



**T.C.**

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
HASTANESİ ÇOCUK ALERJİ  
VE İMMÜNOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN  
ATOPIK DERMATİT TANISI ALAN HASTALARIN  
SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN  
İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Küsem Esra ÇELİK**

**Antalya, 2021**



**T.C.**

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
HASTANESİ ÇOCUK ALERJİ  
VE İMMÜNOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN  
ATOPIK DERMATİT TANISI ALAN HASTALARIN  
SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN  
İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Küsem Esra ÇELİK**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Dilara F. KOCACIK UYGUN**

**“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”**

**Antalya, 2021**

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sırasında çalışmalarına ışık tutan, disiplini ve çalışma azmi ile desteğini hep omzumda hissettiğim, tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Dilara Fatma KOCACIK UYGUN'a,

Asistanlığımızın her aşamasında bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Ayşen BİNGÖL'e,

Uzmanlık eğitimim sürecinde tüm bilgilerini, deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarıma ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi, uzman doktor, yardımcı personel ve sekreter arkadaşlarıma,

Hayatımın her alanında desteğini her zaman hissettiğim, beni asla yalnız bırakmayan, bugünlere gelmemde büyük katkısı olan, canımdan çok sevdiğim annem Derya ÇELİK'e, babam Ahmet ÇELİK'e, kardeşlerim Elif Su ÇELİK ve Hasan Arda ÇELİK'e,

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden son gününe kadar her anımda yanımda olan, pozitif enerjileri ile beni her zaman ileri taşıyan, bundan sonraki yaşamımda hayatıma renk katmaya devam edecek olan arkadaşlarım Ezel BEKTAŞ'a, Koray Yücel YILMAZ'a, Tuğba LİMON'a, Yusuf Kerem LİMON'a, Mevlüt Özkan TOKAY'a, Melisa Hürrem OMAÇ'a, Murat ERDAL'a, Seren BAŞARAN'a çok teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

|                                                                   | Sayfa       |
|-------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</b>                             | <b>vi</b>   |
| <b>Şekiller Dizini</b>                                            | <b>viii</b> |
| <b>Tablolar Dizini</b>                                            | <b>ix</b>   |
| <b>1.GİRİŞ</b>                                                    | <b>1</b>    |
| <b>2.GENEL BİLGİLER</b>                                           | <b>3</b>    |
| 2.1. Atopik Dermatit Tanımı ve Tarihçesi                          | 3           |
| 2.2. Atopik Dermatit Epidemiyolojisi                              | 3           |
| 2.3. Atopik Dermatit Etiyolojisi                                  | 4           |
| 2.3.1. Genetik Faktörler                                          | 5           |
| 2.3.2. Çevresel Faktörler                                         | 6           |
| 2.4. Atopik Dermatit Patogenezi                                   | 7           |
| 2.4.1. Deri Bariyer Bozukluğu                                     | 7           |
| 2.4.2. Atopik Dermatit İmmünopatogenezi                           | 8           |
| 2.4.3. Atopik Dermatitte Kronik Kaşıntı                           | 10          |
| 2.4.4. Atopik Dermatit ve Staphylococcus Aureus Kolonizasyonu     | 11          |
| 2.4.5. Atopik Dermatitte Görülen diğer Enfeksiyöz Komplikasyonlar | 11          |
| 2.5. Atopik Dermatit Klinik Özellikleri                           | 12          |
| 2.5.1. Belirti ve Bulgular                                        | 12          |
| 2.5.2. Klinik Fenotipler                                          | 13          |
| 2.5.2.1. İnfantil Dönem Atopik Dermatiti                          | 13          |
| 2.5.2.2. Çocukluk Çağı Atopik Dermatiti                           | 13          |

|                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------|----|
| 2.5.2.3. Adölesanlarda ve Yetişkinlerde Atopik Dermatit        | 13 |
| 2.5.3. Öykü                                                    | 14 |
| 2.5.4. Fizik Muayene                                           | 14 |
| 2.6. Atopik Dermatit Tanısı                                    | 15 |
| 2.7. Atopik Dermatit Ayırıcı Tanısı                            | 17 |
| 2.8. Atopik Dermatit Klinik Ağırlığın Değerlendirilmesi        | 19 |
| 2.9. Atopik Dermatit Laboratuvar Bulguları                     | 23 |
| 2.10. Atopik Dermatit Besin Alerjisi Birlikteliği              | 24 |
| 2.11. Atopik Dermatit Tedavi Yaklaşımları                      | 25 |
| 2.11.1. Genel Tedavi Prensipleri                               | 25 |
| 2.11.2. Topikal Tedavi Yaklaşımları                            | 26 |
| 2.11.2.1. Deri Bariyer Fonksiyonun Düzeltilmesi ve Nemlendirme | 26 |
| 2.11.2.2. Topikal Kortikosteroidler                            | 27 |
| 2.11.2.3. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri                     | 28 |
| 2.11.2.4. Topikal Antimikrobiyal Tedavi                        | 29 |
| 2.11.3. Sistemik Tedavi Yaklaşımları                           | 30 |
| 2.11.3.1. Sistemik Antibiyoterapi Tedavisi                     | 30 |
| 2.11.3.2. Sistemik Antiviral Tedavi                            | 30 |
| 2.11.3.3. Sistemik Kortikosteroidler                           | 30 |
| 2.11.3.4. Siklosporin Tedavisi                                 | 31 |
| 2.11.3.5. Diğer Sistemik Tedavi Seçenekleri                    | 32 |
| 2.11.4. Diğer Tedavi Seçenekleri                               | 33 |
| 2.11.4.1. Oral Antihistaminikler                               | 33 |
| 2.11.4.2. Alerjen İmmünoterapisi                               | 33 |
| 2.11.5. Biyolojik Ajanlar                                      | 33 |

|                                                                     |           |
|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.11.5.1. Omalizumab                                                | 33        |
| 2.11.5.2. Rituksimab                                                | 34        |
| 2.11.5.3. Dupilumab                                                 | 34        |
| 2.11.5.4. Topikal Janus Kinas İnhibitörleri                         | 34        |
| 2.11.6. Tedavi Uyumu ve İzlemi                                      | 34        |
| <b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b>                                            | <b>35</b> |
| 3.1. Çalışma Grubu                                                  | 35        |
| 3.2. İstatistiksel Analiz                                           | 35        |
| <b>4.BULGULAR</b>                                                   | <b>36</b> |
| <b>5.TARTIŞMA</b>                                                   | <b>43</b> |
| <b>6.SONUÇ</b>                                                      | <b>48</b> |
| <b>7.ÖZET</b>                                                       | <b>50</b> |
| <b>8.ABSTRACT</b>                                                   | <b>51</b> |
| <b>9.KAYNAKLAR</b>                                                  | <b>52</b> |
| <b>10.EKLER</b>                                                     | <b>66</b> |
| <b>Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar</b> | <b>66</b> |
| Etik Kurul Kararı                                                   |           |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|              |                                                          |
|--------------|----------------------------------------------------------|
| <b>AD</b>    | Atopik Dermatit                                          |
| <b>AİT</b>   | Alerjen İmmunoterapisi                                   |
| <b>AR</b>    | Alerjik rinit                                            |
| <b>AZA</b>   | Azatiyoprin                                              |
| <b>CCL</b>   | Chemokine ligand                                         |
| <b>DPT</b>   | Deri Prick Testi                                         |
| <b>EASI</b>  | Eczema Area and Severity Index                           |
| <b>EH</b>    | Ekzama herpeticum                                        |
| <b>ELISA</b> | Enzyme-linked immunosorbent assay                        |
| <b>FLG</b>   | Filagrin                                                 |
| <b>FTU</b>   | Finger tip unit                                          |
| <b>HSV</b>   | Herpes simpleks virüs                                    |
| <b>KLK</b>   | Kallikrein                                               |
| <b>IFN</b>   | İnterferon                                               |
| <b>IGA</b>   | Investigator global assessment                           |
| <b>IgE</b>   | İmmunglobulin E                                          |
| <b>IL</b>    | İnterlökin                                               |
| <b>ISAAC</b> | International Study of Asthma and Allergies in Childhood |

|               |                                             |
|---------------|---------------------------------------------|
| <b>LEKT</b>   | Lenfoepitelyal kazal tip tripsin inhibitörü |
| <b>MMF</b>    | Mikofenolat mofetil                         |
| <b>MTX</b>    | Metotreksat                                 |
| <b>POEM</b>   | Patient oriented eczema measure             |
| <b>SASSAD</b> | Six area, Six Sign Atopic Dermatitis        |
| <b>SCORAD</b> | Scoring Atopic Dermatitis                   |
| <b>sIgE</b>   | Spesifik İmmunglobulin E                    |
| <b>SK</b>     | Stratum Korneum                             |
| <b>SKS</b>    | Sistemik Kortikosteroid                     |
| <b>SPINK</b>  | Kazal tip serin proteaz inhibitörü          |
| <b>TARC</b>   | Thymus and activation-regulated chemokine   |
| <b>Th</b>     | T helper                                    |
| <b>TIS</b>    | Tree İtem Severity                          |
| <b>TJ</b>     | Tight Junction                              |
| <b>TKS</b>    | Topikal Kortikosteroid                      |
| <b>TKI</b>    | Topikal Kalsinörin İnhibitörü               |
| <b>TNF</b>    | Tümör nekrozis faktör                       |
| <b>TSLP</b>   | Timik stromal lenfopoetin                   |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sekil

### Sayfa

|        |                                                       |    |
|--------|-------------------------------------------------------|----|
| 2.8.1. | SCORAD: Atopik Dermatitin Ağırlığını Skorlama Endeksi | 21 |
|--------|-------------------------------------------------------|----|



## TABLÖLAR DİZİNİ

| <b><u>Tablo</u></b> |                                                                                                 | <b><u>Sayfa</u></b> |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 2.6.1.              | Hanifin ve Rajka kriterleri                                                                     | 15                  |
| 2.6.2.              | İngiliz çalışma grubu tanı kriterleri                                                           | 16                  |
| 2.6.3.              | Düzenlenmiş Hanifin ve Rajka kriterleri                                                         | 17                  |
| 2.7.1.              | Atopik Dermatit ayırıcı tanısı                                                                  | 19                  |
| 4.1.                | Sosyodemografik özellikler                                                                      | 36                  |
| 4.2.                | Eşlik eden komorbid hastalıklar                                                                 | 37                  |
| 4.3.                | Soygeçmiş özellikleri                                                                           | 37                  |
| 4.4.                | Hasta yaş gruplarına göre başvuru şikayetleri                                                   | 38                  |
| 4.5.                | Laboratuvar sonuçları                                                                           | 39                  |
| 4.6.                | Kullanılan tedaviler                                                                            | 39                  |
| 4.7.                | Hasta gruplarına göre komorbid hastalıklar                                                      | 40                  |
| 4.8.                | Beş yaş ve altı atopik dermatit tanılı hastaların<br>yaş gruplarına göre spesifik IgE sonuçları | 41                  |
| 4.9.                | Beş yaş ve altı atopik dermatit tanılı hastaların<br>yaş gruplarına göre prick testi sonuçları  | 42                  |

## 1. GİRİŞ

Atopi; genetik yatkınlığı olan kişilerde, çevresel faktörlerin etkisiyle belirli antijenlere karşı tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu alerjik astım, alerjik rinit - rinokonjonktivit ve atopik dermatit ortaya çıkma durumu olarak adlandırılmaktadır (1).

Atopik egzama olarak da bilinen atopik dermatit (AD), çocukluk çağıının en sık görülen kronik inflamatuvar cilt hastalığıdır ve kaşıntı, cilt kuruluğu ile karakterizedir. Hastalık, farklı pediatrik yaş gruplarında farklı dağılım alanı gösteren egzamatöz, kaşıntılı lezyonlar ve klinik alevlenme atakları ile kendini gösterir. AD çocukların yaklaşık %5-20'sini etkiler (2) ve prevalans coğrafi bölgeler arasında farklılık gösterir (3). AD tanılı hastaların yaklaşık %50'sinde klinik semptomlar yaşamın ilk yılında ortaya çıkmaya başlar, hastaların %85'inde 5 yaşın altında başlangıç gösterir. Geç çocukluk döneminde ise klinik bulgular azalmaya başlar. Erken çocukluk çağıında AD tanısı alan hastaların yaklaşık %70'i ergenlik döneminden önce spontan remisyona girerler. Bununla birlikte, erken çocukluk çağıında AD tanısı alan hastalarda, hayatlarının ilerleyen dönemlerinde alerjik rinit ve/veya astım gibi diğer atopik hastalıklar görülebilir. Bu durum atopik yürüyüş olarak tanımlanır. AD, atopik yürüyüşün ilk basamağıdır (4). Hastaların bir bölümünde klinik bulgular erişkin dönemde başlayabilir (5).

AD tipik olarak bebeklik döneminde başlar. Kaşıntı ve egzamatöz deri lezyonları en önemli klinik bulgudur. Hastalık akut, subakut, kronik seyredebilir. Akut AD'de deri lezyonları; kaşıntılı eritematöz papüller, ödem, küçük veziküller, erozyonlar şeklinde olup sızıntı ve kabuklaşma olur. Subakut fazda, ek olarak hafif pullanma, deride kalınlaşma (likenfikasyon) ve ekskoriasyonlar vardır. Kronik fazda ise eritem minimaldir ve likenifikasyon belirgin hale gelmiştir (6).

AD, genetik ve epigenetik faktörlerin, çevresel etkenlerin, immünolojik kusurların ve epitelyal bariyer disfonksiyonunun etkileşiminden kaynaklanan multifaktöriyel bir hastalıktır (7).

Epidemiyolojik veriler ağır AD'i olan bebek ve çocukların yaklaşık üçte birinde besin alerjisi olduğunu göstermektedir (8). Birçok çalışmada erken çocukluk döneminde en sık AD nedeni olarak suçlanan besinler sırası ile; yumurta, süt, soya, fıstık, buğday olarak kaydedilmiştir. İlerleyen yaş ve erişkin dönemde ise bu besinler AD etiyolojisinde daha düşük rol oynamakta ve polen ilişkili besin alerjenleri; elma, havuç, kereviz ve fındık AD'yi tetikleyen faktörler olarak bildirilmektedir (9, 10).

Bu çalışmanın amacı Ekim 2016 - Ekim 2020 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran AD tanısı alan 0-18 yaş aralığındaki çocukların;

1-Klinik ve sosyodemografik özelliklerinin incelenmesi,

2-Eşlik eden diğer atopik hastalıklar, aile öyküleri, absolu eozinofil sayıları ve total IgE, spesifik IgE sonuçları, kullanmakta olduğu tedaviler değerlendirilerek; AD tanısı alan çocukların klinik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Atopik Dermatit Tanımı ve Tarihçesi**

AD ilk kez Romalı bir tarihçi Suetonius tarafından, Roma imparatoru ve ailesinde kaşıntılı kronik deri hastalığı saptanması sonucu tanımlanmıştır. 1850 yılında Trousseau derideki kaşıntının astımla birlikte olabileceğini bildirmiştir. 1892 yılında alerjik rinit ve astıma ailesel olarak eğilimli kişilerde deri bulgularıyla seyreden kaşıntılı bir hastalık tarif edilmiştir. Modern atopik dermatit terimi, 1933 yılında Wise ve Sulzberger'in hastalığın alerjik rinit ve bronşial astım gibi diğer atopik hastalıklarla ilişkisini göstermek amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (11).

Atopik egzama olarak da adlandırılan AD, yaygın görülen kronik, tekrarlayan, kaşıntılı, inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Dünya çapında çocukların %15-20'sini, yetişkinlerin ise % 1-3'ünü etkiler (4).

Bebeklik döneminde en sık görülen kronik inflamatuvar deri hastalığıdır. Genellikle erken bebeklik döneminde başlar ve orta-şiddetli seyreden formu yaşam boyu sürebilir. Etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde; immün sistem disregülasyonu, bozulmuş deri bariyer fonksiyonu ve çevresel risk faktörleri en çok suçlanan etkenlerdir (12).

### **2.2. Atopik Dermatit Epidemiyolojisi**

AD görülme sıklığı özellikle bebeklik döneminde yüksek olmakla birlikte, yaş ile birlikte bu oran azalmaktadır.

