olması nedeniyle düşük potensli TK'lar tercih edilmelidir. Üç aylık veya daha büyük AD'li çocuklarda kortikosteroid gerekliyse FDA onayı alan flutikazon puropionat %0.5 içeren preparat kullanılmalıdır (Hanifin and Toft 1999, Banon et al 2002, Charman and Williams 2003). Son yıllarda TK'ların günde bir kez uygulamanın iki kez uygulama ile etkinlik farkı olmadığı, yan etki ve maliyetin azaldığı yönünde çalışmalar mevcuttur (Williams 2007). Akut alevlenme atlatıldıktan sonra idamede haftada 2 gün TK uygulaması ile nükslerin azaldığı izlenmiştir (Hanifin et al 2002, Peserico et al 2008).

Topikal kortikosteroidlerin, atrofi, hirsutizm, stria, telenjiektazi, hipopigmentasyon, rozasea, perioral dermatit, akne, katarakt ve glokom gibi lokal yan etkileri mevcuttur. Ayrıca, kemik dansitesinde azalma, hipotalamik-pituiter-adrenal aks supresyonu, Cushing sendromu, çocuklarda büyüme geriliği gibi sistemik yan etkileri nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır. Yan etki potansiyelleri olsa da, doğru kullanılırlarsa yan etkilerinin oldukça düşük olduğu bildirilmektedir (Callen et al, 2007).

Topikal kortikosteroid tedavisinin etkisiz olduğu durumlarda, hastalarda enfeksiyon araştırılmalı veya taşıflaksi mevcut olabilir. Stafilokokal enterotoksinler, glukokortikoid reseptörler ile yarışa girerek tedavi direncine yol açabilmektedir. Taşıflaksi ise devamlı TK kullanımına bağlı duyarlılığın düşmesidir. Taşıflaksi durumu geliştirse alternatif başka bir molekül ile tedaviye devam etmek gerekir (Cardona et al 2006, Bieber 2008).

2.13.1.3. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Pimekrolimus ve takrolimus olarak iki formu bulunan topikal immünmodülatör ajanlardır. Kalsiyum kalmodulin (serin-treonin fosfataz) bağımlı kalsinörin aktivitesini baskılayarak T hücre aktivasyonunu ve proinflamatuvar sitokin salınımını engellerler. Takrolimus pomadın %0.1'lik formu erişkinlerde, %0.03'lük formu 2 yaş üstü çocuklarda, pimekrolimus krem %1 2 yaş üstü çocuklarda orta-ağır şiddette AD'de onaylıdır. Topikal kortikosteroid tedavisine cevap vermeyen hastalarda, TK'ların kullanılmadığı uzun süreli tedavi gerektiren durumlarda, yüz ve kıvrım

bölgeleri gibi deri incilmesi açısından riskli bölgelerde kullanılabilir. İkinci basamak tedavi olarak önerilen topikal kalsinörin inhibitörleri (TKİ) TK'lara göre daha pahalı tedavidir.

TKİ'leri kollajen sentezini engellemedikleri için uzun süreli kullanımları bile kutanöz atrofi, stria, telenjektazi ve purpuraya yol açmazlar. Uygulanan bölgede yanma, batma hissi meydana getirebilirler. Pimekrolimus kremin irritan yan etkisi takrolimusa göre daha azdır. Yaklaşık 19 yılı aşkın süredir klinik çalışmalar ile incelenmektedirler. Nefropatili, hastalarda, hamilelerde, 2 yaş altı çocuklarda, fototerapi tedavisi alanlarda, Netherton Sendromunda kullanmamak gerekir. 2001-2005 yılları arasında TKİ kullanımına bağlı 2 yaş altı çocuklarda malignite gelişimi bildirilmiştir. 2006 yılında United States Food and Drug Administration (FDA) yayınladığı uyarıda 2 yaş altı çocuklarda ve immüsuprese hastalarda kullanımının sakıncalı olduğu ve çalışmalarda rastlanılan nadir deri kanserleri ve lenfoma ile ilgili sebep sonuç ilişkisi kurulamadığını bildirmiştir (FDA 2006). Teorik olarak enfeksiyon ve neoplazi riskini artırabileceği bildiren ajanların bugüne kadar yapılan birçok çalışma ile riskin beklenen düzeyde olmadığını göstermektedir (Burns et al 2004, Fry 2006). Uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

TKİ'lerin sistemik emilimlerinin çok düşük olduğu, kanda seviyelerinin ölçülemeyecek derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada sistemik etkinin neredeyse olmadığı görülmüştür. AD'de sistemik dolaşıma geçmediğine dair geniş güvenlik verileri olup immüsuprese hastalar, geniş erode ve ülser lezyonu olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir (Kawashima et al 1996, Langley et al 2007).

Tedavide 6 hafta boyunca günde iki kez uygulama önerilmektedir. İdame tedvisinde ise uzun süreli haftada 2 veya 3 kez veya günde 1 uygulamanın alevlenme arasındaki süreyi uzattığı ve böylece topikal kortikosteroidlere olan ihtiyacı azaltmakta, kaşıntı ve diğer deri bulgularını hafifletmekte olduğu bildirilmiştir (Wahn et al 2002, Eichenfield et al 2002, Kapp et al 2005, Paller et al 2007, Wollenberg et al 2008, Katoh 2009, Şentürk 2010, Kutlubay ve ark 2012).

TKİ'ler ile TK'ları karşılaştıran çalışmalarda %1 takrolimus pomad %0.12

betametazon valerat gibi potent TK'ya benzer etkinliğe sahip olduğu, %1 pimekrolimus kremin ise %0.1 betametazon kremden daha az etkili olduğu bulunmuştur. Kirsner ve ark.'nın (2010) yaptığı çalışmada takrolimus pomad pimekrolimus kremden daha etkili bulunmuştur. Ayrıca çocuklarda %0.03'lük formun çocuklar üzerindeki tedavi etkisinin etkinlik olarak erişkinlerde uygulanan %0.1'lik formun erişkinler üzerindeki tedavi etkisinin hemen hemen aynı olduğu bildirilmiştir (Luger et al 2001, Ashcroft et al 2005, Kirsner et al 2010).

2.13.1.4. Islak Bandaj Uygulaması

Küçük çocuklarda ağır atopik dermatitin kontrol altına alınmasında faydalı bir methodur. Genelde deriye düşük potensli TK uygulandıktan ardından iki katmanı olan bandajın deriye temas eden kısmına ılık su emdirilip üst katmanı ise kuru kalacak şekilde uygulanır. Uygulama geceden sabaha kadar kalacak şekilde veya 12 saate bir değiştirilerek uygulanabilir. Islak bandajın altına emolyent uygulandıktan fayda sağlayacaktır. Ağır ve tedaviye dirençli AD vakalarında kısa sürede tedavide etkin olduğu bildirilmekte. Ancak TK kullanılan hastalarda sistemik emilime bağlı yan etkiler açısından uyanık olunmalıdır (Burns et al 2004, Darsow et al 2004, Devillers et al 2006).

2.13.1.5. Topikal Katran

Ciltte antiinflamatuvar ve antipruritik etkisi ile AD tedavisinde kullanılmaktadır. Tek başına kullanılabildikleri gibi kortikosteroidlerle kombine edilerek de uygulanabilir. Topikal katran tedavisi nemlendiricilerin etkisini de arttırmaktadır. Özellikle saçlı deri gibi diğer ilaçların kullanımının zor olduğu lokalizasyonlarda katranlı şampuanlarla iyileşme sağlanabilmektedir. Ancak kokusu ve rengi nedeniyle kozmetik olarak pek tercih edilmezler (Hanifin and Tofte 1999, Artık and Ruzicka 2003, Charman and Willams 2003).

2.13.1.6. Topikal Kromolin Sodyum

Hastalarda kaşıntıyı azalttığı ve uyku bozukluğu yakınmalarının bir hafta içerisinde azalttığı bildirilmektedir (Hanifin and Tofte 1999).

2.13.1.7. Topikal Doksepin

Trisiklik antidepresan, H1 ve H2 reseptör blokörü olan %0.5'lik doksepin kullanımının kaşıntıyı azalttığı bildirilmektedir (Correale et al 1999).

2.13.1.8. Topikal Spesifik Fosfodiesteraz-4 (PDE-4) İnhibitörleri CP80,633

Yüksek potently PDE inhibitörlerinin belirgin antienflamatuvar etkisi ile AD'DE faydalı olduğu bildirilmektedir (Yıldırım ve Özcanlı 2004).

2.13.2. Sistemik Tedaviler

Yoğun topikal tedaviye yanıt vermeyen, ağır AD'li hastalarda kullanılmalıdır.

2.13.2.1. Sistemik Kortikosteroidler

AD'deki akut atakların kısa süreli tedavisi veya dirençli hastalarda yavaş etki eden ilaçların etkileri başlayana kadar hızlı iyileşme sağlamak amacıyla kullanılırlar. Tedavi süresi 3 haftadan kısa olmalıdır. Kısa sürede belirgin klinik iyileşme rağmen uzun süreli kullanımına bağlı oluşabilecek yan etkiler ve tedavi kesildiğinde alevlenmenin sık olabilmesi nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Rebound alevlenmeyi önlemek açısından doz azaltılarak kesilmesi ve beraberinde nemlendirici ve topikal kortikosteroid kullanımı önerilmektedir. Sistemik kortikosteroid kullanımına bağlı görülen yan etkiler hipotalamo-hipofizer aksın baskılanması, hiperglisemi, osteoporozis, avasküler nekroz, hipertansiyon, katarakt, glokom ve immün sistem değişiklikleridir (James et al 2008, Şentürk 2010, Leung et al 2012, Kutlubay ve ark 2012).

2.13.2.2. Siklosporin

Makrolid ailesinden potent immunsupresif bir ajandır. Şiddetli seyreden ve uzun süreli sistemik kortikosteroid tedavisi gerektiren AD hastalarında kar-zarar oranı hesaplanarak kullanılabilir. Hastanın durumuna göre yüksek doz (3-5 mg/kg) veya düşük doz (2,5 mg/kg) şeklinde doz ayarlanabilir. 2.5 mg/kg/gün gibi çok düşük dozlarda etkili olabilmektedir. Bir başka şekilde yüksek doz başlanışp etkin minimal doza düşülebilir. AD hastaların tedavisinde kısa sürede etkili bir ajan olmasının

yanında olabilecek hipertansiyon ve nefrotoksisite yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır. Tedavi takibi sürecinde tansiyon ve kreatin düzeyi takibi gerektirir (Hanifin and Tofte 1999, Bieber 2008, Bußmann et al 2009, Kutlubay ve ark 2012, Cookson and Smith 2012)

2.13.2.3. Metotreksat

İmmünsüpresif ve antiproliferatif etkili metotreksat orta-şiddetli AD'de tedavi alternatifi olabilir. Şiddetli AD'de siklosporin etkisiz veya kontrendike ise önerilmektedir. 7.5-25 mg/hafta şeklinde kullanılabilir (Sidbury and Hanifin 2000, Borchard and Orchard 2008, Bußmann et al 2009, Kutlubay ve ark 2012).

2.13.2.4. Azotiyoprin

Azotiyoprin anti-inflamatuar, anti-proliferatif ve immünsupresan etkileri olan bir pürin analogudur. Ağır AD'li hastalarda etkinin başlangıcı geç ortaya çıktığı için oral siklosporin ile remisyon oluşturulup uzun süreli toksik etkisi diğer ajanlara göre az olduğu için tedaviye azotiyoprin ile devam edilebilir. 2-3 mg/kg/gün dozunda verilir. Kemik iliği supresyonu yapabilmektedir (Burns et al 2004, Williams and Grindlay 2008).

2.13.2.5. Mikofenolat Mofetil

Diğer tedavilere dirençli hastalarda kullanıldığında AD lezyonlarının gerilediği bildirilmiştir. Genelde iyi tolere edilen ilacın en sık yan etkisi bulantı-kusma gibi gastrointestinal sisteme yöneliktir. Kemik iliği supresyonunu doza bağımlı olarak yapmaktadır (Borchard and Orchard 2008, Leung et al 2012).