Bu yaygın hastalığın sıklığı ve patogenezi hakkında birçok çalışma bulunmaktadır. Atopik dermatitle ilgili önemli veriler Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Allerji Çalışma Grubu Araştırması'ndan (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC) elde edilmiştir. Bu çalışma AD ile ilgili en kapsamlı ve en büyük çalışma olarak kabul edilmektedir. ISAAC tarafından 1994-96 yılları arasında yürütülen epidemiyolojik araştırmada (ISAAC Faz I) dünya genelinde atopik dermatit sıklığının %0,2 ile %24,6 arasında değiştiğini

bildirilmiştir. ISAAC çalışmasının Faz I aşaması, ankete dayalı araçlar kullanarak yapılmıştır. Birçok ülkenin katıldığı bu araştırma, atopik dermatit, astım ve alerjik rinit gibi hastalıklarının coğrafi dağılımını tanımlamayı amaçlamıştır. Bu araştırmada dünya genelinde atopik dermatit prevalansı ortalama %7 saptanmıştır (2). ISAAC çalışmasının 3. aşaması, AD'nin gelişmiş ülkelerde ve kentsel alanlarda daha yüksek oranda saptandığını ancak gelişmekte olan ülkelerde de prevalansının giderek arttığını göstermiştir (13). ISAAC faz 3 çalışması, ISAAC faz 1 çalışması ile karşılaştırıldığında gelişmiş ülkelerde AD sıklığının azaldığını gösterirken, düşük gelirli ülkelerde şaşırtıcı bir şekilde hastalık sıklığında bir artış olduğu gösterilmiştir. Bu artış, yaşam tarzındaki değişikliklerine bağlanmaktadır. Çünkü faz 1 ve faz 3 çalışması arasında kısa zaman farkı bulunmakta olup bu genetik değişikliklerin ortaya çıkması için yetersiz bir veridir (14).

Civelek E. ve arkadaşlarının (15) yaptığı bir çalışmada gelişmiş ülkeler ve gelişmekte olan ülkeler karşılaştırıldığında, AD sıklığının gelişmekte olan ülkelerde daha düşük oranda saptandığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, risk faktörleri ve AD'nin ilerlemesi de gelişmekte olan ülkelere farklıdır. ISAAC faz II protokolleri uygulanarak yapılan bu çalışmada, 10-11 yaş aralığındaki çocuklarda yaşam boyu AD sıklığı sırayla %17,1, tanıli egzama sıklığı %2,6 ve muayene bulgusu olan fleksural dermatit sıklığı %3,6 bulunmuştur. Yaşam boyu AD sıklıkları şehirler arasında farklılık göstermiştir.

### **2.3. Atopik Dermatit Etiyolojisi**

AD'nin etiyolojisi tam olarak anlaşılmassa da, genetik faktörlerin varlığında çevresel tetikleyicilerin etkisine bağlı ortaya çıkan inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Çok sayıda çalışma, deri bariyer bozukluğu ve immün sistem disfonksiyonunun AD'nin gelişmesine katkıda bulunduğunu göstermiştir. Epidermis, çevresel tetikleyicilere karşı önemli bir bariyerdir. Meydana gelebilecek cilt bariyer bozuklukları AD gelişiminde önemli rol oynar. Filagrin (FLG), transglutaminazlar, keratinler ve hücreler arası proteinler epidermal bariyer fonksiyonundan sorumlu anahtar proteinlerdir. Bu proteinlerdeki kusurlar, alerjenlerin ve mikrobiyal ajanların cilde nüfus etmesini kolaylaştırır.

Deri bariyer disfonksiyonu, AD'nin yanı sıra atopik yürüyüşün gelişiminde ilk adım olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, genetik yatkın bireylerde immünolojik mekanizmalardaki düzensizliğin epidermal bariyerin bozulmasına neden olduğu son yapılan çalışmalarda açıkça belirtilmiştir (16).

### **2.3.1. Genetik Faktörler**

AD ile ilişkili en yaygın gen mutasyonu Filagrin'dir. FLG geni deride stratum granülozum tabakasında bulunan FLG proteinine öncüllük eden profillagrin proteini üretiminden sorumludur. Epidermal farklılaşma kompleksi içindeki 1q12 kromozomunda yer alan FLG geni, derinin stratum korneumunun (SK) bariyer işlevine katkıda bulunur (17). FLG gen mutasyonuna sahip AD tanılı hastalarda, FLG gen mutasyonları ile SK'daki interlökin-1 (IL-1) düzeyleri arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur ve keratinositlerden yüksek düzeyde IL-1 üretimi deri enflamasyonuna yol açmaktadır. FLG gen mutasyonuna sahip olmayan AD tanılı hastalara göre, FLG gen mutasyonuna sahip AD tanılı hastalarda sağlam deri SK'unda IL-1 sitokin ailesi (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-18) ve IL-1 reseptör antagonist düzeyleri yüksek bulunmuştur. FLG düzeyi ve asidik yıkım ürünlerindeki azalma, cilt pH ve serin proteaz aktivitesini artırarak AD'deki enflamatuvar sitokin kaskadını başlatır (18). Avrupa ve Asyada yapılan araştırmalarda, Avrupada AD vakalarının %50'sinde, Asyada AD vakalarının ise %27'sinde FLG gen mutasyonu saptanmıştır. Bu durum FLG mutasyonunun AD gelişimi için önemli bir predispozan faktör olduğunu göstermektedir. FLG gen mutasyonuna sahip hastalar; AD başlangıcı, daha şiddetli hastalık, daha yüksek egzama herpetikum oranı ve diğer atopik hastalıkların gelişimi için risk altındadır. En yaygın FLG işlev kaybı mutasyonları (R501X, 2282del4, S3247X, R2447X), Beyaz Avrupalıların %7-10'unda saptanmıştır. Bu mutasyonlar, Asya popülasyonlarında daha nadirdir. Afrika kökenli insanlarda FLG mutasyonları ile AD arasındaki ilişki daha az oranda saptanmış olup bazı araştırmalarda herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Bazı etnik gruplarda FLG mutasyonlarının azlığı ve FLG mutasyonları olan ve olmayan bireylerde ciltteki inflamasyonun benzer olduğu gerçeği göz önüne alındığında, AD'de epidermal disfonksiyondan sorumlu başka genler olması muhtemeldir (19).

Atopik dermatit ile ilişkili olan diğer gen mutasyonları Kazal-tip serin proteaz inhibitör (SPINK5) geni ve diğer serin proteaz inhibitör genleriyle birlikte kromozom 5q31'de bulunur. SPINK5 geni, epitelde fonksiyon gören bir lenfoepitelyal kazal-tip tripsin inhibitör tip 1 (LEKT1) isimli serin proteaz inhibitörünü kodlar. LEKT1, kallikrein (KLK) gibi serin proteazların aktivitesini inhibe eder ve epidermal farklılaşma, cilt bariyeri oluşumunda görev alır (20). SPINK5 mutasyonları özellikle Doğu Asyada AD ile ilişkili olup, fonksiyon kaybettirici mutasyonları sonucunda KLK aktivitesi artar. Epidermal lipid bariyer oluşumunda rol oynayan lipid dönüştürücü enzimleri ( $\beta$ -glukoserebrozidaz, asidik sfingomyelinaz, steroid sülfataz gibi) inhibe ederek korneodesmozomları oluşturan yapısal proteinlerin parçalanmasına neden olur (21).

Atopik dermatitli hastaların lezyonlu bölgelerinde timik stromal lenfopoetin (TSLP) düzeyinde artış saptanır. TSLP, etkilerini IL-7R $\alpha$  ve TSLP reseptörleri üzerinden gösterir. Yapılan araştırmalarda AD gelişimi ile TSLP mutasyonu arasında kuvvetli ilişki olduğu gösterilmiştir (22).

### **2.3.2. Çevresel Faktörler**

Çevresel faktörler incelendiğinde AD tanılı hastaların önemli bir kısmında bozuk cilt bariyeri olduğu düşünülmektedir. Deri bütünlüğünün bozulması, epidermal geçirgenlikte artışa sebep olur. Antijenle temas eden deride alerjik inflamasyon tetiklenir. Bariyer bütünlüğünü olumsuz etkileyen herhangi bir çevresel faktör AD riskini ve şiddetini arttırabilir. Tüm bunlar değerlendirildiğinde en önemli çevresel faktörler; tekrarlayan kaşıma, deterjan kullanımı ve eksojen proteazların salınımı (örn. ev tozu akarları) olarak düşünülebilir.

Cildin yıkanması da mekanik hasara katkıda bulunabilir ve AD'li çocuklar için optimal banyo sıklığının sayısı tartışmalıdır (23). Birleşik Krallık doğum kohort çalışması sık cilt yıkamasının hijyen seviyesinin bir göstergesi olduğunu düşündürmektedir ve yüksek hijyen puanı olan popülasyonda AD sıklığının arttığını göstermektedir (24).



İklimsel değişikliklerin AD prevelansını arttırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada; yüksek sıcaklıktaki iç mekan, düşük nem oranına sahip bölgeler, düşük hava sıcaklığı, yüksek yağış oranı ve düşük ultraviyole indeksi olan bölgelerde AD prevelansının daha yüksek olduğunu göstermektedir (25).

## **2.4. Atopik Dermatit Patogenezi**

### **2.4.1. Deri Bariyer Bozukluğu**

Epidermis, insan derisinin korunmasına fiziksel ve işlevsel bir bariyer sağlayan epitel hücreleri, immün sistem hücreleri ve normal cilt florasını içerir. Çevresel alerjenlerin insan vücuduna girişini önlemede ve mikrobiyal patojenlere yanıt vermede kritik bir rol oynamaktadır. Deri bariyer disfonksiyonu, AD'nin gelişimindeki ilk basamaktır. İmmün sistem düzensizliği, FLG mutasyonları, antimikrobiyal peptitlerin eksikliği ve cilt disbiyozu dahil olmak üzere birçok faktör cilt bariyeri kusurlarının gelişmesine katkıda bulunmaktadır (26).

Yapılan araştırmalar; AD'de deri bariyeri işlev bozukluğu bulunduğunu desteklemektedir. Derinin SK tabakasında bulunan seramid seviyelerinde azalma cilt bariyer bozukluğuna katkıda bulunmaktadır. AD tanılı hastalarının SK tabakası incelendiğinde serin proteinaz aktivitesinde artış olduğu, seramid sentezi için gerekli olan asit sfingomiyelinaz ve  $\beta$ -glukoserebrosidazın enzim aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (27). Derinin fiziksel ve kimyasal bariyer görevinin sürdürülebilmesi için epidermal bariyerin sağlam ve işlevsel olması gerekir. FLG genindeki mutasyonlar sonucu epidermiste ve/veya lipid yapısında oluşan değişiklikler transepidermal su kaybına ve inflamasyona neden olmaktadır. Yapılan araştırmalar transepidermal su kaybının AD'nin şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (28). Ek olarak, AD hastalarında FLG, lorikrin ve involucrin gibi epidermal farklılaşma faktörlerinin anormal ekspresyonu gösterilmiştir ve bu moleküller cilt geçirgenliğini etkilemektedir (29).

FLG, cilt keratinizasyonu, nem oranı ve antimikrobiyal peptit işlevlerinden sorumlu olan önemli bir yapısal proteindir. FLG, serbest aminoasitlere

parçalanabilir ve ciltteki asit seviyesini koruyan ürokanik aside ve doğal bir nemlendirici görevi gören pirolidin karboksilik aside dönüşebilir. FLG geninde meydana gelen bir mutasyon, cilt bariyeri bozukluklarıyla bağlantılıdır (30). Bununla birlikte, FLG mutasyon taşıyıcılarının %40'ında AD gelişmez ve FLG mutasyonları, AD'si olan hastaların yalnızca %15-50'sinde bulunur (31). FLG genetik anormallikleri tek başına AD'nin tüm cilt bariyeri işlev bozukluklarını açıklamadığından, çevresel ve diğer olası faktörlerin bu duruma katkısını netleştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Son çalışmalar, FLG anormalliklerine ek olarak, FLG benzeri proteinlerdeki, hornerin ve Filagrin aile üyesi 2'deki anormalliklerin de AD'de lezyonlu veya lezyonsuz cilt bariyeri semptomlarında rol oynadığını göstermiştir (32).

Bir cilt bariyeri olarak tight junction (TJ)'ler epidermal granül tabakasının keratinositlerinin hücre zarlarında bulunur ve bu yapılar epidermiste ikinci bir fiziksel bariyer görevi görür. AD tanılı hastaların lezyonsuz bölgelerinde claudin-1 ekspresyonunda azalma ve buna bağlı TJ anormallikleri bildirilmiştir. Bu durum AD'de cilt bariyer kusuru gelişmesine katkıda bulunmaktadır (33).

#### **2.4.2. Atopik Dermatit İmmünopatogenezi**

AD'nin immünopatogenezinde epitel hücreleri, epidermal keratinositler, antijen sunan hücreler (Langerhans hücreleri ve enflamatuvar dendritik epidermal hücreler, lenfositler, mast hücreleri ve eozinofiller, doğal (innate) lenfoid hücreler) ile fibrositler önemli role sahiptir. Hastalığın hücre infiltrasyonuna bakıldığında ağırlıklı olarak CD4<sup>+</sup> T lenfositleri ile bir miktar CD8<sup>+</sup> T lenfositlerinde artış olduğu görülmüştür (34). AD tanılı hastaların klinik olarak normal görünen derisi histolojik olarak anormaldir. Etkilenmemiş ciltte dahi hiperkeratoz vardır ve T lenfositlerinden oluşan perivasküler hücresel infiltrat bulunur.

Akut cilt lezyonları, epidermiste hücreler arası ve hücre içi ödem ile karakterizedir. Epidermiste lenfositlerin baskın olduğu hücresel infiltrasyon bulunmaktadır. Dermiste, sıklıkla T lenfosit infiltrasyonu ve daha az sıklıkla monosit-makrofajlardan oluşan hücre infiltrasyonu vardır. Akut cilt lezyonlarında eozinofiller, bazofiller ve nötrofiller nadiren bulunur.

Kronik likenifiye cilt lezyonlarında ise, belirgin hiperkeratoz vardır. Ödem daha az görülür. Epidermiste langerhans hücre infiltrasyonu vardır. Dermiste ise mononükleer hücre infiltrasyonunda makrofajlar hakimdir. Eozinofillerin granülasyonu ile ortaya çıkan majör bazik protein lezyonlu cilt bölgesinde daha fazla oranda görülür. Aynı zamanda eozinofillerden salınan reaktif oksijen radikalleri AD hastalarında doku hasarına katkıda bulunur (35). Bu hücreler aeroalerjenler, besin alerjenleri, otoantijenler ve süperantijenler ile uyarılır ve ortaya çıkan kemokinlerin etkisiyle inflamatuvar yanıt oluşur. Mast hücre ve bazofillerin aktivasyonu sonucu histamin, prostaglandin, lökotrien, proteaz gibi mediatörler ile IL-6, IL-8, IL-31 ve tümör nekrozis faktör-a (TNF-a) gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin salınımı ve yeniden sentezi gerçekleşir. Hasarlı deri epitel hücrelerince salgılanan timik stromal lenfopoietin de bu süreçte yardımcı T hücre 2 (T helper, Th2) tip immün yanıtı arttırır (34). AD'nin akut faz lezyonları ağırlıklı olarak TH2 yanıtı ile meydana gelir, kronik fazda ise TH1 yanıtı baskın hale gelir. TH1 tarafından IFN-gama, TH1 tarafından IL-4, IL-5, IL-13 üretilir. Bu sitokinler keratinosit oluşumu, apoptoz, egzamatöz inflamasyon oluşumuna katkıda bulunur (36).

Son yıllarda yapılan çalışmalar AD'yi intrensek ve ekstrensek olarak ikiye ayırmıştır. Ekstrensek yani alerjik tip AD'de serum immünglobulin E (IgE) düzeylerinde yükseklik saptanırken, intrensek tip normal serum IgE düzeyine sahiptir. İntrensek tipte Th1 seviyelerinde artışa bağlı interferon (IFN) düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Ancak bu durum tartışmalıdır çünkü AD tanılı hastalarda deri bariyer kusuru epikutanöz duyarlılığı arttırarak sonradan IgE düzeylerinde yüksekliğe neden olabilmektedir (37).