2.13.2.6. İnterferon Gama

AD'de IFN seviyesi düşmüş, IgE seviyesi artmıştır. İnterferon gama, Th2 hücre proliferasyonunu ve fonksiyonunu baskılayarak eozinofil sayısını ve IgE cevabını baskılar. Tedaviye dirençli ya da diğer sistemik tedavileri tolere edemeyen hastalarda kullanılabilir (Sidbury et al, 2000). IFN gama kullanımına bağlı baş ağrısı, kas ağrısı

ve ateş gibi grip benzeri semptomlar görülebilir (Leung et al 2012, Kutlubay ve ark 2012).

2.13.2.7. Biyolojik Ajanlar

Omalizumab; AD'de etkinliği çelişkilidir. Sheinkopf ve ark. yaptığı çalışmada orta-ağır şiddette AD ve allerjik astım hastalarında düzelve sağlandığını bildirmektedir (Sheinkopf et al, 2008).

Rituksimab; şiddetli AD'li 6 hastada Simon ve ark. etkili olduğunu bildirmektedir (Simon et al, 2008).

Etanercept; kullanılan 2 çocuk hastada minimal etkin olduğu izlenmiştir (Buka et al, 2005).

2.13.2.8. Timik hormon ekstratları

Timostimulin (TP-1) ve timopoietin (TP-5), timusun ürettiği peptid hormonlardır. AD li hastalarda %20-25 inde etkili olduğu bildirilmiştir (İçke ve ark, 2002).

2.13.2.9. Lökotrien inhibitörleri

Zafirlukast, montelukast, zileuton, AD de etkili olduğu bildirilmiştir. 12 yaş altında kullanımı onaylanmamıştır (Yanase ve ark, 2001).

2.13.2.10. İntravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisi

Tedaviye dirançli AD'li hastalarda yavaş ama etkin sonuçlar alındığı bildirilen ancak pahalı bir tedavi olduğundan kullanımı sınırlı olan bir tedavidir (Yıldırım ve Özcanlı 2004, Jolles and Hughes 2006).

2.13.2.11. Esansiyel Yağ Asitleri

Epogamin (oral gamma-linoleik asit) AD tedavisinde kullanımı hakkında yapılan klinik deneylerin sonuçları çelişkili olup rutin tedavide kullanımı halen tartışmalı bir konudur (İçke ve ark, 2002).

2.13.2.12. Yardımcı Farmakolojik Tedaviler

2.13.2.12.1. Sistemik Antihistaminikler

Klasik sedatif antihistaminikler kaşıntı döngüsünü kırabildiği, nonsedatif yeni kuşak antihistaminiklerin ise geç faz alerjik reaksiyonlarda eozinofil migrasyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki oluşturduğu belirtilmektedir (Tunalı 2004, Williams and Flohr 2006).

2.13.2.12.2. Ketotifen

Ketotifen mast hücrelerini stabilize ederek oluşturduğu antialerjik etkiyle, atak sıklığı ve sayısını azalttığı tespit edilmiştir (Aksungur 1998, İçki ve Basak 2002). Güvenli ve etkili bir ilaç olması nedeniyle çocukluk çağı AD'sinde erken dönemde kullanılması önerilmektedir (Aksungur 1998).

2.13.2.12.3. Kromolin sodyum

Besin alerjilerinde oral yolla kullanılan bu ajanın, besinlerin neden olduğu ve RAST pozitifliği olan AD li çocuklarda iyi sonuçlar verdiği belirlenmiştir(Yıldırım ve Özcanlı 2004).

2.13.2.12.4. Antibakteriyal ve Antifungal Ajanlar

AD'li hastaların derilerinde S. aureus koloniasyonu sık görüldüğünden bakteri sayısını azaltmak ve gelişebilecek enfeksiyonları önlemek açısından antiseptik solüsyonlardan triklozan ve klorheksidin kullanılabilir. Antiseptik solüsyonlar nemlendiricilerin içerisinde veya ıslak bandaj uygulamasıyla kullanılabilir. Sekonder enfeksiyonların gelişimini önlemek için banyo suyuna sodyum hipoklorit eklenebilir. Sekonder hafif ve lokalize formlarında fusidik asit veya mupirosin topikal olarak kullanılabilir. Ancak topikal fusidik asit'in uzun süreli kullanımına bağlı gelişebilecek direnci önlemek için kısa süreli kullanılmalıdır. Yaygın sekonder enfeksiyon tedavisinde sistemik antibiyoterapi gerekmektedir. Semisentetik penisilin veya 1.ve 2. kuşak sefalosporinler 7-10 gün süresince verilebilir (Lipozencic and Wolf 2007, Şentürk 2010, Wollenberg 2010, Kutlubay ve ark 2012).

Pityrosporum ovaleye karşı verilen ketokonazol tedavisinin plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir (Leung et al 2003, Tunalı ve Başkan 2004, Yıldırım ve Özcanlı 2004).

2.13.3. Fototerapi

Fototerapi topikal tedavilere yanıt vermeyen ağır AD'li erişkinler veya 12 yaş üzeri çocuklarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılır. İmmünmodülatör etkisinin yanında derideki S. aureus kolonizasyonunu azaltarak antimikrobiyal etki gösterir. Akut alevlenmelerde uzun dalga boylu (340-400 nm) UVA1, kronik lezyonlarda UVB özellikle de dbUVB'nin etkili olduğu gösterilmiştir (Krutmann 2000, Darsow et al 2010, Kutlubay ve ark 2012, Rubel et al 2013). Tedavi başlangıcında akut alevlenmeleri önlemek amacıyla topikal kortikosteroid ve nemlendirici ile kombine edilmelidir. Topikal kalsinörin inhibitörleri ile fotokarsinogenez riskinde dolayı kombine edilmemelidir (Darsow et al, 2010). PUVA da etkin bir tedavi alternatifi olmasına rağmen hasta grubunun çoğunluğunu genç popülasyon oluşturduğu için ve karsinogenez riskinden ötürü ilk seçenek olarak tercih edilmemelidir. UVA1 hızlı ve etkili olmasının yanı sıra uzun dönem yan etkileri bilinmemektedir. Darbant UVB'nin çocuk hastalarda da kullanılabilir (Palmer and Cordon 2005, Williams and Flohr 2006, Williams and Grindlay 2008). Fototerapinin erken dönem yan etkileri deride eritem, ağrı, kaşıntı ve pigmentasyon, uzun dönem yan etkileri ise deride erken yaşlanma ve deri maligniteleridir (Darsow et al, 2010).

2.13.4. İmmünoterapi

İmmünoterapide IgE sentezinin regülasyonu ve blokan antikor oluşumu ile yıllar içinde spesifik ve total IgE düzeyinde azalma görülmektedir (Yıldırım ve Özcanlı 2004). Allerjen hiposensitizasyonunun allerjik rinit ve ekstrasik astımdan farklı olarak AD'de etkinliği çift kör çalışmalarda gösterilememiştir (Mastrandrea 2004, Sanchez and Cardona 2012). AD hastalarında immünoterapi ile ilgili daha geniş ve iyi düzenlenmiş çalışmalara ihtiyaç vardır (Akdis et al 2006).

2.13.5. Alternatif Tedaviler

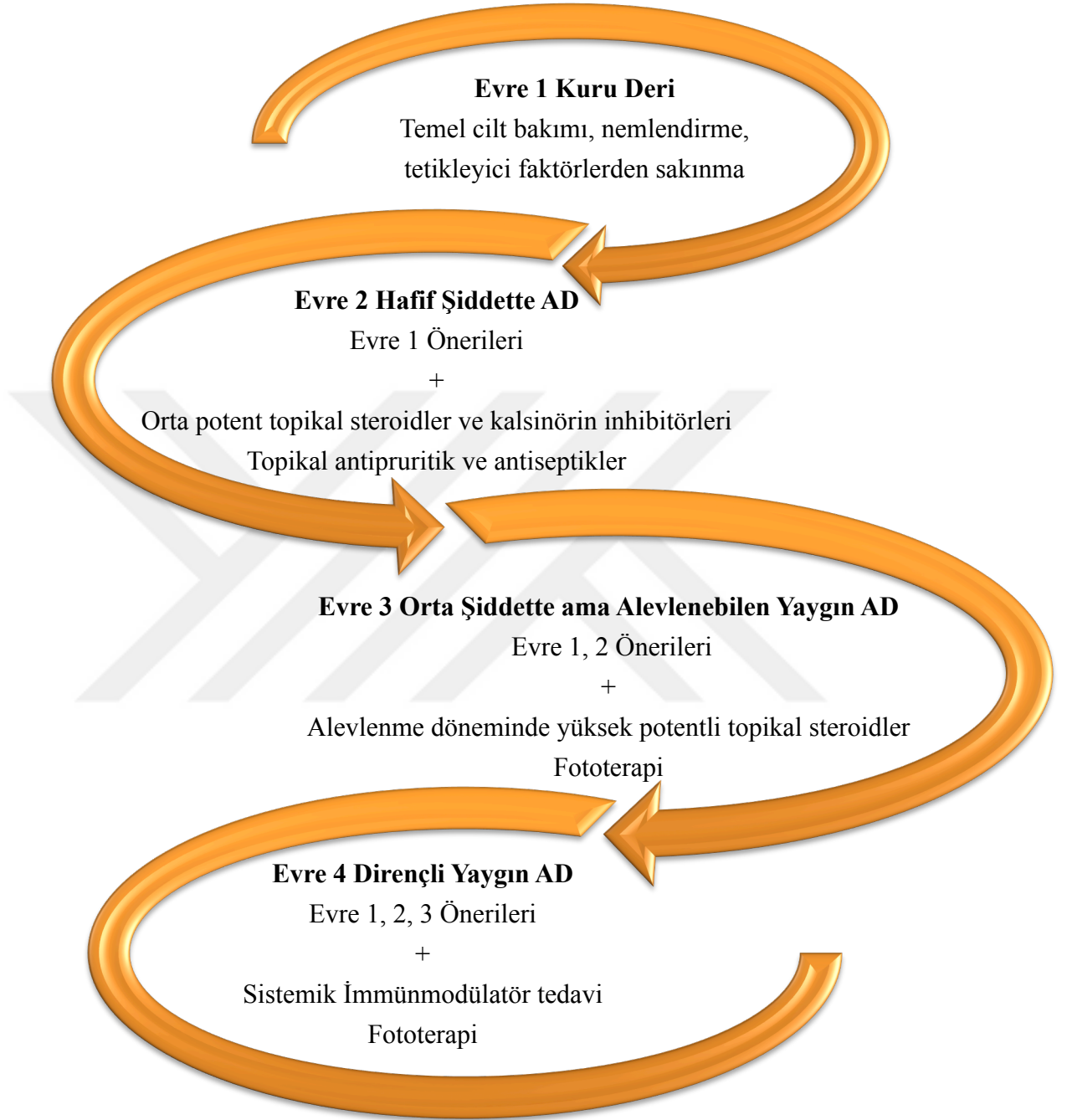
Geleneksel çin bitkisel tedavisinin hastalık ve kaşıntı şiddetini azalttığı bazı yayınlarda bildirilmektedir. Etkisi geçici olup hepatotoksisite, kardiyak yan etkiler ve

idiyosenkratik reaksiyonlar gelişebilmektedir. İçerikleri tam olarak bilinmeyen bu bitkisel tedavilerin bazı preparatlarının içerisinde kortikosteroid karıştırılması nedeniyle etkili olduğu bulunmuştur (Leung et al 2012, Bieber and Bussman 2012). Çuha çiçeği yağı (evening primrose oil) ve balık yağı gibi esansiyel yağ asitlerinin kullanımına dair başarılı sonuçlar bildirilmemekte ancak stratum korneumun bariyer etkisini güçlendirdiği yönünde çalışmalar vardır (Gehring et al 1999, Arıcan ve ark 2005).

2.13.6. Basamak Tedavisi

Relaps ve remisyonlar ile seyreden uzun süreli bir hastalık olması nedeniyle hastalığı remisyonunda tutabilmek için kullanılabilen bir tedavi yöntemidir. Hastalığın temelini oluşturan epidermal bariyer zafiyeti ve hastalık şiddeti üzerinden belirlenen ilaçların kullanımı önerilmektedir (Werfel et al, 2014)(Şekil 3).

Şekil 3. AD'de Basamak Tedavisi



2.14. Prognoz

Atopik dermatit, relaps ve remisyonlarla seyreden bir hastalıktır. Çocukluk döneminden sonra spontan remisyona eğilim vardır, adolesan dönemde de hastaların çoğu spontan remisyona uğrar. 10-20 yaşlar arasında spontan remisyon %40-60, 5-20 yaşlarda %84, 10 yaşta %50 olarak bildirilmiştir (Burns et al, 2004). Bazı tipik hastalarda hastalık 30 yaşından sonra devam eder. Hastalık remisyona girse de kserosis ve kaşıntıya meyil her zaman olabilir (Leung et al, 1999). Erken başlangıç yaşı, atopi öyküsü varlığı, serum IgE seviyesinin yüksekliği ve kentsel bölgede yaşamak kötü prognoz göstergesidir (Ben-Gashir et al, 2004).

3. KAN ELEMANLARI

3.1. Nötrofil:

Nötrofiller vücudumuzu bakteri ve mantarlara karşı savunan, bölgeye ilk gelen kan elemanıdır. Lökositlerin % 60-70'ini oluşturur ve ortalama ömürleri 4-5 gündür. Bakterileri yutup öldürürken kendileri de öldüklerinden iltihapların içinde çok miktarda nötrofil bulunur. Laboratuvar ölçümünde çomak nötrofil ve parçalı nötrofil olmak üzere iki şekilde bulunur.

3.2. Lenfosit:

B hücreleri, T hücreleri ve Naurel Killer hücreler olmak üzere üç tip lenfosit vardır. Kemik iliği kaynaklı B hücreleri antikor üretir, hastalık etmenlerine bağlanarak onları yok eder. Timus bezi kaynaklı T hücreleri vücudun bağışıklık cevabından sorumludur. Naturel killer hücreler ise bir virüs veya kanser tarafından etkilenen veya kanserleşme eğilimi gösteren vücut hücrelerini yok eder.

3.3. Trombositler:

Trombositler kanın pıhtılaşma fonksiyonunu sağlayan küçük kan hücreleridir. 9-10 günlük ömürlerini tamamlayınca dalakta parçalanırlar. Herhangi bir yaralanma

durumunda birbirlerine yapışarak ve damarı büzerek pıhtılaşmayı sağlar ve kanamayı engellerler. Trombosit sayısının az olması kanama riskini artırır, tam tersi fazla olması kanama riskini azaltır. Trombosit seviyesinin normalin biraz altında olması mutlaka bir hastalık olduğu veya kanama olacağı anlamına gelmez, bazı insanlarda (yaklaşık olarak her 20 kişiden birinde) hastalık olmadığı halde normal değerlerin altında bir trombosit seviyesi görülebilir.

3.4. Eozinofil:

Eozinofiller yoğun kromatin içeren bilober nükleuslu hücrelerdir. Eozinofiller asıl helmantik parazitlere karşı vücudu korudukları için normal şartlarda yalnızca sindirim sisteminde bulunurlar. Alerjik reaksiyonlarda ise inflamasyon alanında yer alarak alerjenle başlayan patolojik süreçte efektör hücre olarak görev yapar. Ayrıca, antijen sunan bir hücre olarak T-hücrelerini aktive eder ve Th2 hücre yanıtı oluşmasına yol açar. Atopik dermatitte eozinofiller hem kanda hem de dokuda artmıştır. AD'de doku eozinofilisi erişkin dönem öncesi başlayan grupta yüksek bulunmuştur. Doku eozinofilisi dışında kan eozinofilisi de hastaların çoğunda tespit edilir ve alerjik respiratuvar bulgularla birlikte olduğunda, ekstresek AD hastalarında daha belirgindir. Bununla birlikte aktif hastalık döneminde hastaların bir kısmında kan eozinofilisi görülmemektedir (Simon et al, 2004).

3.5. Nötrofil / Lenfosit Oranı:

Periferik kanda nötrofil/lenfosit oranı (NLO) inflamatuvar ortam ve fizyolojik stress arasındaki ilişki hakkında bilgi veren sistemik inflamatuvar durum belirteci olarak kullanılmaktadır. NLO, nötrofillerin toplam sayısının lenfositlere oranlanması ile elde edilen sonuçtur. İlk olarak akut miyokard enfarktüsü hastalarda erken dönem mortalitesinin önemli bir habercisi olduğunun gösterilmesi ile çeşitli çalışmalarda inflamatuvar yanıtı aracılık ettiklerinden bahsedilmektedir (Furman MI et al 1996, Kirtane AJ et al 2004). NLO etnik köken, nörohumoral aktivasyon, kemik iliği disfonksiyonu, inflamatuvar hastalıklar, kronik veya akut sistemik inflamasyonu yansıtabilir. NLO'nun kronik inflamasyonun olduğu kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diabetes mellitus, malignite, FMF, hepatik siroz, Behçet hastalığı gibi

bazı koşullar ile ilişkili olduğu ve prognostik öneme sahip olduğu ileri sürülmüştür (Dogru ve ark, 2016). Atopik dermatit patogeneğinde kronik inflamasyon bulunmaktadır. Astım ve allerjik rinitli hastalarda NLO ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur.

3.6. Platelet / Lenfosit Oranı:

Trombosit agregasyonu bir çok hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynar. Platelet / lenfosit oranı (PLO) önemli bir inflamatuvar belirteç olarak bulunmuş olup son zamanlarda yapılan çalışmalarda PLO'nun bazı hastalıklarda ve özellikle kardiyovasküler hastalıklarda erken dönemde bir belirteç olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur (Finlay 2001, Şentürk 2010).

3.7. Eozinofil / Lenfosit Oranı:

Eozinofillerin progenitör hücreleri kemik iliğinde yer alan eozinofil/bazofil koloni forming ünitedir. AD hastalarında eozinofil/bazofil koloni forming ünitenin artmış olduğu tespit edilmiştir. Alerjen temasını takiben ünite IL-5'e karşı hassasiyette artış ve eozinofil üretiminde artış olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda artan üretime IL-5 aracılı gecikmiş eozinofil apoptozu eşlik eder (Yalçın 2005). Kan eozinofilisi olan hastalarda stres ile salınan kortizol ile ilişkili olarak düşünülen lenfosit sayısında azalmanın (Thomson et al, 1995) sonucunda Eozinofil / Lenfosit oranı (ELO) nun inflamatuvar parametre olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

3.8. Total IgE

IgE tüm immunglobinlerin içinde kanda en az miktarda bulunanıdır. Alerjik hastalıklarda seviyesi artmaktadır. Doğumda düşük olan IgE miktarı 15-20 yaşlarına kadar yükselir ve bu yaşlardan sonra genellikle sabit kalır. IgE ilişkili ve IgE ilişkisiz AD tanımlaması total IgE seviyesi ve spesifik IgE varlığına göre yapılmaktadır. IgE ilişkili duyarlanma atopik durumun tanısında kuvvetli bir destekleyici olmasına rağmen, IgE ilişkili duyarlanma yokluğu da olabilmektedir.

4. GEREÇ VE YÖNTEMLER

4.1. Araştırmanın Etik Yönü

‘Atopik Dermatitte Nötrofil Lenfosit Oranı ve İnflamatuvar Parametrelerin Rolü’ isimli tez konusu SB. Sakarya Üniversitesi EAH. Etik Kurulu tarafından 28.06.2016 tarih ve 71522473/050.01.04/137 sayılı oturumda görüşülen tez teklifi kararı ile etik kurallara uygun görüldü.

4.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analiz için SPSS (statistical package for social sciences), version 20,0 programı kullanıldı. Nümerik verilerin karşılaştırılmaları izleminde öncelikle Shapiro-Wilk testi ile normal dağılıma uygunluk kontrol edildi. Verilerin normal dağılım göstermemesi üzerine istatistiki analizde non-parametrik testler kullanıldı. Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup içi çoklu karşılaştırmalarda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Verilerin özeti ortalama \pm standart sapma ile yapıldı. Sonuçlar %95’ lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bu retrospektif çalışma TC. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Başkanlığından onay alındıktan sonra Haziran 2011-Ocak 2016 tarihleri arasındaki dosya taramaları yapılarak elde edilen sonuçların değerlendirilmesiyle yapıldı.

4.3. Çalışma Grubu

Bu retrospektif çalışmaya T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar kliniğine Haziran 2011-Ocak 2016 tarihleri arasında başvuran, dosya kayıtları tutulan ve düzenli takipleri bulunan Hanifin Rajka kriterlerine göre atopik dermatit tanısı almış 1 ay-18 yaş

aralığındaki 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya cinsiyet ve yaşça uyumlu 100 sağlıklı birey kontrol grubu olarak dahil edildi. Hasta verileri Deri ve Zührevi Hastalıklar kliniği arşiv dosyalarının taranması ile toplandı. Hastaların dosyaları yaş, cinsiyet, şikayet süresi, sistemik ve dermatolojik hastalıklar varlığı yönünden tarandı. Atopik Dermatit ile ilişkili klinik özelliklere bakılarak elde edilen atopik dermatit şiddet indeksleri (SCORAD) kaydedildi (ek 1). Laboratuvar tetkiklerinden serum total IgE düzeyleri, CRP düzeyleri, kan hemoglobin, nötrofil, lenfosit, platelet, eozinofil, eozinofil yüzdesi ve RDW düzeyleri incelendi. Tam kan sayımında anemi, polisitemi, trombositopeni, trombositoz, lökopeni, lökositoz saptanan, akut veya kronik enfeksiyonu olan, sistemik hastalığı olan (hepatik, renal, kardiyovasküler, diabetes mellitus, kanser veya sistemik enflamatuvar hastalık), son 1 ay içerisinde sistemik kortikosteroid kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubu olarak; atopi öyküsü olmayan, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan ve herhangi bir ilaç kullanmayan, yaş ve cinsiyet olarak atopik dermatit hasta grubu ile homojen bireyler alındı.

4.4. Atopik Dermatit tanısı ve şiddet değerlendirilmesi

Tanısı öykü ve klinik olarak konulan AD için Hanifin ve Rajka kriterlerine (tablo 1) göre; kaşıntının yanı sıra en az üç majör kriter veya üç major + üç minor kriter olması ile konur (5).

Atopik dermatitin ağırlığının değerlendirilmesinde “Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index (SCORAD)” testi kullanıldı. SCORAD değerlendirmesinde nesnel (A ve B verileri) ve öznel (C verileri) veriler $A/5+7B/2+C$ ile hesaplandı. Skor <25 ise AD hafif; $25 <$ ve <40 ise orta; >40 ise ağır kabul edildi.

5. BULGULAR

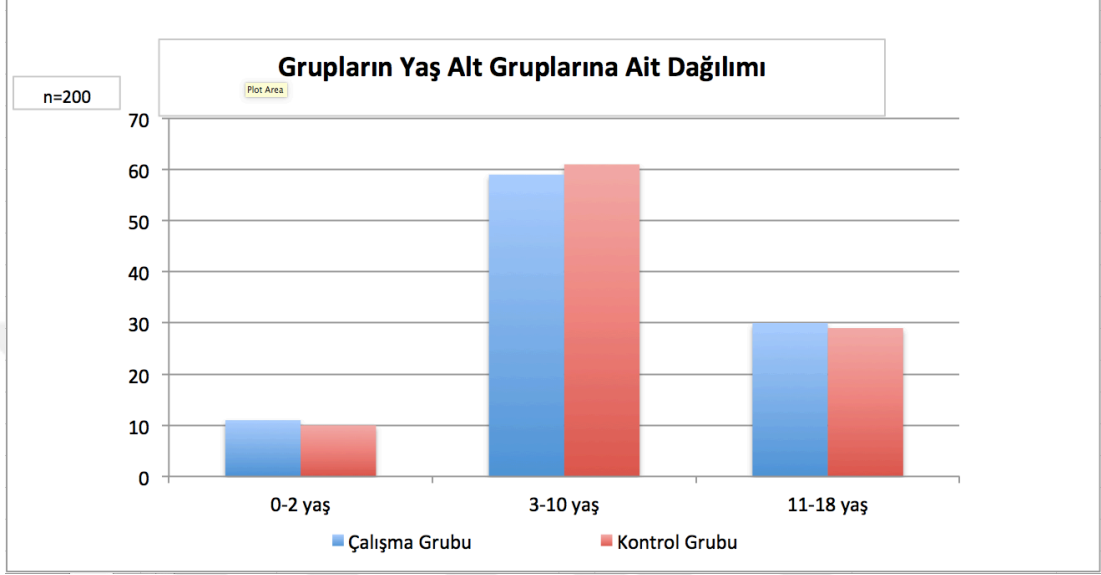
Araştırmamız için çalışma grubu olarak 100 kişi ve kontrol grubu olarak 100 kişi olmak üzere toplam 200 kişi incelenmiştir. Çalışma grubunun %53' ü (53 kişi) erkek, %47'si (47 kişi) kadındı. Kontrol grubu ise %54 (54 kişi) erkek, %46 (46 kişi) kadın katılımcıdan oluşmaktaydı (Şekil 1).