AD'de lezyonel derideki mekanizmadan asıl olarak IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi Th2 hücreleriyle ilişkili sitokinler ve timus aktivasyonu ile düzenlenen kemokin (Thymus and activation-regulated chemokin, TARC) ve eotaksin gibi kemokinler sorumludur. Th2 kemokinleri adı verilen TARC/C-C motif kemokin ligandı 17 (chemokine ligand, CCL17) ve makrofaj kaynaklı kemokin/CCL22 gibi kemokinler en önemli kemokinlerdir. Bunlar, C-C motif kemokin reseptörü 4'ü eksprese eden Th2 hücreleri için kemotaktiktir. Kronik lezyonlardaki hücresel

infiltratta Th2 ile birlikte, IFN- $\gamma$  ve IL-12 üreten Th1 hücreleri ve akut lezyonlardan daha az oranda olmak üzere Th22 ve Th17 bulunur. Th17 ve Th22, timik stromal lenfopoetin gibi keratinosit ve fibroblastlardan salınan sitokin ve kemokinlerle birlikte dokunun yeniden yapılandırmasını (remodeling) ve fibrozisini gerçekleştirir. AD'de dermal dentritik hücrelerden başka, trimerik yüksek affiniteli IgE reseptörü taşıyan epidermal Langerhans hücreleri ve enflamatuar dentritik hücreler de antijen sunumunda görev alır. Bu hücreler reseptöre bağlı IgE aracılığı alerjenleri alarak, klasik ani gelişen (tip 1) alerjik reaksiyonlara neden olur veya T hücre aracılı gecikmiş tip (tip 4) reaksiyonları uyarır (38).

Th17 lenfosit, akut faza katkıda bulunur. Keratinositlerdeki proinflamatuar molekülleri, S100 proteinlerini ve diğer adenoazin monofosfat türlerini artıran, IL-17 ve IL-22 gibi sitokinlerin üretiminden sorumludur. Akut ve kronik AD'de S100 protein seviyesi yükselir; bu durum inflammatuar yanıtı artırır. Kronik fazda ise, bir Th1 sitokini olan IFN- $\gamma$  seviyesinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir (39).

#### **2.4.3 Atopik Dermatitte Kronik Kaşıntı**

Kaşıntıya neden olan sitokinler ve diğer kimyasal moleküller (pruritojenler), aynı bölgedeki duysal nöronları aktive ederek kaşıntıya neden olurlar. AD'deki hiperestezi, cilt tabaksındaki kuruluk, tahriş ve kimyasallar gibi çevresel faktörlerle uyurulmaktadır. Histamin P maddesi, IL-7 benzeri bir sitokin olan TSLP ve IL-31, nöronlar üzerinde etki ederek kaşıntı hissine katkıda bulunur (40). Isı, AD'de kaşıntı için önemli bir ağırlaştırıcı faktördür. Artemin (enovin, neublastin) AD lezyonlarında arttığı gösterilen ve özellikle sıcak havalarda kaşıntıya neden olduğu bildirilen bir maddedir.

Kaşıntı uyku kalitesi üzerinde olumsuz etkilere sahiptir ve uyku süresini azaltabilir, bu da melatonin seviyelerinde azalmaya yol açar. Azalan melatonin seviyelerinin kaşıntıyı daha da artırır. Ek olarak, azalan kortizol seviyesi ve yüksek IL-2 seviyelerine bağlı olarak artan inflammatuar durum, geceleri kaşıntıya katkıda bulunan diğer faktörlerdendir (41).

#### 2.4.4 Atopik Dermatit ve Staphylococcus Aureus kolonizasyonu

Derinin normal florası, epidermin yüzeyindeki tüm mikroorganizmaları kapsamaktadır. Bu flora virüsleri, mantarları ve protozoaları da içermekte olup bireysel farklılıklar göstermektedir; cilt kalınlığı, ultraviyole ışığına maruz kalma süresi, sıcaklık, nem, sebum içeriği, cilt pH'ı, yağlı ve kuru cilt tipi gibi faktörlerle cilt florası kişisel değişkenlik göstermektedir. Ciltteki mikroorganizmaların bileşimi ve çeşitliliğinin AD tanılı hastalar ve sağlıklı bireyler arasında farklılık gösterdiği kanıtlanmıştır. Atopik deride, genel olarak Staphylococcus kolonizasyonunda artış ile birlikte (özellikle S.aureus ), Streptococcus, Corynebacterium, Cutibacterium ve Proteobacteria türü kommensal bakterilerde azalma olduğu tespit edilmiştir. Üst solunum yollarında ve deride kolonize olan Gram pozitif bir bakteri olan S. Aureus, AD'li kişilerin cildinde sağlıklı cilde göre daha sık görülmektedir. AD tanılı cilt enfeksiyonu olan hastalarda saptanan en yaygın patojendir. Bu durum hastalığın şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Patojenik stafilokoklar tarafından oluşan kolonizasyon, FLG miktarını azaltarak, korneositlerin yapısını bozar, cilt pH'sini yükseltir ve antimikrobiyal peptit üretiminin azalmasına neden olur (42).

Son olarak, AD'li hastaların SK'sinde fibronektin birikimindeki artış, epidermal tabakada Staphylococcus aureus'un cilt koloniasyonunu arttırmaktadır (43). Bununla birlikte sfingosin sağlıklı deride bakterilerin kolonizasyonunu engeller ancak lezyon bölgelerinde sfingosin seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (44).

#### 2.4.5. Atopik Dermatitte Görülen Diğer Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Enfeksiyöz komplikasyonlar nedeniyle hastaneye yatırılan AD'li çocukların yaklaşık %20'sinde invaziv bakteriyel enfeksiyonlar saptanır. AD'nin komplikasyonları arasında deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, egzama herpetikum (EH), bakteriyemi, osteomyelit, septik artrit ve endokardit yer alır. AD'de yumuşak doku enfeksiyonları ve sistemik enfeksiyonların ikinci en yaygın nedeni Streptococcus pyogenes'dir ve, AD'li hastalarda tek başına ve/veya S.

aureus ile birlikte kolonize olabilir. Cilt enfeksiyonları tipik olarak püstüller veya impetiginöz özellik gösterir.

Egzama herpetikum (EH), etkeni herpes simpleks virüsüdür (HSV-1). Deri bütünlüğünün bozulması ile veziküler deri lezyonu olarak bulgu verebileceği gibi, ateş, halsizlik, keratokonjonktivit, ensefalit, septik şoka kadar ilerleyen sistemik bulgularla da seyredebilir (45).

AD'de fungusların rolü net anlaşılamamış olup yüzeysel dermatofit ve pitriasis enfeksiyonları görülebilir. Kronik dermatofit enfeksiyonu AD klinik bulgularını ağırlaştırır. Bu enfeksiyonlar topikal ve/veya sistemik antifungal ilaçlarla tedavi edilebilir. En sık saptanan fungal etkenlere Candida albicans, Malassezia furfur örnek gösterilebilir (46).

## **2.5. Atopik Dermatit Klinik Özellikleri**

### **2.5.1. Belirti ve Bulgular**

AD, kronik, tekrarlayan, kaşıntılı bir cilt hastalığıdır, alevlenme ve iyileşme dönemleri ile seyreder. AD tipik olarak bebeklik ve erken çocukluk döneminde başlar ve yaşla birlikte tamamen gerileyebilmektedir; ancak hastaların yaklaşık %10'u yetişkin dönemde de AD semptomları gösterebilirler. Ergenlik ve/veya yetişkinliğe kadar devam eden, hastalık genellikle şiddetli AD olarak kategorize edilir. Bu hastalarda estetik ve sosyal uyum açısından ciddi sorunlar yaşanır (47).

AD: akut AD (veziküler, sulu, kabuklu döküntü); subakut AD (kuru, pullu, eritematöz papüller ve plaklarla seyreden döküntü); ve kronik AD (likenfikasyon, kalınlaşma, ekskoriasyon) olmak üzere 3 farklı klinik evrede ortaya çıkar.

Klinik tablo, hastanın yaşına ve cilt kuruluşunun derecesine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Genel olarak bulgular eritem, papüller, eksüdatif lezyonları içermektedir. Bebeklik döneminde, kseroz ortaya çıkar ve genellikle bebek bezi bölgesi hariç tüm vücudu tutabilir. Bu dönemde, antekubital ve popliteal fossa kıvrımlarında ortaya çıkan eritematöz papüler deri lezyonu olarak kendini gösterir. Lezyonlar, saçlı deri, alın, yanak, kulak arkası ve çeneyi etkiler. Çocuklukta, kseroz

genellikle pürüzlü, pul pul veya çatlamış cilt döküntüsüne neden olur. Cilt kalınlaşması (likenifikasyon), daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde karakteristiktir. Dennie-Morgan kıvrımları göz çevresinde kızarıklık ve pullanma ile oluşur. Dennie-Morgan kıvrımları genellikle alerjisi olan çocukların göz altında görülür. Ekskoriasyonlar ve kabuklanma yaygındır ve ikincil enfeksiyonlara yol açabilir (48). Kaşıntı sık görülür ve genellikle antihistaminiklerle kontrol altına alınamaz. (49).

### **2.5.2. Klinik Fenotipler**

AD'nin klinik tablosu, hastanın yaşına bağlı değişkenlik göstermektedir.

#### **2.5.2.1. infantil Dönem Atopik Dermatit**

3 ay ile 2 yaş arası olarak değerlendirilen bu dönemde ilk lezyonlar yaşamın ikinci ayı civarında ortaya çıkar ve tipik olarak yanaklarda ödem ve papüloveziküler lezyonlar olarak başlar. Sızıntı ve kabuklanma ile büyük plaklar oluşabilir. Ayrıca, gövdenin yanı sıra saçlı deri, boyun ve ekstremitelerin ekstansör kısımları da tutulabilir ve bez bölgesi genellikle korunur. Hastalık ilerler ve tipik egzamatöz bulguların ortaya çıkması ile hastalar tanı alır.

#### **2.5.2.2. Çocukluk Çağı Atopik Dermatiti**

2-12 yaş arası değerlendirilen bu dönemde akut lezyonlar ortaya çıkar, ancak lezyonlar likenifikasyona dönme eğilimindedir. Hastalık genellikle, popliteal ve antekubital fossada belirgin gözlenirken baş bölgesini ve periorifisyal bölgeleri de tutabilir. Aynı zamanda eller ve bileklerde kabuklanma ile meydana gelen nümerik plaklar oluşabilir. Kseroz bu dönemde daha sık gözlenmektedir. Kaşıntı sıklıkla gece, uyku sırasında görülür, bu durum uyku kalitesinde azalma ve kronik yorgunluğa neden olur.

#### **2.5.2.3. Adolesanlarda ve yetişkinlerde Atopik Dermatit**

12 yaş ve sonrası olarak değerlendirilen bu dönemde lezyonlar daha çok baş, boyun ve fleksural bölgeleri tutar. Ayrıca erişkinlerde hastalık elleri de etkileyebilir (kronik el dermatiti). Kadın hastalarda sıklıkla periorbital alanlar

tutulmaktadır. Kronik AD tanısı olan hastalarda eritrodermik döküntü belirgindir (50).

### **2.5.3. Öykü**

Atopik dermatit ön tanısı ile gelen bir çocuğu değerlendirirken aileye belirtilerin başlangıç zamanı, lezyonların ilk olarak vücudun neresinde başladığı, tetikleyiciler, ailede alerjik hastalık/atopi varlığı, kaşıntı olup olmadığı, uyku düzeni ve uykusundan kaşınma nedeniyle uyanıp uyanmadığı sorulmalıdır.

AD'yi alevlendiren etkenler de değerlendirilmelidir. Hayvanlar ile temas, ebeveynlerin sigara kullanımı, mevsimsel değişiklikler, güneş ışınları, ısı değişiklikleri, terleme, katkı maddesi içeren besin alımı, fiziksel aktivite, kozmetikler ve kimyasallar vb. ile yakınmaların arasındaki ilişki mutlaka sorgulanmalıdır (51).

### **2.5.4. Fizik Muayene**

Fizik muayenede değerlendirilmesi gereken bulgular eritem, ödem/papulasyon, sulanma/kabuklanma, ekskoriyasyon, likenifikasyon ve cilt kuruluğudur. Eritem, cilt kızarıklığıdır. Koyu renkli cilde sahip olan çocuklarda değerlendirmesi zor olabilir. Sulanma epidermal ödem nedeniyle sıvının doku dışına sızması (eksudasyon) sonucu meydana gelir. Kabuklanma ise dehidratasyon derecesi ile uyumlu olarak ortaya çıkar.

Ekskoriyasyon, kronik kaşıntı sonucunda görülen yüzeysel cilt lezyonlarıdır. Likenifikasyon, kronik AD lezyonlarında görülen epidermal kalınlaşma olarak adlandırılır. Kalınlaşmış cilt yüzeyi baklava dilimi şeklinde parlak çizgiler ile bölünmüş halde görülmektedir. Yüzey gri-kahverengi renkte olup, bu lezyonlar AD'nin başlangıcından 2 yıl sonra gelişmeye başlar.

Yaygın cilt kuruluğu, AD'de olmazsa olmaz bir bulgudur. Cilt sağlıklı görünse bile yaygın cilt kuruluğu AD'li tüm hastalarda görülür. AD'de ait akut atak lezyonları olmasa dahi kaşıntı ve ekskoriyasyon alanları gözlenebilir. Kol ve bacaklarda cilt çatlaklarının gelişmesi, cilt kuruluğu sonucunda oluşur. Süt



çocukları ve küçük çocuklarda yanaklarda, kol ve bacakların dış yüzeylerinde dermatit bulguları görülürken, yaş arttıkça AD lezyonları eklemelerin iç yüzünde kendini gösterir (52).

## 2.6. Atopik Dermatit Tanısı

AD tanısı detaylı öykü ve fizik muayene bulgularına dayanılarak konulur. Tanıya yardımcı olmak için çeşitli sınıflamalar geliştirilmiştir. Hanifin ve Rajka kriterleri en çok kullanılan tanı kriterleri arasındadır ve AD teşhisi için altın standart olarak kabul edilir. Hanifin ve Rajka kriterleri değerlendirildiğinde, tanı için majör kriterlerden 3'ü ve minör kriterlerden de 3'ünün bulunması gerekmektedir. 1980'de oluşturulan bu kriterler oldukça kapsamlıdır ve klinik olarak uygulanabilir, ancak uygulamanın zaman alıcı olması nedeni ile günlük yaşamda kullanılabilmesi oldukça zordur (53). Hanifin ve Rajka Tanı kriterleri (54) tablo 2.6.1. 'de gösterilmektedir.

**Tablo 2.6.1.** Hanifin ve Rajka tanı kriterleri (55)

| <b>Majör Kriterler</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Kaşıntı</li><li>- Tipik morfoloji ve dağılım</li><li>- Kronik ve/veya tekrarlayan dermatit</li><li>- Kişisel ve/veya ailesel atopi öyküsü</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Minör Kriterler</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Deride kuruluk</li><li>- Dennie-Morgan infraorbital kıvrımı</li><li>- İhtiyozis, avuç içi çizgilerinde artış, keratosis pilaris</li><li>- Keratokonus</li><li>- Deri testi pozitifliği</li><li>- Anterior subkapsüler katarakt</li><li>- Artmış serum total IgE</li><li>- Orbital koyulaşma</li><li>- Erken başlangıç</li><li>- Yüzde solukluk ve eritem</li><li>- Deri enfeksiyonlarına yatkınlık (S. Aureus, Herpes Simplex)</li><li>- Pitriazis alba</li><li>- Hücrel immünitede bozukluk</li><li>- Terleyince kaşıntı</li><li>- El ve ayak dermatitleri</li><li>- Yüne ve lipid çözücülerine karşı intolerans</li><li>- Meme başı ekzeması</li></ul> |

Daha sonra geliştirilen ve 1994 yılından itibaren kullanılmaya giren Williams UK kriterleri (Tablo 2.6.2), Hanifin-Rajka ölçütlerinin sadeleştirilmiş halidir. Williams UK kriterlerinin (56) günlük yaşamda uygulanması Hanifin-Rajka kriterlerine göre oldukça kolaydır. Son 6 aydır devam eden kaşıntılı cilt hastalığına (ana kriter) eşlik eden 5 yardımcı kriterden 3 ve/veya daha fazlasının varlığı ile tanı konulur. Yardımcı kriterler, hastalığın 2 yaşından önce başlaması (4 yaşından küçük çocuklarda bu kriter kullanılamaz), eklemelerin iç yüzünde deri tutulumu, kuru cilt yapısı, eşlik eden diğer atopik hastalıkların varlığı (4 yaşından küçük çocuklarda 1. derece akrabalarda atopik hastalık varlığı) ve eklem iç yüzünde tutulum gösteren dermatit olarak tanımlanmıştır (57).

**Tablo 2.6.2.** İngiliz çalışma grubu tanı kriterleri (UK Tanı Kriterleri, William's kriterleri) (55)

| <b>Mutlaka olması gereken kriter</b>                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Deride kaşıntılı dermatoz varlığı (veya küçük çocuklarda böyle bir durumun anne-baba tarafından bildirilmesi gerekmektedir)                          |
| <b>Diğer kriterler</b>                                                                                                                               |
| 1. Fleksural tutulum varlığı (popliteal fossa, antekubital bölge, boyun, ayak bileğinin ön yüzü; 10 yaşından küçüklerde ayrıca yanakların tutulması) |
| 2. Kişisel astım veya saman nezlesi öyküsü (dört yaşından küçük çocuklarda birinci derece yakınlarından birisinde atopik hastalık öyküsü)            |
| 3. Yaygın deri kuruluğu öyküsü (son bir yılda)                                                                                                       |
| 4. Görünür fleksural egzama (dört yaşından küçüklerde ayrıca yanakların, alın ve ekstremitelerin dış yüzeylerinin tutulması)                         |
| 5. Döküntünün iki yaşından önce başlamış olması (dört yaşından küçüklerde bu özellik kullanılmamaktadır)                                             |

AD tanısı için kaşıntıya ek olarak en az üç majör kriter olmalıdır. Başka bir görüşe göre ise üç ve/veya daha fazla sayıda minör kriter varlığı, bir majör kriter yerine geçmektedir. Bu durumda dört majör kriterden üçüne ek olarak üç minör kriterin olması tanı için yeterli kabul edilmiştir. 2001 yılında tanı kriterleri tekrar düzenlenmiş ve 2003 yılında pediatrik atopik dermatit tanı kriterleri olarak Eichenfield ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (Tablo 2.6.3) (58).

**Tablo 2.6.3.** Düzenlenmiş Hanifin ve Rajka kriterleri (55)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1) Ana özellikler (mutlaka olması gerekir)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 1. Kaşıntı<br>2. Egzamatöz değişiklikler<br>a. Tipik morfoloji ve yaşa özgü dağılım<br>-Bebek ve çocuklarda yüz, boyun, ekstremiteler ekstansörleri<br>-Muayene sırasında veya öyküde fleksural lezyonlar (erişkin dönem veya herhangi bir yaşta)<br>-İnguinal veya aksiller tutulum olmamalı<br>b. Kronik veya tekrarlayan ataklarla seyir         |
| <b>2) Önemli özellikler (olguların çoğunda olan ve tanıyı destekleyen özellikler)</b>                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 1. Erken başlangıç<br>2. Atopi<br>a. Kişisel ve/veya aile öyküsü<br>b. IgE reaktivitesi<br>3. Deri kuruluğu                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>3) Eşlik eden özellikler (atopik dermatit tanısını akla getiren, ancak nonspesifik oldukları için araştırma veya epidemiyolojik çalışma amaçlı kullanılmaları uygun olmayan özellikler)</b>                                                                                                                                                      |
| 1. Atipik vasküler yanıtlar (örneğin; yüzde solukluk, beyaz dermografizm, gecikmiş beyaz yanıt)<br>2. Keratozis pilaris, palmar hiperlinearite, iktiyoz<br>3. Oküler/periorbital değişiklikler<br>4. Perioral değişiklikler/periauriküler lezyonlar gibi diğer bölgesel bulgular<br>5. Perifoliküler belirginleşme/likenfikasyon/prurigo lezyonları |
| <b>4) Dışlanması gereken durumlar:</b><br>Skabiyez, alerjik kontakt dermatit, seboroik dermatit, psoriasis, iktiyozlar, deri lenfomaları, immün yetmezlik durumları                                                                                                                                                                                 |

## 2.7. Atopik Dermatit Ayırıcı Tanısı

Atopik dermatit lezyonları yaş grubuna göre değişkenlik gösterir ve lezyonların belirli bir histopatolojik bulgusu yoktur. Enfeksiyöz, inflamatuvar ve neoplastik hastalıkların bir kısmı AD ayırıcı tanılarında yer alır.

Süt çocukluğu döneminde seboroik dermatit sık görülen bir hastalıktır. Özellikle yenidoğan döneminde saçlı deride skuamla başlar ve yüz, retroauriküler ve intertriginöz bölgeleri tutar. Yüz lezyonları, AD'nin yüz lezyonları karışabilir. Seboroik dermatitte lezyonlar yüzün orta hattında yoğunlaşır, kaş bölgesinde lezyon olursa T şeklinde bir tutulum meydana gelir. AD'de lezyonlar yanaklarda daha

belirgindir. Lezyonların yerleşim yeri ve özellikleri değerlendirilerek AD'den kolayca ayırt edilebilir.

*Sarcoptes scabiei*'nin sebep olduğu uyuz hastalığı (skabies) paraziter bir hastalıktır ve tanısı klinik bulgulara dayanılarak konulur. Hastalıkta en önemli semptom gece kaşıntısıdır. Uyuz bebek ve küçük çocuklarda erişkinlerden farklı olarak palmoplantar veziküller ve büllerle seyreder. Çocuklarda kulak arkası, saçlı deri ve yüzü tutulabilir ancak lezyonların polimorfik karakterde olması, sillonların varlığı ve aile öyküsünün olması ile AD'den ayrımı kolaylıkla yapılabilir.

Çeşitli maddelerin deriye temasına bağlı olarak ortaya çıkan, temas bölgesinde egzamatöz lezyonlarla seyreden kontakt dermatit ayırcı tanılar arasında yer almaktadır. AD gibi akut, subakut, kronik dönemleri mevcuttur. En sık gözlenen formu iritan kontakt dermatittir. Temas edilen maddenin dozu ve maruziyet süresi ile ilişkili olarak lezyonların şiddeti değişir. Kontakt dermatitte, maruziyet bölgesinde lezyonlar gözlenir. Bu durum AD'den ayrımında yardımcı bir bulgudur.

Bebeklik döneminde hastalık şiddetli seyre diyorsa, gelişme geriliği, malabsorpsiyon ve peteşi eşlik ediyorsa primer immün yetmezlik durumlarından Wiskott-Aldrich sendromu ayırcı tanıda akla gelmelidir. X'e bağlı resesif geçiş gösterir, deri bulguları AD ile karışabilir. Trombositopeni, humoral ve hücre sel bağışıklıkta anormallikler ve rekürren ciddi bakteriyel enfeksiyonlarla seyreder. Benzer şekilde deri bulguları ile seyreden Omenn sendromu ve hiperimmünglobulin E sendromu da AD ayırcı tanısında değerlendirilmelidir. Ağır kombine immün yetersizlikte de AD'yi anımsatan maküler-papüller, eritrodermik ve/veya ekzematöz erüpsiyon gözlenebilir.

Primer kutanöz T hücreli bir lenfoma olan mikozis fungoides, çocuklarda ve erişkinlerde görülür. Çocuklarda çoğunlukla hipopigmente lezyonlarla bulgu verir. Kaşıntılı plaklar görülmekte olup AD ile ayrımı cilt biyopsisi ile yapılır.

Süt çocuğunda pullanma ve eritrodermi ile seyreden Netherton sendromu iktiyozis gelişmesi ile karakterizedir. Spesifik saç anomalileri (trichorrhexis

invaginata) karakteristiktir. Klinik bulgular, IgE yüksekliği ve besin duyarlılığı gözlemlenmesi nedeniyle AD ayırıcı tanısında yer almaktadır (59).

**Tablo 2.7.1.** Atopik dermatit ayırıcı tanısı

|                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Diğer Dermatitler</b>                                                                                                                                                                                     |
| Seboreik dermatit<br>Numuler dermatit<br>Alerjik kontakt dermatit<br>İrritan dermatit<br>Dermatomiyozit                                                                                                      |
| <b>Enfeksiyonlar</b>                                                                                                                                                                                         |
| Skabiyes<br>Dermatofitoz<br>HIV’le ilişkili dermatozlar<br>HTLV-1 ilişkili infektif dermatit<br>Kronik mukokutanöz kandidiyazis<br>İmpetigo<br>Konjenital sifiliz<br>Molluscum contagiosum ilişkili dermatit |
| <b>İmmün yetmezlikler</b>                                                                                                                                                                                    |
| Hiper IgE sendromu<br>Wiskott-Aldrich sendromu<br>Omenn sendromu                                                                                                                                             |
| <b>Keratinizasyon bozuklukları</b>                                                                                                                                                                           |
| İktiyozis vulgaris<br>Netherton sendromu                                                                                                                                                                     |
| <b>Metabolik ve Genetik Bozukluklar</b>                                                                                                                                                                      |
| Ektodermal displaziler<br>Keratozis pilaris<br>Hartnup hastalığı<br>Fenilketonüri<br>Akrodermatitis enteropatika                                                                                             |

## 2.8. Atopik Dermatit Klinik Ağırlığın Değerlendirilmesi

Hastalığın şiddetinin belirlenmesi amacıyla, Avrupa Atopik Dermatit Grubu 1993 yılında kapsamlı bir puanlama sistemi yayınlanmıştır. Bu puanlama sistemine “ SCOR ing A topic D ermatitis ”nin kısaltması olan SCORAD (Şekil 2.8.1) adı verilmektedir. Bu skorlamada ;

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

B. Doktor tarafından değerlendirilen nesnel bulgular sırasıyla

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

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

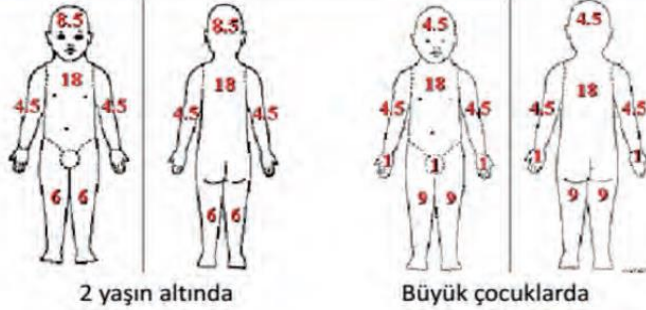
C. Hasta tarafından öznel olarak değerlendirilen belirteçler kaşıntı ve uyku bozukluğudur. Yedi yaşından büyük çocuklar son 3 gün/geceki şikayetlerinin ağırlığına göre 0-10 arasında bir değerlendirme yapar.

Sonuçta tüm sayısal veri  $A/5+7B/2+C$  ile hesaplanır. Skor  $<25$  ise AD hafif;  $25 < \text{ve} <50$  ise orta;  $>50$  ise ağırdır (60).

## SCORAD: Atopik Dermatitin Ağırlığını Skorlama Endeksi

### A. Yayılım ( Yüzey alanına göre hesaplanır, toplam puan 100)

Skor:



### B. Yoğunluk

|                             | Yok                  | Hafif (1)            | Orta (2)             | Ağır (3)             |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Eritem (kızarıklık)         | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Ödem / Şişlik / papül       | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Sulanma /krutlanma          | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Ekskoriasyon (kaşıntı izi)  | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Likenifikasyon (kalınlaşma) | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Kuruma (iktiyoz)            | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

Skor:

### C. Subjektif semptomlar

Vizüel analog skala kullanılarak 0 – 10 üzerinden skorelama yapılır.

Son üç gece hiç şikayet yok ise 0 puan, bugüne kadar en ağır düzeyde şikayet var ise 10 puan verilir.

Uykusuzluk 0 \_\_\_\_\_ 10  
Huzursuzluk 0 \_\_\_\_\_ 10

Skor:

**Toplam skor: A/5 + 7B/2 + C**

Toplam Skor:

Değerlendirme 103 puan üzerinden yapılır  
Hafif: < 25, Orta: 25-50, Ağır: >50

Şekil 2.8.1. SCORAD: Atopik Dermatitin Ağırlığını Skorlama Endeksi (55)

SCORAD sisteminde puan hekimin muayenesine göre değişkenlik gösterebilir. 1997 yılından sonra subjektif C kriterlerini göz ardı eden objektif SCORAD indeksi uygulanmaktadır ve AD için en doğru skorelama sistemi olarak kabul edilmektedir (61).

Egzama alanı ağırlık indeksi, EASI (Eczema Area and Severity Index) skorum sistemi semptomların bir hekim tarafından değerlendirildiği, uygulaması kolay bir testtir. Temelde dört vücut bölgesinde (baş/boyun, kollar, gövde ve bacaklar) dört kriter (kızarıklık, kalınlaşma, kaşıntı izleri ve ödem) değerlendirilir (62).

Bu skorum sistemlerinin dışında Tree Item Severity (TIS) adı verilen TIS skorum sistemi geliştirilmiştir. AD'nin ağırlığını değerlendiren en basit skorum yöntemidir. AD'ye ait kızarıklık, şişlik ve yüzeysel deri lezyonu değerlendirilir. Vücut yüzey alanı değerlendirilmemektedir (63).

Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis (SASSAD) açılımı ile bilinen SASSAD skorum sisteminde AD aktivitesinin belirlenmesi ve takibi için basit ve etkili bir skorum olarak değerlendirilebilir. Altı farklı bölgede altı bulguya bakılır. Baş-boyun, gövde, eller, ayaklar, kollar, bacaklar altı bölgeyi oluşturur. Eritem, eksudasyon, ekskoriyasyon, kuruluk, çatlama, likenifikasyon değerlendirilir ancak subjektif semptomları değerlendirmemektedir. Her biri 0 (yok), 1 (hafif), 2 (orta), 3 (ağır) olarak derecelendirilir. Maksimum skor 108'dir (64).

Charman ve ark. (65) tarafından 2004 yılında "Hasta odaklı egzama ölçeği (Patient Oriented Eczema Measure, POEM)" tanımlanmıştır. Bu skorum sistemi hastaların hastalık şiddetine bakış açılarını değerlendirir. Yedi subjektif semptom sorgulanır; kaşıntı, uyku bozuklukları, cilt kanaması, ciltte sulanma, ciltte çatlama, pullanma ve cilt kuruluğu sorulur. Bu semptomların son birkaç haftada hastayı kaç gün etkilediği sorulur. Maksimum skor 28'dir. Yalnızca subjektif kriterlerden oluşması POEM skorlamasının kısıtlılıkları arasındadır.

Araştırmacının Küresel Değerlendirmesi (Investigator Global Assessment, IGA) çocuk hastalarda AD tanısında sıklıkta kullanılan bir skorumdur. Bu skorum sisteminde 6 puanlık bir skala 0 (temiz) - 5 (çok şiddetli hastalık) aralığında AD'nin klinik karakteristik bulguları (eritem, infiltrasyon, papülasyon, sızıntı ve pürüzlü deri) değerlendirilir. IGA skorlamasının kısıtlılığı ise subjektif semptomları içermemesinden kaynaklanmaktadır (66).



## 2.9. Atopik Dermatit Laboratuvar Bulguları

AD tanısı klinik olarak konulmaktadır. En destekleyici laboratuvar tetkiki total IgE ve/veya spesifik immünglobulin E (sIgE) değerleridir. Bu değerler AD tanılı hastaların yalnızca %20'sinde yüksektir. Total IgE düzeyi değişkenlik gösterir, spesifik bir test değildir, şiddetli AD olan bazı hastalarda normal düzeylerde saptanırken ve atopik olmayan durumlarda da (örneğin, parazit enfeksiyonu ve bazı kanser türleri ve otoimmün hastalıklar) düzeyi yükselebilir. (53).

AD tanılı hastalarda periferik kanda eozinofil değerleri yükselebilir. Eozinofillerin matriksinde bulunan eozinofilik katyonik protein gibi proteinler, inflamatuvar süreci ağırlaştırır. Son veriler hastalık aktivitesi ile eozinofil granül içeriğinin birikmesi arasında önemli bir korelasyona işaret etmektedir. AD hastalarında eozinofilik katyonik protein serum seviyeleri hastalık aktivitesi ile koreledir (67). Ancak periferik eozinofil sayısı ile hastalığın ağırlığı arasında tutarsız ilişkiler görülmektedir (53).

Deri prik testi (DPT), IgE aracılı duyarlanmayı gösteren inhalen ve besin alerjisi tanısında uzun yıllardan beri kullanılan kolay, maliyeti düşük, hızlı sonuç veren ve tekrarlanabilir bir testtir. Her yaş hasta grubuna uygulanabilir. Genellikle ön kol volar yüze veya sırt bölgesine damlatılan alerjenik ekstraktların hipodermik iğne, lanset veya hazır delme işlemi için üretilmiş aygıtlarla epidermise temas ettirilmesi sonrası oluşan cevabın 20-30. dakikasında okunmasına dayanır. Alerjenik ekstre içeren damla aralarında en az 2 cm boşluk bırakarak cilde uygulanmalı ve her alerjen için ayrı lanset kullanılmalıdır. Pozitif (histamin) ve negatif (salin) kontrol solüsyonları kullanılarak uygulanır. Üç mm ve üzeri ödem olması durumunda DPT pozitif olarak kabul edilir (68). AD tanılı hastalarda süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde besin alerjenlerine duyarlılıkta artış saptanırken, üç yaşından sonra aeroalerjenlere duyarlılıkta artış gözlenmektedir. En sık saptanan aeroallerjenler akar, hayvan tüyü, polen, küf mantarı ve hamam böcekleri iken, en sık saptanan besin alerjenleri yumurta, inek sütü, buğday, soya, kabuklu deniz ürünleri, balık ve fıstıktır (69).