ŞEKİL-4 Grupların Cinsiyet Dağılımı



Hastaların yaş aralığı 1-17 olup, yaş ortalaması ve standart sapması $7,53\pm 4.1$ idi. Çalışma grubu ve kontrol grubunun yaş ortalaması ve standart sapması ise sırasıyla; 7.59 ± 4.0 ve 7.48 ± 4.2 idi. Mann-Whitney U test ile gruplar yaş açısından karşılaştırıldığında p değeri 0.749 bulunmuş olup sonuç olarak iki grup demografik yapılar itibariyle birbirine benzemektedir ve karşılaştırılabilir olarak yorumlanmıştır. Gruplar yaşlarına göre; 0-2 yaş, 3-10 yaş ve 11-18 yaş aralıkları esas alınarak üç alt gruba ayrılmıştır. Buna göre çalışma grubunda 0-2 yaş aralığında 11 kişi, kontrol grubunda 10 kişi, 3-10 yaş aralığında sırasıyla 59 ve 61 kişi ve son olarak 11-18 yaş gruplarında sırasıyla 30 ve 29 kişi bulunmaktaydı (Şekil 2).

Şekil- 5 Grupların Yaş Alt Gruplarına Ait Dağılımı



Çalışma ve kontrol grupları, nötrofil-lenfosit oranları (NLO), eozinofil-lenfosit oranları (ELO), eozinofil nötrofil oranları (ENO), platelet-lenfosit oranları (PLO), eozinofil yüzdeleri ve RDW değerleri açısından Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Sonuç olarak; gruplar arasında nötrofil-lenfosit oranı, eozinofil-lenfosit oranı ve eozinofil sayıları arasındaki fark çalışma grubunda yüksek olmak üzere istatistiki anlam oluşturdu. Diğer parametrelerdeki farkların ise istatistiki anlamlı fark oluşturmadığı görüldü (Tablo 1).

Tablo- 5 Gruplar arası karşılaştırma sonuçları

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Nötrofil-lenfosit oranı	2,04±1.46	1,21±0,35	p=0,000*
Platelet-lenfosit oranı	129,6±65,4	112,2±30,4	p=0,067
Eozinofil-lenfosit oranı	0,12±0,12	0,06±0,05	p=0,003*
Eozinofil-nötrofil oranı	0,08±0,12	0,05±0,5	p=0,262
Eozinofil Yüzdesi	3,87±3,83	2,84±2,33	p=0,702
Eozinofil sayısı	1,69±0,31	0,6±0,17	p=0,004*
RDW	15,5±1,16	15,4±1,05	p=0,225

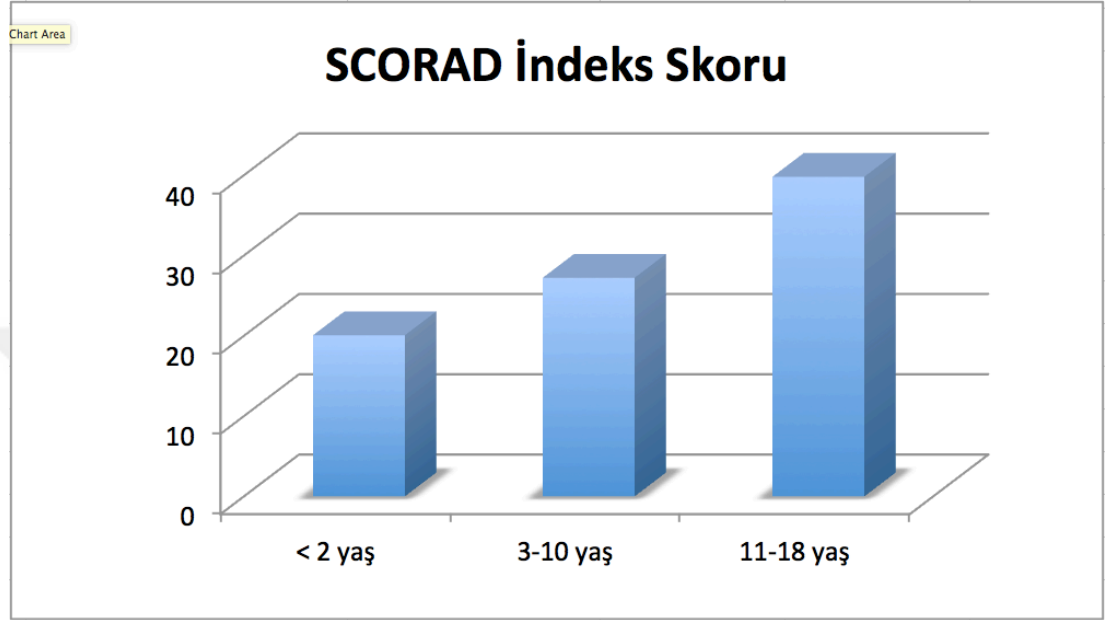
Çalışma grubundaki SCORAD indeks ortalaması 30,2±23.1 olarak bulunmuştur. SCORAD skorlarını yaş grupları arasında da ayrı ayrı analiz edilmiştir. Buna göre 0-2 yaş grubunda SCORAD skoru 20,05±8.16, 3-10 yaş grubunda 27.21±19.14 ve son olarak 11-18 yaş grubunda 39.79±30.4 olarak bulunmuştur. Yaş gruplarına göre scorad evreleri tablo 2 de görülmektedir.

Tablo 6. Yaş Gruplarına Göre SCORAD Evreleri

	Evre 1	Evre 2	Evre 3
< 2 yaş	73%	27%	0
3-10 yaş	58%	26%	16%
11-18 yaş	28%	48%	24%

Yaş grupları ile SCORAD indeks skorları açısından yapılan karşılaştırmada Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi kullanılmış olup analiz sonucunda p skoru; 0,014 bulunmuştur. Bunun üzerine gruplar Mann Whitney U testi ile ikili olarak karşılaştırılmış olup sonuçta 11-18 yaş grubu ile 0-2 yaş ve 3-10 yaş arasındaki skor farkı istatistiki anlamlı iken, 0-2 ve 3-10 yaş grupları arasındaki fark istatistiki anlam oluşturmamıştır.

Şekil- 6 Ortalama SCORAD İndeks Skorlarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı



Çalışma grubundaki yaş alt grupları; nötrofil-lenfosit oranları, eozinofil-lenfosit oranları, eozinofil nötrofil oranları, platelet-lenfosit oranları, eozinofil yüzdeleri ve RDW değerleri açısından Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırıldı. Sonuç olarak; yapılan bu grup içi analizde yaş alt grupları arasında istatistiki fark tespit edilmedi. (Tablo 3).

Tablo 7. Çalışma Grubundaki Yaş Alt Gruplarının İnflamasyon Belirteçleri Açısından Karşılaştırılması

	<2 yaş	3-10 yaş	11-18 yaş	p değeri
Nötrofil-lenfosit oranı	2,17±0,97	2,19±1,70	1,70±0,98	p=0,198
Platelet-lenfosit oranı	123,80±30,51	136,04±78,94	119,28±40,50	p=0,641
Eozinofil-lenfosit oranı	0,08±0,15	0,13±0,13	0,11±0,10	p=0,110
Eozinofil-nötrofil oranı	0,04±0,05	0,09±0,14	0,08±0,10	p=0,161
Eozinofil Yüzdesi	1,56±1,89	4,20±3,98	4,06±3,88	p=0,054
RDW	15,72±1,31	15,67±1,17	15,38±1,11	p=0,649

Total IgE değeri 0-100 IU/ ml arası değerler normal kabul edildi. Çalışma grubundan elde edilen total IgE değerleri 0-100 IU/ml arası, 101-1000 IU/ml arası ve 1000 IU/ml'nin üzerinde olarak 3 gruba ayrıldı. Total IgE düzeyi 100 den yüksek olan hasta sayısı 50 (%50) idi. Total Ig E si 1000'in üzerinde olanlarda SCORAD indeks skoru ortalama 54.62 ± 54.80 , total Ig E düzeyi 100 ile 1000 arasında olanlarda ortalama 31.05 ± 18.84 ve son olarak total Ig E düzeyi 100' ün altında olanlarda ise 26.04 ± 17.59 olarak tespit edildi. Ig E grupları ve SCORAD indeks skorları Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi kullanılarak karşılaştırıldı ve gruplar arasında istatistiki anlamlı fark bulunmadı ($p=0,203$).

Total Ig E si 1000'in üzerinde olanlarda hastalık süresi ortalama 48.71 ± 35.37 , total Ig E düzeyi 100 ile 1000 arasında olanlarda ortalama 45.34 ± 33.94 ve son olarak total Ig E düzeyi 100' ün altında olanlarda ise 45.90 ± 33.70 olarak tespit edildi. Ig E grupları ve hastalık süreleri Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi kullanılarak karşılaştırıldı ve gruplar arasında istatistiki anlamlı fark bulunmadı ($p=0,907$).

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Atopik dermatit prevalansı her yıl artan, infant ve erken çocukluk döneminde daha sık başlayan, kronik, kaşıntılı, ekzematöz değişiklerle karakterize, relaps ve remisyonlar ile seyreden inflamatuvar bir deri hastalığıdır (Yıldırım ve Özcanlı 2004). AD pruritus, uyku bozukluğu ve yaşam kalitesinin bozulması ile ilişkili sıkıntı verici bir hastalıktır. Atopik dermatitin etyopatogenezinde genetik yatkınlık yanında, çevresel faktörler, immünolojik olaylar, deri bariyer fonksiyonu bozukluğu, bir grup tetikleyici faktörün etkisiyle T hücre fonksiyonlarındaki immünolojik sapma sonucu oluşan “kaşıntı- kaşıma döngüsü” ve infeksiyöz ajanların kompleks bir ilişkisi söz konusudur (Boguniewicz and Leung 2011). AD, immün sistemi birçok hücrenel ve humoral bileşen içeren karmaşık bir hastalıktır (Hon et al, 2013).

Biz bu çalışma ile atopik dermatitte sistemik inflamasyonun varlığını ve bunun hastalık şiddeti ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. NLO; nötrofil/lenfosit, ELO; eozinofil/lenfosit, ENO; eozinofil/nötrofil, PLO; platelet/lenfosit olarak manuel hesaplanan oranlardır. Biz çalışmamızda AD’de NLO, ELO, ENO, PLO, Eozinofil yüzdesi, RDW’nin klinik inflamasyonun göstergesi olabilirliği, böyle ise hastalık şiddeti ve yaş grup dağılımında bir parametre olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırdık. Bu parametrelerin ulaşımı kolay, maliyeti düşük ve hesaplanması basit olması hipotezimizin desteklenmesi halinde literatüre ve klinik değerlendirmelere katkı sağlayacaktır.

Sistemik inflamasyonda savunmanın ilk basamağını nötrofiller başlatır. Aktif ve nonspesifik inflamasyonu nötrofiller gösterirken, lenfositler ise inflamasyonun düzenleyici ve koruyucu bileşenini oluştururlar. NLO’nun yüksek olması devam eden inflamasyonu göstermektedir. NLO ek maliyet olmadan rutin tam kan sayımından elde edilen kolay ve ucuz bir inflamatuvar belirteçtir. NLO son yıllarda kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere (kalp yetmezliği, akut koroner sendrom ve koroner revaskülarizasyonu) kronik inflamasyonun olduğu hipertansiyon, diabetes mellitus, ailesel akdeniz ateşi, hepatik siroz ve maligniteler

ile ilişkilendirilmiş ve prognostik önemi olduğu ileri sürülmüştür (Dogru ve ark, 2016). Gibson ve ark. (2010)' larının yaptığı bir çalışmada NLO'nun akut koroner sendrom hastalarında kısa ve uzun dönem mortalitenin bağımsız bir öngörünü olduğu, yine Uthamalingam ve ark. (2011)' larının yaptığı başka bir çalışmada ise ileri kalp yetersizliği hastalarında artmış NLO seviyeleri yüksek mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Atriyal fibrilasyon hastalarında yakın zamanda yapılan bir metaanalizde (Qingmiao et al, 2015) bazal NLO 'nın AF gelişme riski ile ilişkisi saptanmıştır. Non-valvuler AF hastalarındaki yüksek NLO' nun artmış tromboembolik inme ile bağlantılı olduğu bulunmuştur (Ertas 2013).