Belirgin dermografizm (deride travma sonucu oluşan ürtikeryal lezyon) ve test alanında egzamatöz lezyonların varlığında, DPT'yi etkileyebilecek antihistaminik gibi tedavilerin kesilemediği durumlarda, erken çocukluk dönemi gibi test uyumunun ve histamin yanıtının azaldığı durumlarda sIgE testi tercih edilir. Negatif test sonuçları besin alerjisini ekarte etmeye yardımcı olur, pozitif sonuçlar yalnızca duyarlılaşmayı gösterir ve klinik ile birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir (70).

Atopi yama testi protein yapısındaki alerjenlerin epikutanöz yol ile uygulanmasına dayanan bir testtir. Hastanın sırtına uygulanan yama testleri 48 saat sonra kaldırılarak 48. ve 72. saatte görülen reaksiyonlar değerlendirilir. Atopi yama testi, geç tip reaksiyonlardan sorumlu besin maddelerinin saptanması amacıyla kullanılmaktadır. Ancak, rutin pratikte kullanmamaktadır (71).

#### **2.10. Atopik Dermatit Besin Alerjisi Birlikteliği**

AD; besin alerjisi, alerjik rinit ve astıma kadar ilerleyen 'atopik yürüyüş'ün ilk adımı olarak kabul edilir . Bu nedenle, AD sıklıkla çevresel duyarlılık ve besin alerjen duyarlılığı ile ilişkilidir. Orta veya şiddetli AD'si olan hastaların yaklaşık üçte birinde IgE aracılı besin alerjisi mevcuttur (72). Şüpheli alerjenlere karşı IgE aracılı reaksiyon ile uyumlu kliniği olan hastalar DPT ve/veya sIgE testleri ile değerlendirilebilir. Ek olarak, topikal tedavilere ve diğer cilt bakımı tedavilerine yanıt vermeyen beş yaşın altındaki orta veya şiddetli atopik dermatitli hastalarda seçilmiş besin için DPT ve/veya sIgE testlerinin yapılması düşünülebilir (73).

DPT ve sIgE düzeyi bakılarak gereksiz yere besin eliminasyon testi yapılmaması için besin yükleme testi yapılmalıdır. Çift kör plasebo kontrollü besin provakasyon testleri tanıda altın standart olarak ifade edilir. Besin yükleme testleri deneyimli bir ekip tarafından acil müdahale için gerekli koşulların oluşturulduğu ortamlarda yapılmalıdır. Şüpheli besin için en az iki hafta eliminasyon diyeti yapılır ve antihistaminik tedavi alıyorsa mümkün olduğunca kesilmelidir. Başlangıç yükleme dozu sonrası IgE aracılıklı bir reaksiyon gelişip gelişmediği takip edilir ve hasta 16-24 saat süre içerisinde takip edilir (74).

Son yıllarda çok sayıda kanıt, AD'de kusurlu cilt bariyeri yoluyla besin alerjenlerine karşı epikutan duyarlılık olduğunu göstermektedir. Bu hipoteze göre kutanöz duyarlaşma alerji gelişimi ile ilişkilidir ve oral yolla alınan alerjene tolerans geliştiği gözlenmektedir. Çevresel besin alerjenlerine düşük dozda cilt bariyeri yoluyla maruziyet langerhans hücreleri tarafından B lenfositlerinin uyarılmasına ve Th2 yanıtına neden olur. Sonuç olarak alerjen sIgE seviyesi artar duyarlılık başlar. İntestinal dokuda Th1 ve regülatuar T hücre yanıtının meydana gelir ve besin ile karşılaşıldığında tolerans gelişir. Bu durum dual alerjen hipotezi olarak adlandırılmaktadır (75).

Orta-şiddetli AD'li hastaların yaklaşık üçte birinde besin alerjisi mevcut olabilir ve bu hastalarda besin eliminasyonu yapmak gerekebilir. Bu besinlerin tespiti ve atopik dermatit alevlenmesi arasındaki nedenselliği doğrulamak dikkatli bir değerlendirmeyi gerektirir, çünkü gereksiz yapılan besin eliminasyonu alerjenik besinlere tolerans kaybına ve beslenme yetersizliklerine, dolayısıyla büyüme gelişme geriliğine yol açabilir. AD'li yüksek riskli hastalarda besin alerjisini önleme stratejileri şu anda araştırılmakta ve alerjenik besinlerin hastalara erken tanıtımından umut verici sonuçlar alınmaktadır (76).

## **2.11. Atopik Dermatit Tedavi Yaklaşımları**

### **2.11.1. Genel Tedavi Prensipleri**

Çoğunlukla süt çocukluğu veya erken çocukluk döneminde başlayan AD kronik ve alevlenmelerle seyreden bir hastalıktır. Bu durum hastanın ve ebeveynlerinin yaşam kalitesini bozmaktadır. AD alevlenmeleri çocuk ile ebeveynleri arasındaki bağlanmayı bozabilmekte, uyku düzensizliklerine neden olmakta, arkadaş ilişkileri ve okul başarısı üzerine etki edebilmektedir (77). Tekrarlayan alevlenmeler çocuk ve aile bireylerinde çaresizlik, suçluluk, tükenmişlik gibi negatif duyguların gelişmesine neden olarak tedavi uyumunu azaltmakta ve tedavi başarısızlığına neden olabilmektedir (78).

AD'de iritanlar, alerjenler, mikroplar ve stres akut alevlenmeleri tetikleyen faktörlerdir. Bu nedenle tetikleyici ajanlara karşı önlem almak hastalık yönetiminde

önemli bir faktördür. Tetikleyiciler arasında; sabunlar, deterjanlar, yün ve aşındırıcı kumaşlar, dar giysiler, kimyasallar (örneğin, formaldehit), havadaki tahriş edici maddeler (tütün dumanı, hava kirliliği) olarak sıralanabilir. Aynı zamanda çevre ısının yüksek olması, nemli ortam, ortamdaki ani ısı değişiklikleri de terleme ve kaşıntıya neden olarak AD alevlenmesine yol açabilir.

Besin alerjisinin tetiklediği AD, üç yaşından küçük çocuklarda daha sık görülür ve yaş ilerledikçe genellikle besinlere tolerans gelişir, aeroalerjenler ön plana geçer (79).

AD'li çocukların yaklaşık %90'ında deri S.aureus ile kolonizedir, alevlenmelerde bu yoğunluk daha da artar. Cilt kuruluğu kolonizasyonu kolaylaştırır. Dolayısıyla iyi bir cilt bakımı ile hidrasyonunun sağlanması ve derinin bariyer fonksiyonunun iyileştirilmesi kolonizasyonu azaltır (80).

### **2.11.2. Topikal Tedavi Yaklaşımları**

#### **2.11.2.1. Deri Bariyer Fonksiyonunun Düzeltilmesi ve Nemlendirme**

AD tedavisi, inflamasyonu baskılamayı, tetikleyicileri ortadan kaldırmayı, kaşıntıyı azaltmayı ve AD'nin önemli bir özelliği olan kseroz gelişimiyle mücadele etmeyi hedefler. Bu amaçla konvansiyonel tedavi birinci basamak tedavi yaklaşımıdır. AD patofizyolojisindeki prensiplerin anlaşılması için yeni terapötik stratejiler geliştirilmektedir. Temel olarak, topikal nemlendiriciler dehidratasyonu önledikleri, cildi yumuşattıkları ve ciltte su tutulmasını arttırdıkları için AD tedavisinin birinci basamağı olarak değerlendirilirler ve aynı zamanda, AD tedavisinde kullanılan farmakolojik ilaç ihtiyacını en aza indirmeyi hedeflerler. Cildi nemlendirmek, inflamasyonu, kaşıntıyı ve kserozu azaltır ve aynı zamanda topikal steroid ve sistemik antibiyotik ihtiyacını azaltır. Nemlendirici birçok ürün bulunmaktadır. Bu ürünlerin içeriğinde bazı farklılıklar olsa da bu nemlendiricilerin en önemli ortak özelliği parfüm, koku ve kimyasal maddeleri içermemeleridir (81).

Yapılan bir çalışmada AD'li hastalarda banyodan hemen sonra nemlendirici ajanlar uygulanarak cilt hidrasyonları değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre banyo

sonrasında nemlendirici uygulamasının epidermal hidrasyonu önemli ölçüde arttırdığı görülmüştür (82).

#### **2.11.2.2. Topikal kortikosteroidler**

Topikal kortikosteroidler (TKS) AD'de akut alenlenmelerin baskılanmasında tercih edilen ajanlardır. Bu ilaçların etkileri enflamasyonu baskılayıcı özellikleri sayesinde olmaktadır. AD'nin akut ve kronik belirtilerini azalttığı gibi çok sayıda çalışmada kaşıntı semptomunu da azalttığı gösterilmiştir (83).

TKS kullanımında etkili bir sonuca ulaşmak ve hastayı ilacın yan etkilerinden korumak amacıyla dikkat edilmesi gereken en önemli nokta uygun TKS seçimidir. Bu seçimde lezyonun özelliği, lokalizasyonu ve hasta yaşı gibi faktörler değerlendirilmelidir. Lokal yan etkiler için daha duyarlı olan yüz, göz kapakları, genital bölge, boyun ve intertriginöz alanlarda potent TKS'ler tercih edilmemelidir. Bebekler ve çocuklar hem lokal hem de sistemik yan etkiler açısından risklidir bu nedenle bu yaş grubundaki hastalarda TKS dikkatle tercih edilmelidir.

TKS vazokonstriksiyon etkilerine göre çok düşük etkili - çok güçlü etkili olmak üzere 7 sınıfa ayrılır. Önerilen optimal uygulama dozu günde 2 kezdir. Hastalar, TKS tedavisinin başlamasından yaklaşık 1-2 hafta sonra, yan etkiler ve doz ayarlanması açısından değerlendirilmelidir. TKS'lerin emilim oranı, lezyon bölgelerine göre değişiklik göstermektedir. Topikal steroidlerle tedavi sırasında yan etkiler görülürse, doz kademeli olarak azaltılarak tedavi topikal kalsinörin inhibitörleri ile değiştirilebilir. Önerilen uygulama dozu parmak ucu ünitesi (Finger tip unit, FTU) ile belirlenir. 1 FTU 5 mm çaptaki bir tüpten yetişkin parmağının distal interfalangial ekleminden parmak ucuna doğru sıkılması ile elde edilir ve bu 0,5 grama denk gelmektedir. Çocuklarda uygun doz, uygulanan TKS'nin potent gücüne göre değişmektedir (84).

TKS kullanan hastalarda sıklıkla lokal kutanöz yan etkiler görülmektedir. Lokal reaksiyonlar genellikle sık ve uzun süreli kullanımda meydana gelir.

Özellikle yüz ve intertriginöz alanlar gibi steroida duyarlı alanlarda kullanıldığında deride incelme ve/veya atrofi, stria , telenjektazi , akneiform döküntü , rozasea ve kontakt dermatite kadar varabilen lokal yan etki bildirilmiştir. Sistemik yan etkiler, yaygın olmamakla birlikte, lokal olarak uygulanan kortikosteroidler deri yoluyla emildiğinde ortaya çıkabilir. Topikal ajan aralıklı olarak kullanılıyorsa sistemik yan etki görülme olasılığı daha azdır. Sistemik yan etkiler, yüksek potensli TKS'lerin geniş yüzey alanında kullanımından sonra daha sık görülür. Bebekler ve küçük çocuklarda cilt yüzey alanı ve vücut kitle indeksi oranı daha fazla olduğundan sistemik yan etki görülme olasılığı daha sıktır. Aynı zamanda cilt bütünlüğü bozulmuş deride kullanıldığında sistemik yan etki görülme olasılığı artabilir. En önemli sistemik yan etki hipotalamo-hipofizer aksın baskılanması sonucu gözlenen adrenal yetmezliktir. Bilateral femoral avasküler nekroz ve Cushing sendromu görülme olasılığı TKS kullanımında daha az görülür (85).

### **2.11.2.3. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri**

Yetişkinlerde ve 2 yaşından büyük çocuklarda topikal kalsinörin inhibitörlerinin (TKI) kullanımı TKS'ye alternatif bir tedavi şeklidir ve takrolimus ve pimekrolimus, sırasıyla 2000 ve 2001'de AD tedavisi için onaylanmıştır. *Streptomyces tsukubaensis* kültüründen izole edilen takrolimus enflamasyon olan deriye etki eden küçük moleküler ağırlıklı bir immünosüpresif makrolaktamdır. Askomisin türevi olan pimekrolimus ise takrolimus ile benzer moleküler ağırlığa sahip makrolaktam türevidir.

Hem takrolimus hem de pimekrolimus, kalsinörine bağlı nükleer faktör inhibisyonu yoluyla immünomodülatör yoldan etkilerini gösterir, böylece proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu önler. Takrolimusun etki mekanizması, siklosporininkine benzer olsa da, takrolimusun T hücre aktivasyonunu inhibe etme gücü siklosporinden 10-100 kat daha güçlüdür (86).

TKI tedavisi çocuklarda ve yetişkinlerde alevlenme insidansını ve kortikosteroid ihtiyacını önemli ölçüde azaltmaktadır. TKI'ların uygulanmasından sonra en sık görülen yan etkiler, uygulama yerindeki ciltte yanma, batma, kaşıntı ve eritem gibi semptomlardır. Bu yan etkilerin çoğu hafif orta derecededir ve cildin

iyileşmesi ile zamanla azalır. TKI'ların sistemik yan etkileri oldukça nadirdir. Tespit edilebilir takrolimus kan konsantrasyonları, yalnızca tedavinin ilk günlerinde gözlenir ve sonrasında cilt bariyerinin iyileşmesinin bir sonucu olarak kan düzeylerinin düştüğü gözlemlenmiştir (86).

Son yıllarda TKS'ler alevlenmelerin tedavisinde sıklıkla tercih edilse de bu uygulamanın yüz lezyonlarında kullanımı oldukça sakıncalıdır aynı zamanda ciltte atrofiye neden olmaktadır. Bu nedenle çocukluk çağı AD'nin tedavisi için yeni anti-inflamatuar topikal ajanların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. TKI tedavisi yüzde olan lezyonlarının kullanımında daha güvenli olmakla birlikte cilt atrofisi yan etkisine daha az rastlanır. TKI'ların yüz, boyun ve intertriginöz bölgelerde güvenle kullanılabildiği gösterilmiştir (87).

#### **2.11.2.4. Topikal Antimikrobiyal Tedavi**

AD'de epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu, patojenlere karşı immün tanımanın azalması ve antimikrobiyal peptitlerin yapımında azalma cilt enfeksiyonlarına yatkınlığa yol açmaktadır. Bazı çalışmalar, S. aureus'un süperantijen aktivasyonu yoluyla inflamasyonu tetiklediğini göstermiştir (88). S. aureus'un toksinleri ekzojen proteaz inhibitörleri gibi hareket ederek epidermal bariyere hasar verir dolayısıyla alerjen penetrasyonunu ve hastalığın alevlenmesini tetkikler. Bu nedenle yüksek S. aureus kolonizasyonu olan hastalarda antimikrobiyal tedavilerin kullanılması etkili olmaktadır (89).

Yapılan çalışmalarda klinik olarak enfekte olan ve olmayan AD tanılı hastalarda topikal antibiyotik kullanımı klinik olarak değerlendirilmiştir. Tedavi ile hastalığın şiddetinde ve S. Aureus kolonizasyonunda azalma olmadığı görülmüştür. TKS tedavisine topikal antibiyoterapi eklenmesi derideki S. Aureus kolonizasyonunu azaltmış ancak tek başına topikal steroid kullanımı ile karşılaştırıldığında anlamlı sonuç elde edilememiştir. Bu nedenle rutin topikal antimikrobiyal ilaç kullanımı, antimikrobiyal ilaç direncini artırması nedeni AD tedavisinde önerilmez (90).

### **2.11.3. Sistemik Tedavi Yaklaşımları**

#### **2.11.3.1. Sistemik Antibiyoterapi Tedavisi**

Yaygın sekonder bakteriyel enfeksiyon bulguları olan AD tanılı hastalarda (öncelikle *S. aureus*) sistemik antibiyotik tedavi endikedir. Tedavide 7 ila 10 gün süreyle birinci veya ikinci kuşak sefalosporinler veya penisilinler önerilir. Eritromisine dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyonda makrolid kullanımı düşünülebilir. Penisilin veya sefalosporin alerjisi olan durumlarda, klindamisin veya oral fusidik asit olası alternatiflerdir. Ancak, bir antistafilokokal tedavi küründen sonra rekolonizasyon hızla gerçekleşebilmektedir. Bu durum metisiline dirençli mikroorganizma kolonizasyonunu arttırdığından idame antibiyoterapi tedavisinden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (91).

#### **2.11.3.2. Sistemik Antiviral Tedavi**

AD tanılı hastalarda nadiren sistemik antiviral tedavi gereksinimi olur. Egzama herpetikum klinik şüphesi olan AD'li hastalarda lezyonel HSV polimeraz zincir reaksiyonu ile tanı doğrulanmalıdır. Test sonuçlanana kadar antiviral tedavi başlanmalıdır. EH ile komplike olan vakalarda tercih edilecek antiviral tedavi seçeneği ve yatış endikasyonları ile ilgili herhangi bir klavuz bulunmamaktadır. Hastaneye yatış gereksinimi için hasta klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmelidir. Yaygın cilt tutulumu ve sistemik hastalık belirtileri olan süt çocukluğu dönemindeki hastalarda tedavi paranteral asiklovir ile yapılmalıdır. Klinik iyileşme süreci tamamlandıktan sonra oral ajanla tedavi edilebilir. Asiklovirin ön ilaç formu olan valasiklovir, oral asiklovire göre daha yüksek oranda biyoyararlanıma sahiptir. Topikal antiviral tedavilerin EH tedavisinde yeri yoktur. EH'nin *S. Aureus* ile koenfeksiyonu yaygın görülür. Bu nedenle bu hastalarda sistemik antibiyoterapi tedavi gereksinimi açısından ayrıntılı değerlendirilmelidir (92).

#### **2.11.3.3. Sistemik Kortikosteroidler**

Sistemik kortikosteroidler (SKS), glukokortikoid reseptörüne bağlanan bir steroid hormon türevidir. Aktive edilmiş glukokortikoid reseptör kompleksi, anti-



inflamatuvar proteinlerin ekspresyonunu arttırır ve proinflamatuvar proteinlerin ekspresyonunu baskılar; dolayısıyla immünmodölatör özellik gösterirler. Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda klinik deneyimler oldukça azdır; ancak SKS tedavisi AD için yaygın olarak reçete edilmektedir. Çocuklar ve yetişkinler üzerinde yapılan çalışmalarda, SKS tedavisinin semptomları kontrol etme ve inflamasyonu azaltma konusunda belirgin etkili olmadığını ve şiddetli AD'si olan erişkinlerde siklosporin A'dan daha az etkinlik gösterdiğini kanıtlamıştır (93).

Sistemik glukokortikosteroid toksisitesi, doz ve kullanım süresi ile ilişkilidir. Yan etkiler arasında deri incilmesi ve purpura, Cushing sendromu, uyku bozukluğu, duygudurum değişiklikleri, hiperglisemi veya yeni başlayan diyabet, peptik ülser veya gastrit, osteoporoz ve enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık yer alır. Hastalarda adrenal süpresyon gelişme olasılığı yüksektir. Bu nedenle yetişkinlerde ve çocuklarda uzun süreli SKS tedavisinden kaçınılmalıdır. Yalnızca şiddetli hastalık durumunda veya hastalık alevlenmesinin hızla kontrol altına alınması gereken durumlarda kısa süreli kullanılmalıdır. 2 haftadan uzun süre SKS tedavisi kullanılmadığı durumlarda tedavi direkt sonlandırılabilir ancak daha uzun süreli kullanımlarda doz azaltılarak kesilmelidir (94).

#### **2.11.3.4. Siklosporin**

Siklosporin, immünofilinler olarak adlandırılan, intrastoplazmik proteinlerle kompleks oluşturduktan sonra aktif hale gelen, kalsinörin reseptörlerindeki fosfataz aktivitesini inhibe ederek etki gösteren bir ilaçtır. Etkisini T hücrelerinden proinflamatuvar sitokin salınımını (özellikle IL-2) baskılayarak yapar.

Siklosporin tedavisi AD'li hastalarda klinik semptom skorunu önemli ölçüde azaltır, hastalığın yaygınlığını, kaşıntıyı, uyku sorunlarını azaltır ve yaşam kalitesini iyileştirir. Bu özellikleri dolayısıyla, topikal tedavi ile kontrol edilemeyen şiddetli AD'si olan yetişkinler ve şiddetli refrakter hastalığı olan çocuklar için kullanıma uygundur. Klinik etkinliğinin yüksek olması ve hızlı etki göstermesi nedeni siklosporin tedavisi AD' de tercih edilen sistemik ajanlardan biri olarak Avrupa'da onaylanmıştır (95).

İlk 2 hafta için 5 mg/kg/gün'lük bir başlangıç dozu tavsiye edilir ve bu süre sonunda klinik yanıt takip edilir. Doz, daha sonra klinik cevaba ve hastaların serum kreatinin seviyelerine göre azaltılabilir. Tedavi süresi 6 ay ile 12 ay arasında değişmektedir. Şiddetli AD tanılı hastalarda siklosporinin güvenli, etkili ve iyi tolere edilebilen bir tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir.

En sık gözlenen yan etkiler baş ağrısı, hipertansiyon, renal disfonksiyon, hipertrikoz, hepatotoksisite ve dişeti hiperplazisidir (96).

#### **2.11.3.5. Diğer Sistemik Tedavi Seçenekleri**

Ağır AD tedavisinde önerilen immünsüpresif ajan olan Azatiyoprin (AZA), metabolizması sırasında oluşan aktif 6-tioguanin metaboliti sayesinde T ve B lenfositlerine özel affiniteye sahip olup DNA ve RNA sentezini ve onarım mekanizmalarını inhibe ederek immünsupresyona yol açar.

Yetişkinlerde ve çocuklarda ağır AD tedavisinde tercih edilebilen bir ajandır. Önerilen tedavi dozu kilogram başına 1-3 miligramdır. En önemli yan etkisi hepatotoksisite, malignite riskini artırması ve miyelosupresyondur (97).

Çalışmalar AD tedavisinde AZA tedavisine yanıtın geç gelişebileceğini göstermektedir. Bazı hastalar sadece 12 haftalık tedaviden sonra iyileşme göstermektedir. Bu nedenle tedavi yanıtını değerlendirmek için ciddi bir yan etki gelişmedikçe en az 12 haftalık tedavi döneminin tamamlanması gerekmektedir (98).

Metotreksat (MTX) dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA ve RNA sentezini engeller. T hücre fonksiyonlarını baskılar. Metotreksat 'ın (MTX) maksimum klinik etkinliği AZA tedavisi gibi 8-12 hafta ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyon, gastrointestinal intolerans ve nadiren miyelotoksisite MTX kullanımını sırasında ortaya çıkabilecek yan etkiler arasındadır. Oral ve subkutan uygulama yolu mevcut olup AD tedavisinde çocuklar için önerilen uygulama dozu haftada bir kez metrekare başına 10-20 miligramdır. MTX, yetişkinlerde ve çocuklarda AZA'ya yaklaşık olarak eşit derecede etkilidir. MTX tedavisi alan hastalarda mutlaka folik asit takviyesi yapılması gerekmektedir.

Mikofenolat mofetil (MMF), mikofenolik asitten türetilen immünosupresif bir ilaçtır. Pürin sentezini düzenler ve T ve B lenfositlerini inhibe eder. MMF tedavisi sırasında hafif gastrointestinal yan etkiler ve hematolojik anormallikler gözlemlenebilir, ancak bu yan etkiler oldukça nadirdir (99).

#### **2.11.4. Diğer Tedavi Seçenekleri**

##### **2.11.4.1. Oral Antihistaminikler**

Kaşıntı AD tanılı hastalarda sosyal yaşam ve uyku kalitesini etkileyebilen bir semptomdur. Oral antihistaminik tedavisi AD tanılı hastalarda kaşıntı semptomunu ve gece uyku kalitesini arttırmak adına kullanılabilmektedir ancak konuyla ilgili az sayıda kontrollü çalışma bulunmaktadır. Semptomları kontrol altına almak adına hidrosizin gibi sedatif antihistaminik tedavi seçiminin daha yararlı olduğu düşünülmektedir (100).

##### **2.11.4.2. Alerjen İmmünoterapisi**

Alerjen immünoterapisi (AİT), hastanın klinik olarak duyarlı olduğu alerjene karşı immünolojik olarak duyarsızlaştırma yöntemidir. AİT, standart alerjen ekstraktlarının düşük dozlardan başlanarak aralıklarla artan dozlarda hastaya uygulanmasıdır. Doğal yollar ile alerjen ile karşılaşma sonrası ortaya çıkacak olan IgE aracılı alerjik semptomların immün tolerans oluşturularak önlenmesi, ilaç kullanımının azaltılması, yeni gelişebilecek duyarlanmanın önlenmesi amaçlanır (101).

#### **2.11.5. Biyolojik Ajanlar**

##### **2.11.5.1. Omalizumab**

Anti-IgE monoklonal antikoru olan omalizumab IgE'nin yüksek afinite reseptörüne bağlanmasını engeller. Omalizumabın AD'de etkisiyle ilgili yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Orta-ağır şiddette alerjik astım ve AD tanısı olan 21 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada AD'de klinik ve istatistik olarak anlamlı düzelme olduğu bildirilmiştir (102).

#### **2.11.5.2. Rituksimab**

Anti-CD20 monoklonal antikoru olan rituksimab olgun B hücrelerini inhibe eder ancak plazma hücrelerini ve IgE seviyesini etkilemez. Şiddetli AD tanılı 6 hastada yapılan bir çalışmada rituksimab uygulamasının, EASI skorlarında anlamlı oranda azalma olduğunu göstermiştir (103).

#### **2.11.5.3. Dupilumab**

Dupilumab, IL-4 reseptörünün alfa alt birimine bağlanan ve böylece IL-4 ve IL-13 sinyal transdüksiyonunu inhibe eden insan monoklonal IgG4 antikordur. Orta veya şiddetli AD vakalarında kullanılabilen tedavi seçeneklerinden biridir (104). Dupilumab tedavisinin araştırıldığı bir çalışmada 18 yaş altı hastalarda 4. hafta ve 16. hafta EASI skorlamasında başlangıca göre anlamlı oranda klinik iyileşme olduğu bildirilmiştir (105).

#### **2.11.5.4. Topikal Janus Kinas İnhibitörleri**

AD patogeneğinde rol oynayan IL-4, IL-13, IL-31 gibi sitokinler etkilerini JAK-STAT (Janus Kinas- Signal transducer and activator of transcription) üzerinden gösterirler. Pan-JAK inhibitörü olan delgositinibin Japonyada AD tanılı yetişkin hastalarda kullanımı onaylanmıştır. Ancak çocuk yaş grubunda bu biyolojik ajanların kullanımı tartışmalıdır (106).

#### **2.11.6. Tedavi Uyum ve İzlemi**

AD’de tedaviye uzun süreli uyum düşüktür, bu durum tedavi başarısını azaltır (107). Hastanın tedaviye uyumunun arttırılması için öncelikle yapılması gereken bireyin yaşam tarzına göre tedavisinin düzenlenmesidir. Bu süreçte hasta ile hekim arasındaki iş birliği önemli rol oynamaktadır.

İzlemde kaşıntı kontrolünün sağlanması, alevlenmelerin ve komplikasyonların önlenmesi, hasta için efektif tedavinin sağlanması esastır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grubu

Çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniğine Ekim 2016 - Ekim 2020 tarihleri arasında başvuran, atopik dermatit tanısı almış, 18 yaş ve altı tüm olguların dosya verileri değerlendirilmiştir. Veriler hastane bilgi sistemi üzerinden dosyaların taranması ile toplanmıştır.

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 21.10.2020 tarihinde KAEK-802 karar numarası, 70904504/728 sayı numarası ile onaylanmıştır. Hastaların demografik özellikleri incelenmiş olup aynı zamanda başvuru anındaki yaşları, şikayetleri, cinsiyetleri kaydedilmiştir. Atopik dermatite eşlik eden diğer alerjik hastalıkların varlığı hastaların doğum zamanı ve doğum şekli kaydedilmiştir. Laboratuvar tetkiklerinden serum spesifik Ig E düzeyleri, kan eozinofil düzeyleri, kan total IgE seviyeleri, deri prick testi sonuçları kaydedilmiştir. Ailesinde alerjik bireylerin olup olmadığı, kardeşte atopi öyküsü ve evde sigara kullanımı öyküsü, yaşanan bölge bilgileri kaydedilmiştir. Hastalara ilk başvuru anında başlanan tedavi seçenekleri kaydedilmiştir. Takiplerine düzenli gelmeyen olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

#### 3.2. İstatiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değerleriyle sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare, Fisher Exact veya Fisher-Freeman-Halton Exact Test kullanılmış, Yates ve post hoc Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Parametrik test varsayımları sağlanmadığından dolayı ikiden fazla grup ortalama karşılaştırmalarında Kruskal Wallis ve post hoc Bonferroni testleri yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 434 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 203'ü (%46,8) kız, 231'i (%53,2) erkektir. Yaş ortalamaları  $47,94 \pm 49,22$  ay olarak hesaplanmıştır. AD'nin başlangıç zamanına göre hastalar gruplandırıldığında çok erken başlangıçlı ( $\leq 2$  yaş altındaki hastalar), erken başlangıçlı (3-5 yaş arasındaki hastalar), çocukluk çağı (6-13 yaş arasındaki hastalar) ve ergenlik çağı (14-18 yaş arasındaki hastalar) olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Buna göre hastaların 198'i (%45,6) çok erken başlangıçlı AD, 122'si (%28,1) erken başlangıçlı AD, 95'i (%21,9) çocukluk çağı AD ve 19'u (%4,4) ergenlik çağı AD grubunda yer almaktadır. Hastaların doğum zamanları değerlendirildiğinde 326'sı (%88,8) 37-42 hafta arasında, 40'ı (%10,9) 36 hafta ve altında doğmuş iken yalnızca 1 hasta (%0,3) 43 hafta ve üzerinde doğmuştur. İlde yaşayan 326 hasta (%75,1) bulunmakta olup, 108 hasta (%24,6) ilçe ve/veya kasabada yaşamaktadır. Sigara maruziyeti olan 39 hasta (%43,8) bulunmaktadır (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Sosyodemografik özellikler

| Değişken                                | Ort $\pm$ sd      | % / Ortanca (min-maks) |
|-----------------------------------------|-------------------|------------------------|
| <b>Yaş (ay) (n:434)</b>                 | 47,94 $\pm$ 49,22 | 24 (1-216)             |
| Değişken                                | n                 | %                      |
| <b>Cinsiyet (n:434)</b>                 |                   |                        |
| Erkek                                   | 231               | 53,2                   |
| Kız                                     | 203               | 46,8                   |
| <b>Yaşa göre hasta grupları (n:434)</b> | <b>n</b>          | <b>%</b>               |
| $\leq 2$ yaş (Çok erken başlangıçlı AD) | 198               | 45,6                   |
| 3-5 yaş (Erken başlangıçlı AD)          | 122               | 28,1                   |
| 6-13 yaş (Çocukluk çağı AD)             | 95                | 21,9                   |
| 14-18 yaş (Ergenlik çağı AD)            | 19                | 4,4                    |
| <b>Doğum zamanı (n:367)</b>             | <b>n</b>          | <b>%</b>               |
| 36 hafta ve altı                        | 40                | 10,9                   |
| 37-42 hafta                             | 326               | 88,8                   |
| 43 hafta ve üzeri                       | 1                 | 0,3                    |

| <b>Yaşanılan yer (n:434)</b> | <b>n</b> | <b>%</b> |
|------------------------------|----------|----------|
| İl                           | 326      | 75,1     |
| İlçe ve/veya kasaba          | 108      | 24,9     |
| <b>Evde sigara (n:89)</b>    | <b>n</b> | <b>%</b> |
| Var                          | 39       | 43,8     |
| Yok                          | 50       | 56,2     |

Toplam 171 hastada (%39,7) eşlik eden komorbid hastalık bulunmaktaydı. Besin alerjisi olan 84 (%19,5), alerjik riniti olan 59 (%13,7), astımı olan 14 (%3,3), anafilaksi öyküsü olan 14 (%3,3) hasta bulunmaktadır. Eşlik eden komorbid hastalıklar Tablo 4.2’de gösterilmektedir.