Bhat ve ark. (2013) tarafından yapılan bir metanalizde NLO'nun çeşitli kanser türlerinde prognozu öngörme gücü araştırılmış ve yüksek NLO'nun artmış tümör evresi, nodal evre, metastatik lezyon sayısı gibi daha ileri ve agresif hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Daha yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise terminal evre kanser hastalarında NLO ile mortaliteye kadar geçen süre arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Nakamura et al, 2016).

Alerjik inflamasyonda mast hücreleri ve eozinofillerin yanı sıra pek çok hücre aracılık etmektedir. Alerjik rinit hastalarında burun sitolojisinde nötrofillerin yoğun saptanması, astım hastalarında da balgam sitolojisinde nötrofillerin artmış sayısı sistemik inflamasyon durumunda eş zamanlı kandaki nötrofil sayılarının da artmış olabileceğini düşündürmektedir. Doğru ve ark. (2016) yaptığı çalışmada alerjik rinit ve astım hastalarında NLO'yu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek saptamışlardır.

Dermatoloji alanında NLO ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu psöriazis ile ilgilidir. Psöriazisli hastalarda CRP ve NLO'nun artmış olduğuna dair literatürler mevcut iken PAŞİ ile korele bulunan ve bulunmayan sonuçlar izlenmektedir (Sen ve ark 2014, Ataseven ve ark 2014). Psöriatik artrit hastalarında yapılan çalışmada NLO'nun hem hasta hemde kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve PLO'nun PAŞİ skoru ile arasında ilişki bulunduğu saptanmıştır (Kim et al, 2016). Behçet hastalığı ile NLO arasında ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda, Behçet hastalığı olan kişilerde kontrol grubuna göre anlamlı NLO ve PLO yüksekliği ve aktif hastalarda inaktif hastalara göre anlamlı NLO yüksekliği saptanmıştır (Rifaioğlu ve ark 2014, Alan ve ark.

2015). Kurtul (2016) psödoeksfolyasyon sendromunda NLO'yu kontrol grubuna göre yüksek saptamıştır. Wu ve ark. (2016) NLO ile SLE hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptamışlar ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde basit ve pratik bir yöntem olduğunu savunmuşlardır. Henöch Schönlein Purpurası hastalarında NLO'nun gastrointestinal kanamaları öngörmede kullanışlı olduğu saptanmıştır (Park et al, 2016). Bizim çalışmamızda da AD tanılı hasta grubunda NLO düzeyi kontrol grubuna nazaran istatistiki anlam verecek kadar yüksek saptandı. Ancak yaş grupları arasında NLO düzeyinde anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuçlar NLO' nun AD hastaları için bir inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmenin yanında, yaş faktöründen de etkilenmediğini göstermektedir.

İnflamatuvar hastalıklarda arttığı gösterilen ve prognostik öneme sahip olduğu vurgulanan bir diğer belirteç PLO'dur. Çeşitli malignitelerde hastalığın yaşam süresini gösteren bağımsız bir risk faktörü olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (Mcmillan et al, 2011). Ancak çalışmamızda AD tanılı hasta grubunda PLO düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanmadı. Bu sonucun malignitelerin yanında trombotik inflamatuvar hastalıklarda da yüksek bulunan PLO'nun atopik dermatitte trombotik patogeneze bulunmamasına bağlı olarak yükselmediği düşünüldü.

Hon ve ark. (2013) AD şiddeti ile eozinofil ve nötrofil seviyelerinde korele bir artış olduğunu, lenfosit seviyelerinin hastalık şiddeti ile ters orantı gösterdiğini ve bu nedenle de ELO'nun hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiğini bildirmektedir. ELO'nun da eozinofil ve nötrofilden daha yüksek korelasyon gösterdiğini savunmaktadır. Yaptıkları çalışmada atopik dermatitli çocukların yaşam kalite indeksleri ile ELO ve ENO'larının pozitif korelasyon gösterdiklerini saptamışlardır. Yenigün (2015) yaptığı çalışmada ise rekürren nazal polipozisli olgularda sistemik inflamasyonun sonucu olarak NLO ve ELO'nun arttığı sonucunu bildirmektedir. Çalışmamızda ELO' nun AD'li hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu ancak ENO farkının ise istatistiki anlam oluşturmadığını saptadık. Yaş grupları arasındaki ELO ve ENO farkları ise istatistiki anlam oluşturmamaktaydı. AD'de en çok görülen bulgu total IgE yüksekliği ve hipereozinofilidir. IgE'ye bağlı gelişen hipersensitivite reaksiyonlarından erken dönemde mast hücreleri ve bazofiller

sorumlu iken geç dönem reaksiyonlarında sorumlu hücre eozinofillerdir (Leung et al 1999, Yıldırım ve Özcanlı 2004). Hon ve ark. (2013) AD olan kişilerin periferik kan eosinofil yüzdesini non-ekzematöz deri hastalığı olanlara kıyasla anlamlı yüksek saptamışlardır. Çalışmamızda da AD'li hasta grubundaki 12 kişide eozinofili saptanırken kontrol grubunda eozinofili saptanmadı. Hasta ve kontrol grubu eozinofil sayısı açısından karşılaştırıldığında AD grubunda daha yüksek olmak üzere fark istatistiksel anlam oluşturdu. Ancak hasta ve kontrol grubu arasında eozinofil yüzdesi açısından fark saptanmamıştır. Literatür ile uyumlu olmayan bu laboratuvar göstergesi için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

AD li hastalarda IgE miktarı artmıştır. Bu durum 11. kromozomda IgE'ye yüksek afiniteli subuniti bulunan reseptör gen ile ilişkilendirilmiştir (Fölster-Holst et al 1998, Cox et al 1998). Şentürk ve Mevlitoğlu'nun (2004) yaptığı bir çalışmada 50 AD li çocuk hastada %56 oranında yüksek total IgE düzeyi tespit edilmiştir. Maden ve ark. (1998) 50 AD li hastada yaptıkları çalışmada total IgE yüksekliğini %55 olarak tesbit etmişlerdir. Akar ve Balevi'nin (2006) yaptığı 69 hastalık çalışmada ise total IgE yüksekliği % 60.9 olarak tesbit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu oran %50 olarak bulunmuştur. Bu değer literatür ile uyumludur. AD şiddeti ile total IgE nin korelasyonu ile ilişkili çelişkili sonuçlar mevcuttur (Kiiski et al, 2015). Total IgE düzeyinin eşlik eden saman nezlesi, alerjik rinit, astım varlığında doğru orantılı olarak arttığı bildirilmektedir (Solomon 1985). Bizim çalışmamızda ise total IgE seviyeleri ile hastalık şiddeti arasında korelasyon izlenmemiştir. Yine yaş grupları ile de Total Ig E seviyelerinin korele olmadığı görülmüştür.

Bir diğer inflamatuvar belirteç olan RDW ile psöriazisli hastalarda yapılan bir çalışmada RDW düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (Kim et al, 2015). Pitriazis Rozea bulunan hastalarda yapılan bir çalışmada ise RDW hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Pancar ve Eyupoglu 2016). Bizim çalışmamızda ise RDW değerinin gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür.

Çalışmamızın diğer önemli sonucu hasta grubunda adölesan dönem SCORAD indekslerinin infant ve çocukluk dönemine nazaran anlamlı olarak yüksek olmasıdır. Adölesan grup hastalarımızda alerjik hastalık eşlik etme oranının düşük olması

nedeniyle AD'nin bu yaş grubunda eşlik eden hastalıktan bağımsız olarak daha şiddetli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda atopik dermatitli çocuklarda NLO, ELO, ENO, RDW, PLO, Eozinofil yüzdesi hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılmış ve hasta grubunda yaş grupları arasında ve SCORAD ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmamızda incelenen parametrelerin hepsi birlikte daha önce atopik dermatit hastalarında incelenmemiş olup çalışmamız bu özelliği ile literatürde ilk olma özelliği taşımaktadır. Zemininde kronik inflamasyon ve immun mekanizmaların yer aldığı atopik dermatit hastalarında yaptığımız bu çalışmada NLO ve ELO'yu hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptadık. Bunun ardından hasta yaşı, SCORAD ile inflamatuvar parametrelerin arasında ilişki olup olmadığını inceledik ancak anlamlı istatistiksel ilgi tespit edemedik. Hasta ve kontrol grubunun diğer hemogram parametreleri karşılaştırılması sonucu PLO, ENO, RDW, Eozinofil yüzdesinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hasta grubunda adölesan gruptaki hastaların SCORAD indekslerinin infant ve çocukluk grubundaki hastalara kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik.

Sonuç olarak; atopik dermatitli hastalarda sistemik inflamasyon belirteçleri olan parametrelerin artmış olduğunu gözlemledik. Bu inflamasyonun hastalığın patogenezinde mi rol oynadığı ya da atopik dermatite sekonder mi oluştuğunu ortaya çıkarabilmek için daha ileri çalışmalar gerekmektedir. Atopik dermatit hastalarında anlamlı NLO yüksekliği saptadık. Ayrıca ELO atopik dermatitte anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ancak SCORAD ile NLO ve ELO arasında anlamlı istatistiksel ilgi tespit edemedik. Bu da bize hastalık şiddeti bakımından inflamatuvar belirteçlerin yarar sağlayamadığını göstermektedir. Adölesan grup atopik dermatitli hastalarda SCORAD indeksini infant ve çocukluk döneminde nazaran yüksek saptanması üzerine adölesan dönem hastalarında hastalığın daha şiddetli seyrettiği sonucuna ulaşıldı. Atopik dermatit hastalarının tam kan sayımından kolay ulaşılabilen bir parametre olan NLO ve ELO'nun kullanılabileceğine çalışmamızda dikkat çekmek istiyoruz.

KAYNAKLAR

Abeck D, Ruzicka T. Bacteria and atopic eczema; merely association or etiological factor. In Ruzick T, Bing, Przybilla B, eds. Handbook of Atopic Eczema. Berlin: Springer Verlag 1986; 78583-9.

Akar KÇ, Balevi B. Atopik dermatitli hastalarda kuru göz sıklığı. Bilim Uzmanlığı Tezi, Konya 2006,37-39.

Akdis A.C., Akdis M., Bieber T. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Astma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. Allergy 2006; 61: 969-87.

Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, Hamid Q, Kapp A, Leung DY, Lipozencic J, Luger TA, Muraro A, Novak N, Platts-Mills TA, Rosenwasser L, Scheynius A, Simons FE, Spergel J, Turjanmaa K, Wahn U, Weidinger S, Werfel T, Zuberbier T; European Academy of Allergology; Clinical Immunology/ American Academy of Allergy, Astma and Immunology/PRACTALL Consensus Group. 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 Aug; 61(8): 969–87.

Aksungur V. Atopik Dermatit. In: Oguz O, Serdaroglu S. Dermatolojide Gelismeler 3. İstanbul, 1998; 87-100.

Alan S, Tuna S, Türkoğlu EB. The relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume with the presence and severity of Behçet's syndrome. Kaohsiung J Med Sci. 2015 Dec;31(12):626-31. doi: 10.1016/j.kjms.2015.10.010. Epub 2015 Dec 10.

Alper S, Gerçeker Türk B. Atopik Dermatit. Türkderm 2011;45:168-173.

Arıcan Ö, Davutoğlu M. Çocukluk Çağı Atopik Dermatitinde Tedavi. Kahramanmaraş Sütçüimam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD. *Dermatose*. 2005/2;:59-64.

Arıkan Ç, Nerin N Bahçeçiler. Atopik dermatit. *Allerji Astım Dergisi*. Yıl:2001 / Cilt:3 / Sayı:2.