**Tablo 4.2.** Eşlik eden komorbid hastalıklar

| <b>Değişken (n:430)</b> | <b>n (171)</b> | <b>% (39,7)</b> |
|-------------------------|----------------|-----------------|
| Besin alerjisi          | 84             | 19,5            |
| Alerjik rinit           | 59             | 13,7            |
| Astım                   | 14             | 3,3             |
| Anafilaksi              | 14             | 3,3             |

Soy geçmiş özellikleri ayrıntılı bir şekilde incelendiğinde ise 75 hastanın (%23,0) yalnızca annesinde, 42 hastanın (%12,9) ise yalnızca babasında alerjik hastalık var iken 123 hastanın (%37,7) anne ve/veya babadan en az birinde öyküsü bulunmaktadır. Hasta grubunun 30’unda (%35,3) kardeşte atopi öyküsü tespit edilmiştir. Anne ve/veya babada alerjik rinit, astım, anafilaksi, atopik dermatit öyküsünün olması, kardeşte ise bunlara ek olarak besin alerjisi öyküsünün olması ailede atopi varlığı olarak değerlendirilmiştir (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Soygeçmiş özellikleri

| <b>Değişken</b>                                             | <b>n</b> | <b>%</b> |
|-------------------------------------------------------------|----------|----------|
| Annede atopi varlığı (n:326)                                | 75       | 23,0     |
| Babada atopi varlığı (n:326)                                | 42       | 12,9     |
| Anne ve/veya babadan en az birinde alerjik hastalık (n:326) | 123      | 37,7     |
| Kardeşte atopi varlığı (n:85)                               | 30       | 35,3     |

Hastalar  $\leq 6$  yaş ve  $>6$  yaş olmak üzere iki gruba ayrılmış ve başvuru şikayetleri bu yaş gruplarına göre analiz edilmiştir. Yaş grubuna göre  $\leq 6$  yaş ve altında 265 hastada (%79,1) kızarıklık, 191 hastada (%57,4) kuruluk, 138 hastada (%41,3) kaşıntı, 47 hastada (%14,4) papül, 9 hastada (%2,7) vezikül, 27 hastada (%8,1) pullanma, 8 hastada (%2,4) likenifikasyon görüldü. Yaş grubuna göre  $>6$  yaş üstündeki 57 hastada (%58,2) kızarıklık, 78 hastada (%79,6) kuruluk, 62 hastada (%63,3) kaşıntı, 13 hastada (%13,3) papül, 3 hastada (%3,1) vezikül, 24 hastada (%24,5) pullanma, 22 hastada (%22,4) likenifikasyon görüldü. Yapılan analizde  $\leq 6$  yaş hastalarda kızarıklık şikayeti daha çok görülürken,  $>6$  yaş hastalarda kuruluk, kaşıntı, pullanma ve likenifikasyon anlamlı olarak daha sık görülmüştür ( $p<0,001$ ). Papül ve vezikül bulgusunda ise her iki yaş grubunda anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Hasta yaş gruplarına göre başvuru şikayetleri

| Başvuru şikayetleri    | $\leq 6$ yaş |      | $>6$ yaş üzeri |      | p                |
|------------------------|--------------|------|----------------|------|------------------|
|                        | n            | %    | n              | %    |                  |
| Kızarıklık (n:433)     | 265          | 79,1 | 57             | 58,2 | <b>&lt;0,001</b> |
| Kuruluk (n:431)        | 191          | 57,4 | 78             | 79,6 | <b>&lt;0,001</b> |
| Kaşıntı (n:432)        | 138          | 41,3 | 62             | 63,3 | <b>&lt;0,001</b> |
| Papül (n:431)          | 47           | 14,1 | 13             | 13,3 | 0,962            |
| Vezikül (n:431)        | 9            | 2,7  | 3              | 3,1  | 0,999            |
| Pullanma (n:431)       | 27           | 8,1  | 24             | 24,5 | <b>&lt;0,001</b> |
| Likenifikasyon (n:431) | 8            | 2,4  | 22             | 22,4 | <b>&lt;0,001</b> |

Ki-kare testi yapılmış, sonuçlar n (%sütun) şeklinde gösterilmiştir.

Hastaların total IgE değerleri ortalama  $224,91 \pm 432,95$  kIU/L olarak hesaplanmıştır. Total IgE değeri minimum 1 kIU/L, maksimum 2000 kIU/L, ortanca değer ise 36,90 kIU/L'dir. Eozinofil değerleri ortalama  $399,99 \pm 525,84$  AES/mm<sup>3</sup> olarak hesaplanmıştır. Absolü eozinofil değeri minimum 0 AES/mm<sup>3</sup>, maksimum 880 AES/mm<sup>3</sup>, ortanca değer ise 290 AES/mm<sup>3</sup>'tür (Tablo 4.5).



**Tablo 4.5.** Laboratuvar sonuçları

| Değişken                          | Ort±sd        | Ortanca (min-max) |
|-----------------------------------|---------------|-------------------|
| Total Ig E (kIU/L)                | 224,91±432,95 | 36,90 (1-2000)    |
| Eozinofil (AES*/mm <sup>3</sup> ) | 399,99±525,84 | 290 (0-8800)      |

\*AES: Absolü Eozinofil Sayısı

Tedavi alan 421 (%97,9) hasta bulunmaktadır. Alınan tedaviler ayrıntılı bir şekilde Tablo 4.7 ile gösterilmiştir. Yapılan analizlere göre emolient krem alan 414 hasta (%96,5), topikal steroid alan 59 hasta (%13,8), topikal immunsupresif alan 14 hasta (%3,3), omalizumab alan 4 hasta (%0,9), antihistaminik alan 73 hasta (%17,0), sistemik steroid alan 6 hasta (%1,4), siklosporin A alan 2 hasta (%0,5) ve topikal antibiyotik alan 7 hasta (%1,6) bulunmaktadır (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Kullanılan Tedaviler

| Topikal Tedaviler             | N   | %    |
|-------------------------------|-----|------|
| Emolient krem (n:429)         | 414 | 96,5 |
| Topikal steroid (n:429)       | 59  | 13,8 |
| Topikal immunsupresif (n:429) | 14  | 3,3  |
| Topikal antibiyotik (n:429)   | 7   | 1,6  |
| Sistemik Tedaviler            | n   | %    |
| Sistemik steroid (n:429)      | 6   | 1,4  |
| Siklosporin A (n:429)         | 2   | 0,5  |
| Omalizumab (n:429)            | 4   | 0,9  |
| Antihistaminik (n:429)        | 73  | 17,0 |

Hasta gruplarına göre analiz edildiğinde çok erken başlangıçlı AD grubunda 80 hastada (%40,8), erken başlangıçlı AD grubunda 39 hastada (%32,2), çocukluk başlangıçlı AD grubunda 44 hastada (%46,8) ve ergenlik başlangıçlı AD grubunda 12 hastada (%63,2) eşlik eden komorbid hastalık bulunmaktadır. Bu farklar ilk yapılan analizde farklı bulunmuş fakat gruplar arası farkı tespit etmek için yapılan ileri analizde anlamlılık durumu kaybolmuştur. Çok erken başlangıçlı AD

grubunda, besin alerjisi görülme oranı diğer gruplara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Astım görülme oranları incelendiğinde çok erken başlangıçlı AD grubunda çocukluk ve ergenlik başlangıçlı AD gruplarında anlamlı olarak daha az, ergenlik başlangıçlı AD grubunda ise çok erken ve erken başlangıçlı AD gruplarına göre anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlenmiştir ( $p<0,001$ ). Anafilaksi görülme oranları ise gruplar arasında istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur ( $p=0,786$ ) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Hasta gruplarına göre komorbid hastalıklar

| Değişken (n:430) | Çok erken ( $\leq 2$ yaş) |      | Erken (3-5yaş) |      | Çocukluk (6-13 yaş) |      | Ergenlik (14-18 yaş) |      | p                            |
|------------------|---------------------------|------|----------------|------|---------------------|------|----------------------|------|------------------------------|
|                  | n                         | %    | n              | %    | n                   | %    | n                    | %    |                              |
| Ek hastalık      | 80                        | 40,8 | 39             | 32,2 | 44                  | 46,8 | 12                   | 63,2 | <b>0,029<sup>a</sup></b>     |
| Alerjik rinit    | 0                         | 0,0  | 22             | 18,2 | 29                  | 30,9 | 8                    | 42,1 | <b>&lt;0,001<sup>b</sup></b> |
| Astım            | 1                         | 0,5  | 3              | 2,5  | 7                   | 7,4  | 3                    | 15,8 | <b>&lt;0,001<sup>c</sup></b> |
| Besin alerjisi   | 72                        | 36,7 | 9              | 7,4  | 2                   | 2,1  | 1                    | 5,3  | <b>&lt;0,001<sup>b</sup></b> |
| Anafilaksi       | 7                         | 3,6  | 3              | 2,5  | 3                   | 3,2  | 1                    | 5,3  | 0,786                        |

Ki-kare testi yapılmış, sonuçlar n (%sütun) şeklinde gösterilmiştir.

<sup>a</sup>, İleri analizde fark kayboldu.

<sup>b</sup>, “Çok erken” diğerlerinden farklı.

<sup>c</sup>, “Çok erken” “çocukluk” ve “ergenlik”ten farklı. “Ergenlik” “çok erken” ve “erken” den farklı.

Beş yaş ve altı AD tanılı hastalar 1-6 ay, 7-12 ay, 13-24 ay ve 25-60 ay olmak üzere dört gruba ayrılmış olup yumurta akı, yumurta sarısı ve inek sütü sIgE değerleri açısından analiz edilmiştir. Yumurta akı, yumurta sarısı ve inek sütü duyarlılıkları 25-60 ay yaş grubunda daha fazla olmakla birlikte bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Beş yaş ve altı atopik dermatit tanılı hastaların yaş gruplarına göre spesifik IgE sonuçları

| Değişken              | 1-6 ay |      | 7-12 ay |      | 13-24 ay |      | 25-60 ay |      | p     |
|-----------------------|--------|------|---------|------|----------|------|----------|------|-------|
| Yumurta akı (n:134)   |        |      |         |      |          |      |          |      |       |
|                       | n      | %    | n       | %    | n        | %    | n        | %    |       |
| s Ig E<0,35           | 26     | 70,3 | 21      | 65,6 | 31       | 58,5 | 5        | 41,7 | -     |
| s Ig E≥ 0,35          | 11     | 29,7 | 11      | 34,4 | 22       | 41,5 | 7        | 58,3 | 0,304 |
| Yumurta sarısı (n:84) |        |      |         |      |          |      |          |      |       |
| s Ig E<0,35           | 12     | 70,6 | 19      | 70,4 | 21       | 58,3 | 1        | 25,0 | -     |
| s Ig E≥ 0,35          | 5      | 29,4 | 8       | 29,6 | 15       | 41,7 | 3        | 75,0 | 0,309 |
| İnek sütü (n:140)     |        |      |         |      |          |      |          |      |       |
| s Ig E<0,35           | 35     | 89,7 | 27      | 73,0 | 37       | 69,8 | 7        | 63,6 | -     |
| s Ig E≥ 0,35          | 4      | 10,3 | 10      | 27,0 | 16       | 30,2 | 4        | 36,4 | 0,102 |

Ki-kare testi yapılmış, sonuçlar n (%sütun) şeklinde gösterilmiştir.

Beş yaş ve altı AD tanılı hastalarda yaş gruplarına göre prik testi sonuçları tablo 4.11’de gösterilmiştir. 25-60 ay yaş grubundaki hastalarda inek sütü duyarlılığı diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ( $p=0,004$ ). Yumurta akı duyarlılığı 25-60 ay yaş grubundaki hastalarda 7-12 ay ve 13-24 ay yaş grubundaki hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Yumurta sarısı duyarlılığı 25-60 ay yaş grubundaki hastalarda 13-24 ay yaş grubundaki hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Ceviz duyarlılığı ise 25-60 ay yaş grubundaki hastalarda 7-12 ay yaş grubundaki hastalara göre daha düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Buğday ( $p=0,342$ ), soya ( $p=0,906$ ), yer fıstığı ( $p=0,351$ ) ve badem ( $p=0,102$ ) duyarlılıkları yaş gruplarına göre değişmemektedir (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Beş yaş ve altı atopik dermatit tanılı hastaların yaş gruplarına göre prik testi sonuçları

| Değişken                   | 1-6 ay |       | 7-12 ay |      | 13-24 ay |      | 25-60 ay |      | p                  |
|----------------------------|--------|-------|---------|------|----------|------|----------|------|--------------------|
| Prik-inek sütü (n:55)      |        |       |         |      |          |      |          |      |                    |
|                            | n      | %     | n       | %    | n        | %    | n        | %    |                    |
| Duyarlılık var             | 3      | 100,0 | 8       | 72,7 | 18       | 64,3 | 2        | 15,4 | 0,004 <sup>a</sup> |
| Duyarlılık yok             | 0      | 0,0   | 3       | 27,3 | 10       | 35,7 | 11       | 84,6 | -                  |
| Prik-yumurta akı (n:55)    |        |       |         |      |          |      |          |      |                    |
| Duyarlılık var             | 2      | 66,7  | 8       | 72,7 | 20       | 71,4 | 2        | 15,4 | 0,003 <sup>b</sup> |
| Duyarlılık yok             | 1      | 33,3  | 3       | 27,3 | 8        | 28,6 | 11       | 84,6 | -                  |
| Prik-yumurta sarısı (n:55) |        |       |         |      |          |      |          |      |                    |
| Duyarlılık var             | 1      | 33,3  | 7       | 63,6 | 17       | 60,7 | 2        | 15,4 | 0,024 <sup>c</sup> |
| Duyarlılık yok             | 2      | 66,7  | 4       | 36,4 | 11       | 39,3 | 11       | 84,6 | -                  |
| Prik-buğday (n:55)         |        |       |         |      |          |      |          |      |                    |
| Duyarlılık var             | 0      | 0,0   | 3       | 27,3 | 11       | 39,3 | 2        | 15,4 | 0,342              |
| Duyarlılık yok             | 3      | 100,0 | 8       | 72,7 | 17       | 60,7 | 11       | 84,6 | -                  |
| Prik-soya (n:54)           |        |       |         |      |          |      |          |      |                    |
| Duyarlılık var             | 1      | 33,3  | 5       | 45,5 | 9        | 33,3 | 4        | 30,8 | 0,906              |
| Duyarlılık yok             | 2      | 66,7  | 6       | 54,5 | 18       | 66,7 | 9        | 69,2 | -                  |
| Prik-yer fıstığı (n:54)    |        |       |         |      |          |      |          |      |                    |
| Duyarlılık var             | 2      | 66,7  | 6       | 54,5 | 12       | 44,4 | 3        | 23,1 | 0,351              |
| Duyarlılık yok             | 1      | 33,3  | 5       | 45,5 | 15       | 55,6 | 10       | 76,9 | -                  |
| Prik-badem (n:55)          |        |       |         |      |          |      |          |      |                    |
| Duyarlılık var             | 1      | 33,3  | 7       | 63,6 | 12       | 42,9 | 2        | 15,4 | 0,102              |
| Duyarlılık yok             | 2      | 66,7  | 4       | 36,4 | 16       | 57,1 | 11       | 84,6 | -                  |
| Prik-ceviz (n:48)          |        |       |         |      |          |      |          |      |                    |
| Duyarlılık var             | 1      | 33,3  | 9       | 90,0 | 10       | 45,5 | 3        | 23,1 | 0,008 <sup>d</sup> |
| Duyarlılık yok             | 2      | 66,7  | 1       | 10,0 | 12       | 54,5 | 10       | 76,9 | -                  |

Ki-kare testi yapılmış, sonuçlar n (%sütun) şeklinde gösterilmiştir.

<sup>a</sup>, “25-60 ay” diğerlerinden farklı

<sup>b</sup>, “25-60 ay” “7-12 ay” ve “13-24 ay” dan farklı

<sup>c</sup>, “25-60 ay” ve “13-24 ay” birbirinden farklı

<sup>d</sup>, “7-12 ay” ve “25-60 ay” birbirinden farklı

## 5. TARTIŞMA

Atopik egzama olarak da bilinen atopik dermatit (AD), çocukluk çağının en sık görülen kronik inflamatuvar kaşıntılı cilt hastalığıdır ve cilt kuruluğu ile karakterizedir. Hastalık, farklı yaş gruplarında farklı dağılım alanları gösterir (2).