Arnold HL, Odom RB, James WD: "Atopic dermatitis; eczema; non infectious immunodeficiency disorders," in *Andrews' disease of the skin*, 8th ed, ed by HL Arnold, RB Odom, WD James, p 81, WB Saunders, Philadelphia, 1990. Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2000.p.457- 520.

Artık S, Ruzicka T. Complementary therapy for atopic eczema and other allergic skin diseases. *Dermatol Ther* 2003; 16:150-63.

Ashcroft DM., Dimmock P., Garside R., Stein K., Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2005, 15 February.

Ataseven A, Bilgin AU, Kurtipek GS. The importance of neutrophil lymphocyte ratio in patients with psoriasis. *Mater Sociomed*. 2014 Aug; 26(4):231-3. doi: 10.5455/msm.2014.231-233. Epub 2014 Aug 26.

Avgerinou G, Goules AV, Stavropoulos PG, Katsambas AD. Atopic dermatitis: new immunologic aspects. *Int J Dermatol* 2008;47(3) 219–224.

Azizlerli G. Atopik dermatit. In: Aydılek R, Kartaloglu Z, İvan A, et al (eds). *Alerjik hastalıklar ve bronşial astma*. Özlem Grafik Matbaacılık, İstanbul 1998; 1:137-44.

Banon ED, Banzilai D, Johnston G, Kawashima M, Takigawa M, Nakagawa H, Graham-Brown RAC, Stevens SR. Atopic dermatitis management: comparing the treatment patterns of dermatologists in Japan, USA and UK. *Br J Dermatol* 2002; 147:710-15.

Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 16–29.

Ben-Gashir MA, Seed PT, Hay RJ. Predictors of atopic dermatitis severity over time. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Mar;50(3):349-56.

Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, Meghani M, Akhtar M, Costantino T. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013 Jan;11(1):55-9.

Bieber T, Bussman C. Atopic dermatitis. *Dermatology'de.* Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. 3. Baskı. Çin, Elsevier 2012;203-217.

Bieber T., Atopic Dermatitis (Review Article) *The New England Journal Of Medicine,* 358; 1483-1494, 2008.

Boguniewicz M, Leung DY. Atopic Dermatitis: A Disease of Altered SkinBarrier and Immune Dysregulation. *Immunol Rev* 2011; 241: 233-246.

Boralevi F, Saint Aroman M, Delarue A, Raudsepp H, Kaszuba A, Bylaite M, Tiplica GS. Long-term emollient therapy improves xerosis in children with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;25:1-7.

Borchard KL, Orchard D. Systemic therapy of paediatric atopic dermatitis: an update. *Australas J Dermatol* 2008; 49(3):123–134.

Braun- Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Atopic dermatitis. *Dermatology* 2th ed. Berlin: Springer Verlag 1996:499-509.

Buka RL, Resh B, Roberts , Cunningham BB, Friedlander S. Etanercept is minimally effective in 2 children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Aug;53(2):358-9.

Burns T., Breathnach s., Cox N., Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology.* 7th edition, 2004, Atopic Dermatitis, Vol.1 18.1-18.31, Topical Therapy, 75. 32-75. 35.

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.

Bußmann C, Bieber T, Novak N. Systemic therapeutic options for severe atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7(3):205–219.

Buyss L.M., Treatment Options for Atopic Dermatitis. *American Academy of Family Physicians,* Vol. 75 (4) 523-528, 2007.

Callen J., Chamlin S., Eichenfield LF et al. A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2007; 156: 203-221.

Cardona I.D., Goleva E., Ou L.S., Leung D.Y. Staphylococcal enterotoxin B inhibits regulatory T cells by inducing glucocorticoid-induced TNF receptor related protein ligand on monocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 688-95.

Carini C, Fratazzi C. Detection of Ig G subclasses with anti-Ig E activity in patients with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 28:227-32.

Champion RH, Parish WE: Atopic dermatitis. In Rook A, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL(eds): *Textbook of Dermatology*. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1986, 419-434.

Chang M.W., Review of Atopic Dermatitis, *Journal Watch Dermatology*, April 2 , 2008; 402.

Charman C, Willams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21:193-200.

Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology* 1993;186:23-31.

Cookson H, Smith C. Systemic treatment of adult atopic dermatitis. *Clin Med* 2012;12(2):172–176.

Correale CE, Walker C, Murphy L, Craig TJ. Atopic dermatitis: A review of diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 1999;60(4):1191-8, 1209-1210.

Cox HE, Moffatt MF, Faux JA, Walley AJ, Coleman R, Trembath RC et al. Association of atopic dermatitis to the beta subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor. *Br J Dermatol*. 1998 Jan;138(1):182-7.

Dahl MV, Lobitz WC, Dobson RL. Atopic Dermatitis. In: Demis DJ, Dahl MV, Smith EB, Thiers BH, Crouse RG, Dobson RL, McGuine JS. *Clinical Dermatology* 14th ed. Philadelphia: Harper Row 1987;3:1-35.

Darsow U., Laifaoui J., Kerscenlohr 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.

Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A, Werfel T ve ark. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(3):317–328.

Demirel T. Allerjik Hastalıklarda Tanı Yöntemleri. *Allerjik hastalıklar, Bronşiyal Astım.* Aydılek R. Bilmedya Grup, İstanbul, 2005: 67-76.

Denburg JA, van Eeden SF. Bone marrow progenitors in inflammation and repair: new vistas in respiratory biology and pathophysiology. *Eur Respir J* 2006;27: 441-445.

Devillers ACA., 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.

Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy* 2014;69(1):17-27.

Dogru M, Evcimik MF, Cirik AA. Is neutrophil-lymphocyte ratio associated with the severity of allergic rhinitis in children? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016 Oct;273(10):3175-8.

Eichenfield LF., Lucky AW., Boguniewicz M. et al. Safety and efficacy of pimecrolimus cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 495-504.

Elias P.M., Hatano Y., Williams ML. Basis for the Barrier Abnormality in Atopic Dermatitis: Outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin. Immunol* 2008; 121: 1337-43.

Elias PM. An appropriate response to the black-box warning: corrective, barrier repair therapy in atopic dermatitis. *Clin Med Dermatol* 2009;2:1–3.

Ertugrul H. Aydemir, Atopik Dermatit Etiyopatogenezi, *Türkderm* 1997; 31 (3):141- 46.

Falco O.B., Plewig G, Wolff H.H., Winkelman R.K. *Dermatology*. 2nd edition, 2000
Atopic Dermatitis, 499-509.

Finlay AY. Quality of life in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:64- 66.

Forrest S, Dunn K, Elliott K et al. Identifying genes predisposing to atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1066-1070.

Fölster-Holst R, Moises HW, Yang L, Fritsch W, Weissenbach J, Christophers E. Linkage between atopy and the IgE high-affinity receptor gene at 11q13 in atopic dermatitis families. *Hum Genet*. 1998 Feb;102(2):236-9.

Friedmann PS, Arden-Jones MR, Holden CA. Atopic Dermatitis. *Rook's textbook of dermatology*'de. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. 8. Baskı. Singapur, Blackwell 2010; 24.1-24.34.

Fry L., *Atopik Ekzema Atlası*, İstanbul, 2006, Etiyoloji, 25-33.

Furman MI, Becker RC, Yarzebski J, Savegeau J, Gore JM, Goldberg RJ. Effect of elevated leukocyte count on in-hospital mortality following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:945-8.

G. Ertas, O. Sonmez, M. Turfan, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is associated with thromboembolic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Neurol Sci*, 324 (2013), pp. 49–52.

Gehring W, Bopp R, Rippke F, Gloor M. Effect of topically applied evening primrose oil on epidermal barrier function in atopic dermatitis as a function of vehicle. *Arzneimittelforschung*. 1999 Jul;49(7):635-42.

Gilliet M, Soumelis V, Watanabe N, et al. Human dendritic cells activated by TSLP and CD40L induce proallergic cytotoxic T cells. *J Exp Med* 2003;197:1059-1063.

Gombert M, Dieu-Nosjean MC, Winterberg F, et al. CCL1-CCR8 interactions: an axis mediating the recruitment of T cells and Langerhans-type dendritic cells to sites of atopic skin inflammation. *J Immunol* 2005;174:5082-5091.

Grewe M, Walther S, Gyufko K, Czech W, Schöpf E, Krutmann J. Analysis of the cytokine pattern expressed in situ in inhalant allergen patch test reactions of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol* 1995;105:407-410.

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(1):61–67.

Haagerup A, Bjerke T, Schiøtz PO, et al. Atopic dermatitis — a total genome scan for susceptibility genes. *Acta Derm Venereol* 2004;84:346-352.

Habif TP. Atopic dermatitis. *Clinical Dermatology*, third edition, Mosby A Times Mirror Company; 1996; 100-121.

Halbert AR, Weston WL, Morelli JG. Atopic dermatitis: is it an allergic disease? *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(6):1008-18.

Hamid Q, Boguniewicz M, Leung D. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest*. 1994;94(2):870-6.

Hanifin JM. Basic and clinical aspects of atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1984; 52 (6):386-95.

Hanifin JM. *Allergy: Principles and practice*. St Louis, Mosby Company, 1988; 1403-24.

Hanifin JM. Atopic dermatitis. In: Moschella SL, Hurley HJ. *Dermatology*, Third ed. Philadelphia: WB. Saunders Company. 1992; 1:441-64.

Hanifin JM, Tofte SJ. Update on therapy for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 3:123-25.

Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147(3): 528–537.

Harmaneri Y, Taskapan O. Dermatoallerjide yenilikler. In: oguz O, Serdaroglu S. Dermatolojide gelismeler-3. Deri ve Zührevi Hastalıklar Dernegi, Doyuran Matbaası, İstanbul 1998; 79-109.

Hill DJ, Hosking CS. Food allergy and atopic dermatitis in infancy: an epidemiologic study. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(5):421–427.

Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, Leung DY. Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:178-189.

Hon KL, Wang SS, Pong NH, Leung TF. Circulating immunoglobulins, leucocytes and complements in childhood-onset atopic eczema. *Indian J Pediatr.* 2013 Feb;80(2):128-31.

Hywell C. Williams, Atopic Dermatitis. *N. Engl. J Med.* 2005; 352: 23- 14- 24.

İçke Y, Başak PY. Atopik dermatitte tedavi yaklaşımları: Sistemik inceleme. *T Klin J Allergy- Asthma* 2002;4:149-146.

İçki İ, Basak PY. Atopik dermatitte tedavi yaklaşımları: Sistemik inceleme. *T Klin J Allergy- Asthma* 2002; 4:149-56.

Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:925-931.

James W.D., Berger T.G., Elston D.M., Andrews' *Deri Hastalıkları Klinik Dermatoloji*, 10. Baskı, 2008, Atopik Dermatit, 69-77.

Jolles S, Hughes J. Use of IGIV in the treatment of atopic dermatitis, urticaria, scleromyxedema, pyoderma gangrenosum, psoriasis, and pretibial myxedema. *Int Immunopharmacol.* 2006 Apr;6(4):579-91. Epub 2005 Dec 13.

Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci* 2013;70(1):3–11.

Kapp KA., Werfel T., Fölster-Holst R. Et al. Long term control of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: a two year study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 240-6.

Kato N. Future perspectives in the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatol* 2009; 36(7): 367–376.

Kawashima M., Nakagawa H., Ohtsuki M. Tacrolimus concentrations in blood during topical treatment of atopic dermatitis. *Lancet* 1996, 349. 1240-1.

Kiiski V, Karlsson O, Remitz A, Reitamo S. High serum total IgE predicts poor long-term outcome in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2015 Nov;95(8):943-7.

Kim DS, Shin D, Jee H, Kim TG, Kim SH, Kim do Y, Kim SM, Lee MG. Red blood cell distribution width is increased in patients with psoriasis vulgaris: A retrospective study on 261 patients. *J Dermatol.* 2015 Jun;42(6):567-71. doi: 10.1111/1346-8138.12865. Epub 2015 Mar 26.

Kim DS, Shin D, Lee MS, Kim HJ, Kim do Y, Kim SM, Lee MG. Assessments of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *J Dermatol.* 2016 Mar;43(3):305-10. doi: 10.1111/1346-8138.13061. Epub 2015 Aug 18.

Kirsner RS, Heffernan MP, Antaya R. Safety and efficacy of tacrolimus ointment versus pimecrolimus cream in the treatment of patients with atopic dermatitis previously treated with corticosteroids. *Acta Derm Venereol* 2010;90(1):58-64.

Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV, Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:532-6.

Krutmann J. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25(7):552-558.

Kurtul BE, Ozer PA, Kabatas EU. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in pseudoexfoliation syndrome. *Eye (Lond).* 2016 May 6. doi: 10.1038/eye.2016.89.

Kutlubay Z, Küçüktaş M, Engin B, Serdaroğlu S. Atopik dermatit tedavisi. *Dermatoz* 2012;3(2):62-68.

Lange J, Heinzmann A, Zehle C, Kopp M. CT genotype of promotor polymorphism C159T in the CD14 gene is associated with lower prevalence of atopic dermatitis and lower IL-13 production. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:456-457.

Langley RGB., Luger TA., Cork MJ., Schneider D. An update on the safety and tolerability of pimecrolimus cream 1%: evidence from clinical trials and post-marketing surveillance. *Dermatology* 2007, 215 (suppl 1): 27-44.

Larsen FS. Genetic epidemiology of atopic eczema. In Williams HC, ed. *Atopic Dermatitis*. Cambridge: Cambridge University Press 2000:113-124.

Leung DYM. Pathogenesis of atopic dermatitis. *J Derm Treat* 1996; 7 (3):9-13.

Leung DYM, Tharp LM, Boguniewicz M. Atopic Dermatitis. in: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York: Mc Graw Hill; 1999.p. 1464-1477.

Leung DYM, Rhodes AR, Geha RS, Atopic Dermatitis. In: *Fitzpatrick's Dermatology in general Medicine*. Eds. Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K. et al. 6th ed. New York: McGraw Hill, 2003: 1180-93.

Leung DY, Einchenfield 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.

Lipozencic J, Wolf R. Atopic dermatitis: an update and review of the literature. *Dermatol Clin* 2007; 25(4):605-612.

Luger T. Van leent EJM., Braeber M., SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144. 788-94.

Maden MU, Beyazıt EÖ, Özarmağan G. Atopik dermatitte ev tozu akarı antijenleri ile atopi yama testi, prick test ve spesifik IgE sonuçları. *TÜRKDERM* 1998: 158-163.

Maloney JM., Morman Mr., Stewart DM., Tharp MD., Brown JJ., Rajagopalan R. Clobetasol propionate emollient 0.05% in the treatment of atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1998; 37: 142-4.

Mark B, Donald YML. Atopic Dermatitis. In: Middleton E, Ellis EF, Yunginger JW, Reed CE, Adkinson NF, Busse WW (Eds.). *Allergy Principles and Practice*. Fifthed. St. Louis: Mosby; 1998. p.1123-34.

Mastrandrea F. The potential role of allergen-specific sublingual immunotherapy in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 281– 94.

McMillan DC, Morrison DS, Talwar D, Horgan PG, Proctor MJ. Inflammation-based prognostic scores to predict outcome in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2011 May 20;29.

Mete E, Özdemir Ö, Aral YZ, Değirmencioğlu H. Atopic dermatitis and new approaches for treatment: review. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2007;16:38-49.

Mihm MC Jr, Soter NA, Dvorak HF, Austen KF. The structure of normal skin and the morphology of atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1976;67:305-312.

Morar N, Willis-Owen SA, Moffatt MF, Cookson WO. The genetics of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(1):24-34.

Nakamura Y, Watanabe R, Katagiri M, Saida Y, Katada N, Watanabe M, Okamoto Y, Asai K, Enomoto T, Kiribayashi T, Kusachi S. Neutrophil/lymphocyte ratio has a prognostic value for patients with terminal cancer. *World J Surg Oncol*. 2016 May 16;14(1):148.

Neis M.M., Peters B., Dreuw A. et al. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 930-7.

Novak N, Valenta R, Bohle B, et al. FcεRI engagement of Langerhans cell-like dendritic cells and inflammatory dendritic epidermal cell-like dendritic cells induces chemotactic signals and different T-cell phenotypes in vitro. *J Allergy Clinical Immunol* 2004;113:949-957.

Novak N, Bieber T. The role of dendritic cell subtypes in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53: 2:171-176.

Olesan B. A. Role of the early environment for expression of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45 (1.suppl):37-40.

Ong PY, Ohtake T, Brandt T, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 347:1151-60.

P.H. Gibson, B.H. Cuthbertson, B.L. Croal, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*, 105 (2010), pp. 186–191.

Paller AS., Eichenfield LF., Kirsner RS. An innovative approach to flare prevention and long term disease control in paediatric patients with atopic dermatitis: Three times weekly applications of tacrolimus ointment.(Poster) Society for Pediatric Dermatology Annual Meeting. Chicago IL. July 12-15 2007.

Palmer L.J., Cordon L.R., Shaking the Tree: Mapping Complex Disease Gene with Linkage Disequilibrium. *Lancet* 2005; 366, 1223-34.

Pancar GS, Eyupoglu O. Red Cell Distribution Width and Mean Platelet Volume in Patients With Pityriasis Rosea. *J Clin Med Res*. 2016 Jun;8(6):445-8. doi: 10.14740/jocmr2535w. Epub 2016 May 25.

Park CH, Han DS, Jeong JY, Eun CS, Yoo KS, Jeon YC, Sohn JH. The Optimal Cut-Off Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio for Predicting Prognosis in Adult Patients with Henoch-Schönlein Purpura. *PLoS One*. 2016 Apr 13;11(4):e0153238.

Paus R., Schmelz M., Biro T., Steinhoff M. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *J Clin Invest* 2006; 116: 1174-86.

Peserico A, Städtler G, Sebastian M, Fernandez RS, Vick K, Bieber T. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Br J Dermatol* 2008; 158: 801–807.

Qingmiao Shao, Kangyin Chen, Seung-Woon Rha, Hong-Euy Lim, Guangping Li. Usefulness of Neutrophil/Lymphocyte Ratio as a Predictor of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *Archives of Medical Research* Volume 46, Issue 3, April 2015, Pages 199–206.

Quinti I, Pagenelli R, Marone G, Aiuti F. Ig G anti-Ig E in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989; 144:67-9.

Rather IA, Bajpai VK, Kumar S, Lim J, Paek WK, Park YH. Probiotics and Atopic Dermatitis: An Overview. *Front Microbiol*. 2016 Apr 12;7:507.

Rifaioğlu EN, Bülbül Şen B, Ekiz Ö, Cigdem Dogramacı A. Neutrophil to lymphocyte ratio in Behçet's disease as a marker of disease activity. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2014;23(4):65-7.

Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A ve ark. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(8):1045–1060.

Rubel D, Thirumorthy T, Soebaryo RW, Weng SC, Gabriel TM ve ark. Consensus guidelines for the management of atopic dermatitis: an Asia–Pacific perspective. *J Dermatol* 2013; 40(3): 160–171.

Ruzicka T. Atopic eczema between rationality and irrationality. *Arch Dermatol* 1998; 134 (11):1462-9.

S. Uthamalingam, E.A. Patvardhan, S. Subramanian, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*, 107 (2011), pp. 433–438.

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.

Sanchez Caraballo JM, Cardona Villa R. Clinical and immunological changes of immunotherapy in patients with atopic dermatitis: randomized controlled trial. *ISRN Allergy* 2012:1-9.

Savaşkan H. Atopik Dermatit.(Ed:Tüzün Y,Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransu O). 2. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1994: 257-65.

Seguchi T, Cui CY, Kusuda S, Takahashi M, Aisu K, Tezuka T. Decreased expression of filaggrin in atopic skin. *Arch Dermatol Res* 1996;288:442-446.

Sen BB, Rifaioğlu EN, Ekiz O, Inan MU, Sen T, Sen N. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. *Cutan Ocul Toxicol.* 2014 Sep;33(3):223-7.

Seymour J.L., Kewich B.H., Hanifin J.M. Clinical effects of diaper types on the skin of normal infants and infants with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 988-97.

Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeyer WB. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29(5):530- 537.

Shreffler WG, Castro RR, Kucuk ZY, et al. The major glycoprotein allergen from arachis hypogaea, Ara h 1, is a ligand of dendritic cell-specific ICAM-grabbing nonintegrin and acts as a Th2 adjuvant in vitro. *J Immunol* 2006;177:3677-3685.

Sidbury R, Hanifin JM. Systemic therapy of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2000, 25(7):559-566.

Simon D, Braathen LR, Simon HU. Eosinophils and atopic dermatitis. *Allergy* 2004; 59: 561-70.

Simon D, Hösli S, Kostylina G, Yawalkar N, Simon HU. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(1):122-128.

Solomon LM:Atopic dermatitis. In Moshella SL, Hurley HJ(eds): *Dermatology*. WB Saunders Co, Philadelphia 1985,334-353.

Sonkoly E., Muller A., Lauerma A.I. et al. IL-31:a new link between T- cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J. Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 411-7.

Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 2002;3:673-80.

Strachan D.P. Hay Fever, Hygiene and Household Size. *BMJ*, 1989; 299: 1259-60.

Şentürk E, Mevlitoğlu İ. Çocukluk çağı atopik dermatitinde total IgE, Eozinofil, prick ve yama testi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Selçuk Üniversitesi Tıp Dergisi* 2004; 20: 104- 108.

Şentürk N. Atopik Dermatit. *Dermatolojide Tedavi'de*. Ed. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010; 97-102.

Taşkapan O. Çocuklarda atopik dermatit. *Türkderm* 2011; 45(2): 90-98.

Thomson SP, Gibbons RJ, Smars PA, Suman VJ, Pierre RV, Santrach PJ, et al. Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1995;122:335-41.

Till S, Durham S, Dickason R et al. IL-13 production by allergen-stimulated T cells is increased in allergic disease and associated with IL-5 but not IFN-gama expression. *Immunology* 1997;91:53-57.

Trautmann A, Akdis M, Kleemann D, et al. T cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. *J Clin Invest* 2000;106:25-35.

Tunalı Ş, Bülbül Başkan E. Atopik dermatit tedavisi. *Güncel Pediatri* 2004 ;2:140-144.

Tunalı Ş. Pediatrik atopik dermatit tedavisi. I. Ulusal Pediatrik Dermatoloji Günleri. Program ve Metin Kitabı. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi. Kayseri, 2004:189-197.

Turjanmaa K., Darsow U., Niggemann B., Ranc F., Vanto T., Werfel T. EAACI/GA2LEN Position paper: Present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006; 61: 1377-1384.

Tüzün B. Atopik Dermatit. *Pediatrik Dermatoloji.*(Ed: Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Çokuğraş H,Tüzün B,Mat C). 1. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi,2005.

Tüzün B. Atopik Dermatit. *Pediatrik Dermatoloji.*(Ed: Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Çokuğraş H,Tüzün B,Mat C). 1. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi,2005.

U.S. Food and Drug Administration. FDA approves updated labeling with boxed warning and medication guide for two eczema drugs, Elidel and Protopic. (press release) January 19, 2006. Accessed June 12, 2006, at http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2006/NEW_01299.html.

Uehara M. Heterogeneity of serum Ig E levels in atopic dermatitis. *Acta Dermato Venereal (Stockl)* 1986; 66:404-8.

Varothai S, Nitayavardhana S, Kulthanan K. Moisturizers for patients with atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013;31(2):91-98.

Wahn U., Bos JD., Goodfield M. Et al. For the flare Reduction in eczema with Elidel (Children) Multicenter Investigator Study Group: Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long term management of atopic dermatitis in children. *Paediatrics* 2002; 110:e2.

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.

Werfel T., Kapp A. T Cells in Atopic Dermatitis. In Bieber T., Leung DYM, eds. *Atopic Dermatitis*. New York: Marcel Dekker, 2002: 241-66.

Werfel T. The Role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009;129(8):1878–1891.

Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A. The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. *Deutsches Arzteblatt International* 2014;111:509-20.

Williams H.C. Robertson C.E., Stewart A.W. et al. Worldwide variations In the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 125-138.

Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:209-213.

Williams HC. Established corticosteroid creams should be applied only once daily in patients with atopic eczema. *BMJ* 2007; 334: 1272.

Williams H.C., Grindlay D.J.C. What's new in atopic eczema? analysis of the clinical significance of systemic reviews on atopic eczema published in 2006 and 2007. *Clinical and Experimental Dermatology* 2008; 8 March: 1365-9.

Wiren K, Nohlgard C, Nyberg F, Holm L, Svensson M ve ark. Treatment with a barrier-strengthening moisturizing cream delays relapse of atopic dermatitis: a prospective and randomized controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(11): 1267–1272.

Wollenberg A, Kraft S, Hanau D, Bierber T. Immunomorphological and ultrastructural characterization of Langerhans cells and a novel, inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) population in lesional skin of atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1996;106:446-453.

Wollenberg A, Reitamo S, Atzori F, Lahfa M, Ruzicka T ve ark. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment *Allergy* 2008; 63(6):742-750.

Wollenberg A, Schnopp C. Evolution of conventional therapy in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30(3):351–368.

Wu Y, Chen Y, Yang X, Chen L, Yang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol.* 2016 Apr 22;36:94-99. doi: 10.1016/j.intimp.2016.04.006.

Yalçın B., "Allerjik Reaksiyonların Patogenezi: T-Hücreleri ve Eozinofillerin Rolü.", *Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005; 12(4).

Yanase DJ, David-Bajar K. The leukotriene antagonist montelukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(1):89-93.

Yenigün A. Assessment of patients with nasal polyposis by the neutrophil-to-lymphocyte ratio and eosinophil-to-lymphocyte ratio. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2015;25(4):193-9.

Yıldırım M, Özcanlı Ç. Atopik Dermatit. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2004;11(2):21-25.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Rabia ÖZTAŞ KARA

Doğum yeri ve tarihi: Kayseri, 01.01.1987

Uyruğu: T.C. vatandaşı

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim
Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Serdivan/SAKARYA 505 4885472

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2004-2010: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

2001-2004: Figen Sakallıoğlu Anadolu Lisesi/Sakarya

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2011: Arş. Gör. Dr.

IV- Mesleki Deneyimi

Yok

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Dermatoloji Derneği

EADV

VI- Bilimsel İlgi Alanları

YAYIN LİSTESİ

1. Solak B, Dikicier BS, **Kara RO**, Erdem T. Single Center Experience with Potassium-titanyl phosphate (KTP) laser for superficial cutaneous vascular lesions in face. J Cosmet Laser Ther. 2016 Jun 28:1-17.
2. Solak B, Dikicier BS, **Kara RO**, Erdem T. DRESS syndrome potentially induced by allopurinol and triggered by influenza vaccine. BMJ Case Rep. 2016 Mar 30;2016.
3. Kara A, **Kara RO**, Bayraktar H, Iseri M. Allergic Contact Dermatitis After Bone-anchored Hearing Aid Surgery. J Craniofac Surg. 2016 Mar;27(2):538-9.

4. Yaldiz M, Solak B, **Kara RO**, Cosansu N, Erdem MT. Comparison of Famciclovir, Valaciclovir, and Brivudine Treatments in Adult Immunocompetent Patients With Herpes Zoster. *Am J Ther*. 2016 Jan 20.
5. Solak B, **Kara RO**, Acikgoz SB, Kosem M. First and only symptom of undiagnosed diabetes mellitus: eruptive xanthoma. *BMJ Case Rep*. 2015 Sep 24;2015.
6. Solak B, **Kara RO**, Kosem M. Palmoplantar lichen planus successfully treated with acitretin. *BMJ Case Rep*. 2015 Sep 7;2015.
7. Solak B, **Kara RO**, Erdem T, Muftuoglu T. A case of prolidase deficiency accompanying leg ulcers. *Int J Low Extrem Wounds*. 2015 Mar;14(1):92-4.
8. Gunduz Y, Tatli L, **Kara RO**, Cakar GC, Akdemir N, Dilek FH. Diabetic fibrous mastopathy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014 Mar;24 Suppl 1:S2-4.
9. Gunduz Y, Tatli AP, **Kara RO**. Mesenteric panniculitis: a case report and review of the literature. *Maedica (Buchar)*. 2012 Dec;7(4):344-7.
10. Gunduz Y, Sipahi S, **Kara R**, Tamer A. A rare cause of intraabdominal hematoma: rupture of mesenteric artery branch aneurysm. *JBR-BTR*. 2013 Nov-Dec;96(6):354-6.
11. Başkan EB, Erdem T, Erkorkmaz Ü, Kalın ZC, **Kara RO**. Türk Dermatoloji Derneği Dermatoalerji Çalışma Grubu dermatoalerji eğitim ve uygulamaları anket çalışması. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016;50:65-72
12. Solak B, Kara RO, Vargol E. Milia-like calcinosis cutis in a girl with Down syndrome. *An Bras Dermatol*. 2016 Sep-Oct;91(5):655-657.
13. Solak B, Kara RO, Erdem T. Palmoplantar syphilis misdiagnosed and treated as palmoplantar psoriasis for 2 years. *J Family Med Prim Care*. 2016 Apr-Jun;5(2):506.
14. Solak B, Kara RO, Erdem T. Various simultaneous nail changes due to valproic acid use. *Journal Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2017;36.

Ulusal Bilimsel Kongre, sempozyum ve panellerde sunulan sözlü bildiri

1. Berna Solak, Bahar Sevimli Dikicier, **Rabia Öztaş Kara**, Teoman Erdem. Potassium Titanyl Phosphate (KTP) Lazerin yüz yerleşimli yüzeysel kutanöz damarsal lezyonlar üzerindeki etkinliği: Tek merkez deneyimi. XXII. Prof. Dr. Lütfü Tat Sempozyumu, 18-22 Kasım 2015, Ankara, S-19.

Uluslar arası Bilimsel Kongre, sempozyum ve panellerde sunulan poster

- 1- Cosansu N.C., **Oztas Kara R.**, Erdem T. Acute Urticaria localize on arm caused by buprapion. 24th EADV Congress, Denmark, 7-11 October 2015.
- 2- Solak B., **Kara R.**, Yildirim S. B., Kosem M. First and Only Sign of Undiagnosed Diabetes Mellitus: Eruptive Xanthoma. 24th EADV Congress, Denmark, 7-11 October 2015.
- 3- Solak B., **Kara R.** A case of Palmoplantar Lichen Planus Succesfully Treated with Acitretin. 24th EADV Congress, Denmark, 7-11 October 2015.
- 4- Sevimli Dikicier B., **Oztas Kara R.**, Yaldiz M., Turan G., Erdem M. T. En Coup de Sabre, case report. 24th EADV Congress, Denmark, 7-11 October 2015.
- 5- Erdem T., **Oztas Kara R.**, Cetinkaya R., Solak B. Wolly hair nevus, case report. 24th EADV Congress, Denmark, 7-11 October 2015.
- 6- Sevimli Dikicier B., **Oztas Kara R.**, Kosem M., Yeni H., Cetinkaya R., Erdem T. Cutaneous Angiosarcoma, case report. 24th EADV Congress, Denmark, 7-11 October 2015.
- 7- Dikicier BS, **Kara RO**, Solak B, Erdem T. Cutaneous Larva Migrans, Case Report. International Dermatology And Cosmetology Congress, PP-077, Istanbul, 16-10 March 2016
- 8- Solak B, **Kara RO**, Erdem T. Various Simultaneous Nail Changes Due to Valproic Acid Use. International Dermatology And Cosmetology Congress, PP-080, Istanbul, 16-10 March 2016
- 9- Dizdar T, Yucel G, **Oztas Kara R**, Erdem T. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands associated with a myelodysplastic syndrome and 'undifferentiated collagen tissue disease'. 25th EADV Congress, Vienna, Austria, 28 September-2 October 2016.

Ulusal Bilimsel Kongre, sempozyum ve panellerde sunulan poster

1. Nur Cihan Coşansu, Mahizer Yaldız, **Rabia Öztaş Kara**, Teoman Erdem. Erişkin bir hastada dilde hızlı gelişen hemanjiom. XXV. National Dermatology Congress, Antalya, 21-25 October 2014.

2. Berna Solak, **Rabia Öztaş Kara**, Nurcan Metin, Nur Cihan Coşansu, Gupse Turan. Atipik Pitriazis Rosea. XXV. National Dermatology Congress, Antalya, 21-25 October 2014.
3. Nur Cihan Coşansu, **Rabia Öztaş Kara**, Nurcan Metin, Teoman Erdem. Topikal fusidik asit kullanımına bağlı gelişen alerjik kontakt dermatit olgusu. IV. DOD Dermatology Days, Eskisehir, 3-6 September 2015.
4. Nur Cihan Coşansu, Berna Solak, **Rabia Öztaş Kara**, Teoman Erdem. Allopurinol'e Bağlı Gelişen DRESS Sendromlu Olgu Sunumu. XXII Prof.Dr.A.Lütfü Tat Sempozyumu.Ankara, 18-22 November 2015
5. Nur Cihan Coşansu, **Rabia Öztaş Kara**, Berna Solak, Teoman Erdem. İntralezyonel D Vitamini Tedavisine Yanıt Veren Drençli Plantar Verruka. XXII Prof.Dr.A.Lütfü Tat Sempozyumu.Ankara, 18-22 November 2015.
6. Solak B, **Kara RO**, Erdem T. "Behçet Hastalığının Nadir Semptomu: Ekstragenital ülser". 8. Dermatoloji Bahar Sempozyumu, 96, P-98, Antalya, Türkiye, 9-12 Nisan 2015
7. Solak B, **Kara RO**, Erdem T. "Median Romboid Glossit". 8. Dermatoloji Bahar Sempozyumu, 96, P-99, Antalya, Türkiye, 9-12 Nisan 2015
8. Solak B, **Kara RO**, Erdem T. "Sağlıklı Çocukta Zona Olgusu". 8. Dermatoloji Bahar Sempozyumu, 96, P-97, Antalya, Türkiye, 9-12 Nisan 2015
9. Solak B, **Kara RO**, Erdem T. "Areolada Fokal Vitiligo". 8. Dermatoloji Bahar Sempozyumu, 96, P-100, Antalya, Türkiye, 9-12 Nisan 2015
10. Yıldız M, **Kara RO**, Çetinkaya R, Erdem MT. "Erlotinibe bağlı gelişen akneiform erüpsiyon". 10.Ege Dermatoloji Günleri, EPS139, Muğla, Türkiye, 5-10 Mayıs 2015
11. Solak B, **Kara RO**, Erdem T. Akral Lentiginöz Malign Melanom, DOD Dermatoloji Gündemi, PS43, Eskişehir, Türkiye, 3-6 Eylül 2015
12. Solak B, **Kara RO**, Erdem T. Cilt Bulgusu ile Tanı Konulan Sarkoidoz Olgusu, DOD Dermatoloji Gündemi, PS41, Eskişehir, Türkiye, 3-6 Eylül 2015
13. Solak B, **Kara RO**, Erdem T. Erişkin Olguda Su Çiçeği, DOD Dermatoloji Gündemi, PS42, Eskişehir, Türkiye, 3-6 Eylül 2015
14. Berna Solak, **Rabia Öztaş Kara**, Teoman Erdem. Palmoplantar Döküntülerle Geç Tanı Konulan Sifiliz Olgusu. 25.Lütfü Tat Sempozyumu, P380, Ankara, Türkiye, 18-22 Kasım 2015

15. Berna Solak, **Rabia Öztaş Kara**, Teoman Erdem. Kronik Venöz Yetmezliğin Tetiklediği Kaposi Sarkomu Olgusu. 25.Lütfü Tat Sempozyumu, P587, Ankara, Türkiye, 18-22 Kasım 2015



EKLER

Ek 1:



SCORAD INDEX

EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS

Last Name

First Name

Date of Birth: DD/MM/YY

Date of Visit:

4.5 (8.5)

4.5 18 9 9

4.5 (8.5)

4.5 18 9 9

Figures in parenthesis for children under two years

A: EXTENT Please indicate the area involved

B: INTENSITY

C: SUBJECTIVE SYMPTOMS
PRURITUS + SLEEP LOSS

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

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

* Dryness is evaluated on uninvolved areas

MEANS OF CALCULATION

INTENSITY ITEMS
(average representative area)

0 = absence
1 = mild
2 = moderate
3 = severe

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

PRURITUS (0 to 10)

0 10

SLEEP LOSS (0 to 10)

(https://www.researchgate.net/profile/Eltjo_Glazenburg/publication/6124575/viewer/AS:104610366754819@1401952463751/background/2.png)