Çalışmamızda atopik dermatit tanılı hastaların sosyodemografik özellikleri, laboratuvar değerleri başvuru şikayetleri, kullanılan tedavi yöntemlerini değerlendirdik. Literatürde AD'nin kızlarda erkeklere göre 1.3 kat fazla görüldüğü bildirilmektedir (108). Norveç'te 7-12 yaş arası 575 okul çocuğuyla yapılan bir çalışmada AD'li kız hastaların erkek hastalara oranla 1.4 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (109). Avustralya'da yapılan kesitsel bir çalışmada ise yaşam boyu AD prevalansı %16,4 saptanmış ve kadınlarda %17,3 erkeklerde ise %15,3 olarak saptanmış (110). Özçeker ve ark.'larının (111) AD tanısı ile izlenen 2-18 yaş arası toplam 826 çocuk üzerinde yaptığı bir çalışmada hastaların %58,8'nin erkek %41,2'sinin kız olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer oranda AD tanılı hastaların %53,2'si erkek, %46,8'i kız olarak tespit edilmiştir.

Hastanın egzama yakınmalarının başlangıç yaşı ile ilgili olarak Abuabara ve ark. (112) tarafından yapılan çalışmada  $2,3 \pm 3,0$  yıl olarak bulunmuştur. Ülkemizde Beken ve ark.'nın (113) 0-18 yaş aralığında atopik dermatit tanılı hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada ortalama semptomların başlangıç yaşı 4 ay olarak tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda da hastalığın başlangıç yaşı  $47,94 \pm 49,22$  ay olarak bulunmuş olup literatür ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Sehgal ve ark.'larının (114) yaptığı bir çalışmada hastalar yaş gruplarına göre değerlendirilmiş ve %83 oranında hastaların 2-12 yaş aralığında olduğunu tespit etmiştir. Yu ve ark.'nın (115) çalışmasında AD'nin ilk 2 yaşta kümülatif prevalansı %23,8 saptanırken, okul öncesi dönemde prevalansın yaşla birlikte azaldığı tespit edilmiştir. Ülkemizde Aktaş ve ark. 'nın (116) 114 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada AD tanısı alan hastaların %78,9 unun 24 aylıktan küçük olduğu ve en düşük tanı alma yaşının 14 ay olduğu belirtilmiştir. Tamer ve ark.'nın (117) çalışmasında ise 24 aya kadar olan yaş grubundaki hastalarda AD görülme

sıklığı %50,7 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da ülkemizde yapılan çalışmalara benzer şekilde 24 ay altında tanı alan hasta oranı %45,6 olarak saptanmıştır. Tanı alma yaşı en düşük 1 ay olarak tespit edilmiştir.

Barbarot ve ark.'nın (118) yaptığı çalışmada doğum haftası ve AD gelişimi arasındaki ilişki araştırılmış ve term doğum öyküsü olan hastalarda AD daha sık saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %88,8'inde term doğum öyküsü mevcuttur. Ancak doğum öyküsü ve atopik dermatit gelişim riski arasında ilişkiyi incelemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Xu F. Ve ark.'nın (119) Çin'de 3-6 yaş arası AD tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada AD görülme sıklığının şehir merkezinde kırsal alana göre daha sık görüldüğü saptanmıştır. Çalışmamızda benzer şekilde hastaların %75,1 oranda il merkezinde yaşadığı, %24,9 oranda ilçe ve/veya kasabada ikamet ettiği tespit edilmiştir.

Yi ve ark.'nın (120) çalışmasında AD tanılı hastalarda sigara maruziyeti değerlendirildiğinde, maternal sigara maruziyeti olan grupta yaşam boyu AD görülme olasılığı 1,98 kat artmışken, ev içi sigara maruziyeti olan grupta AD görülme olasılığının 1,43 kat arttığı tespit edilmiştir. Yine ülkemizde Çeliksoy ve ark.'nın (121) yaptığı bir çalışmada 24 aydan küçük hastalarda yaşa bağlı risk faktörleri ve AD hastalık şiddeti arasındaki ilişki değerlendirilmiş, 24 ay altında sigara dumanı maruziyeti olan hastalarda AD'nin daha şiddetli seyrettiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda AD tanılı hastalarda sigara maruziyeti %43,8 olarak saptanmıştır. Ancak sigara maruziyeti ile AD görülme olasılığı, AD şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Son ve ark. 'nın (122) 0-13 yaş grubu AD tanılı 168 hasta üzerinde Güney Kore'de yaptığı çalışmada, AD'ye eşlik eden komorbid hastalıklar araştırılmış ve %28 oranda en sık alerjik rinitin eşlik ettiği görülmüş, eşlik eden besin alerjisi oranı ise %16,1 olarak tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda komorbid hastalıklar incelendiğinde en sık %19,5 oranda besin alerjisi eşlik etmektedir. Bu durumun sebebi 24 ay altındaki hasta popülasyonumuzun %45,6 gibi yüksek bir oranda bulunmasından kaynaklanıyor olabilir.

Diepgen ve Fortasch (123) tarafından yapılmış bir çalışmada da AD'li hastaların hayatlarının ilk 5 yılında %33 oranda alerjik astım, %16 oranda alerjik rinit geliştiği görülmüş. Carlsten C. ve ark. 'nın (124) yaptığı yüksek riskli hastalarında da dahil edildiği ve hastaların 7 yaşına kadar izlendiği prospektif bir çalışmada AD tanılı hastalarda alerjik rinit gelişme riskinin 3,5 kat arttığı saptanmıştır. Ülkemizde Özçeker ve ark.'nın (125) AD tanılı 2-18 yaş aralığında olan hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada hastaların %37,8'sinde eşlik eden atopik hastalık (astım ve/veya alerjik rinit) tespit edilmiş. Vezir ve ark.'nın (126) yaptığı bir çalışmada AD tanısı alan 36 ay ve altındaki hastalar iki yıl süre ile izlenmiş ve hastaların %23,1'inde astım ve/veya alerjik rinit geliştiği görülmüş. Bizim çalışmamızda da yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 14-18 yaş aralığındaki ergenlik dönem AD tanısı alan hastalarda astım görülme oranı <6 yaş altındaki gruba göre daha fazla görülmüştür. Alerjik rinit ise 2 yaş üstü hastalarda 2 yaş altı gruba göre anlamlı olarak daha sık görülmüştür.

AD tanılı olguların büyük bir bölümünde ailede atopi öyküsü pozitifdir. Son ve ark.'nın (122) yaptıkları çalışmada hastaların %41,1'inde, Wananukul ve ark. 'nın (127) çalışmasında %47,8'inde, Rottem ve ark. 'nın (128) yaptığı çalışmada %41,3'ünde ailede atopi öyküsü pozitif bulunmuştur. Ülkemizde Aktaş ve ark.'nın (129) çalışmasında %53,5, Civelek ve ark.'nın (15) çalışmasında ise % 47,5 oranında ailede atopi öyküsü saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların %37,7'sinde ailesinde anne ve/veya babada alerjik hastalık öyküsü bulunmakta olup verilerimiz literatür verileri ile benzerdir.

Böhme ve ark.'nın (130) çalışmasında AD tanılı hastalarda kardeşte atopi öyküsü %53,3, Dold ve ark.'nın (131) çalışmasında ise %40 olarak saptanmış. Bizim çalışmamızda da kardeşte atopi öyküsü %35,3 olarak tespit edilmiştir. Bu durum hastaların benzer çevresel etkenlere maruziyet kalmasından kaynaklanıyor olabilir.

Kim ve ark.'nın (132) çalışmasında 63 erişkin hasta ve 107 çocuk hasta klinik semptomlar açısından değerlendirilmiş ve erişkin yaş grubunda AD lezyonlarında likenifikasyon daha sık saptanmıştır. Yew ve ark.'nın (133) çalışmasında en fazla görülen AD lezyonları kaşıntı, likenifikasyon ve kuruluktur.

Erişkinlerde likenifikasyon, kaşıntı ve kuruluk semptomları daha sık görülmektedir. Hastalar  $\leq 6$  yaş ve  $>6$  yaş olmak üzere iki gruba ayrılmış ve başvuru şikayetleri bu yaş gruplarına göre değerlendirilmiştir. Altı yaş ve altındaki hastalarda kızarıklık (%79,1) şikayeti daha sık görülürken, 6 yaşın üzerindeki hastalarda kuruluk (%79,6), kaşıntı (%63,3), pullanma (%24,5) ve likenifikasyon (%22,4) daha sık görülmektedir. Çalışmamızın sonuçları literatür ile benzer olup, yaşla birlikte lezyonlarda kronikleşme saptanmaktadır.

Hafif ve orta derecede egzamaya sahip 6603 hastayı içeren bir derlemede nemlendirici kullanımı hastalık belirti ve bulgularını önemli miktarda azaltmakla birlikte alevlenmelerin daha az sıklıkta görüldüğü ve topikal kortikosteroid ihtiyacının önemli miktarda azaldığı kanıtlanmıştır (134). Bizim çalışmamızda nemlendirici alan hasta oranı %96,5 olarak saptanmış olup AD tedavisinde önemli role sahiptir.

Deri prik test ve alerjen spesifik Ig E bakılması atopinin işareti olarak pratikte sıklıkla kullanılan metotlardır. İran'da 6 ay 5 yaş arasında, 51 AD'li hasta üzerinde yapılan bir çalışmada DPT'de %37,3 oranında yumurta beyazı, %21,6 oranında yumurta sarısı tespit edilmiştir (135). Knox ve ark.'nın (136) yaptığı bir çalışmada AD tanılı hastalar DPT ile değerlendirilmiş ve 2 yaş altı hasta grubunda yumurta duyarlılığı %60,7 ve inek sütü duyarlılığı ise %37,9 saptanmış ve bu oran 2 yaş üstü gruba göre anlamlı olarak daha yüksek oranda tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 2 yaş ve altı hasta grubunda inek sütü, yumurta akı, yumurta sarısı duyarlılığı 2 yaş üstü gruba göre daha yüksek saptanmıştır.

İsveç'te yapılan bir çalışmada 36 aydan küçük hastaların %61'inde besin spesifik IgE pozitifliği saptanmıştır (137). Moghtaderi ve ark. 'nın (138) AD'li 90 hastada yaptığı bir çalışmada besin sIg E değerlerinde %51 oranında pozitiflik saptanmıştır. Bu hastaların % 31,1'inde inek sütü, % 17,7'si yumurta pozitifliği bulunmuş, aynı çalışmada hastalar 1 yaş altı ve 1 yaş üstü olarak değerlendirildiğinde, iki grup arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. Benzer şekilde ülkemizde Çelik ve ark.'nın (139) yaptığı bir çalışmada AD tanılı hastalar 3 ay altı, 3-6 ay, 6-12 ay olarak gruplandırılmış ve gruplar arasında yumurta sIgE ve süt sIgE düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda



da benzer şekilde AD tanılı hastalar 1-6 ay, 7-12 ay, 13-24 ay, 25-60 ay olarak gruplandırıldığında yumurta akı, yumurta sarısı ve inek sütü sIgE değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

AD, ocukluk çağının en sık görülen kronik inflamatuvar cilt hastalığıdır ve atopik yürüyüşün ilk basamağını oluşturur. Yaş gruplarına göre farklı özellikler göstermekle birlikte erken çocukluk ağı AD'lerinde besin duyarlılıkları da saptanabilmektedir. Klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi ile tanı konur. AD'de erken tanı ve tedavi önemli yer tutar. AD tanılı hastalarda duyarlı oldukları alerjenlerin tespit edilmesi, bu alerjenlerle temasın engellenmesi ve deri bariyer bütünlüğünün sağlanması hastaların yaşam kalitesine önemli ölçüde etki etmektedir. Genetik zelliklerin yanısıra çevresel faktörlerin de hastalık gelişiminde rolünün olması nedeniyle hastaların klinik özelliklerinin iyi bilinmesi tedavi yanıtı açısından önem taşır.

## 6. SONUÇ

- Çalışmaya 434 hasta dahil edilmiştir.
- Hastaların 203'ü (%46,8) kız, 231'i (%53,2) erkektir.
- Yaş ortalamaları  $47,94 \pm 49,22$  ay olarak hesaplanmıştır.
- AD'nin başlangıç zamanına göre hastalar çok erken başlangıçlı ( $\leq 2$  yaş altındaki hastalar), erken başlangıçlı (3-5 yaş arasındaki hastalar), çocukluk çağı (6-13 yaş arasındaki hastalar) ve ergenlik çağı (14-18 yaş arasındaki hastalar) olmak üzere dört gruba ayrılmıştır.
- Hastaların 198'i (%45,6) çok erken başlangıçlı, 122'si (%28,1) erken başlangıçlı, 95'i (%21,9) çocukluk çağı ve 19'u (%4,4) ergenlik çağı grubunda yer almaktadır.
- Hastaların doğum haftaları değerlendirildiğinde 326'sı (%88,8) 37-42 hafta arasında, 40'ı (%10,9) 36 hafta ve altında doğmuş iken yalnızca 1 hasta (%0,3) 43 hafta ve üzerinde doğmuştur.
- İlde yaşayan 326 hasta (%75,1) bulunmakta olup, 108 hasta (%24,6) ilçe ve/veya kasabada yaşamaktadır.
- Sigara maruziyeti olan 39 hasta (%43,8) bulunmaktadır.
- Hastalarımızın 171'inde (%39,7) eşlik eden komorbid hastalık bulunmaktadır. Bunların 84'ünde besin alerjisi (%19,5), 59'unda alerjik rinit (%13,7), 14'ünde astım (%3,3), 14'ünde anafilaksi öyküsü (%3,3) bulunmaktadır.
- Soygeçmiş özellikleri incelendiğinde 123 hastanın (%37,7) anne ve/veya babasında atopi öyküsü bulunmaktadır.
- Hastaların 30'unda (%35,3) kardeşte atopi öyküsü tespit edilmiştir.
- Hastalar  $\leq 6$  yaş ve  $>6$  yaş olmak üzere iki gruba ayrılmış ve başvuru şikayetleri bu yaş gruplarına göre analiz edilmiştir. Yapılan analizde  $\leq 6$  yaş hastalarda kızarıklık şikayeti daha çok görülürken,  $>6$  yaş hastalarda kuruluk, kaşıntı, pullanma ve likenifikasyon daha sık görülmüştür ( $p < 0,001$ ). Papül ve vezikül açısından her iki yaş grubunda anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).

- Hastaların total IgE değerleri ortalama  $224,91 \pm 432,95$  kIU/L olarak hesaplanmış olup ortanca değer ise 36,90 kIU/L'dir
- Eozinofil değerleri ortalama  $399,99 \pm 525,84$  AES/mm<sup>3</sup> olarak hesaplanmış olup ortanca değer 290 AES/mm<sup>3</sup>'tür.
- Tedavi alan 421 (%97,9) hasta bulunmaktadır. Yapılan analizlere göre nemlendirici alan 414 hasta (%96,5), topikal steroid alan 59 hasta (%13,8), topikal immunsupresif alan 14 hasta (%3,3), topikal antibiyotik alan 7 hasta (%1,6) omalizumab alan 4 hasta (%0,9), antihistaminik alan 73 hasta (%17,0), sistemik steroid alan 6 hasta (%1,4), ve siklosporin A alan 2 hasta (%0,5) bulunmaktadır.
- Hastalar yaş gruplarına göre analiz edildiğinde çok erken başlangıçlı AD grubunda, besin alerjisi görülme oranı diğer gruplara göre daha sık saptanmıştır ( $p < 0,001$ ).
- Astım görülme oranları incelendiğinde ergenlik başlangıçlı AD grubunda çok erken ve erken başlangıçlı AD gruplarına göre anlamlı olarak daha sık saptanmıştır ( $p < 0,001$ ).
- Beş yaş ve altı AD tanılı hastalar 1-6 ay, 7-12 ay, 13-24 ay ve 25-60 ay olmak üzere dört gruba ayrılmış olup yumurta akı, yumurta sarısı ve inek sütü sIgE değerleri açısından analiz edilmiştir. Yumurta akı, yumurta sarısı ve inek sütü duyarlılıkları 24 ay ve altı yaş grubunda daha fazla saptanmıştır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0,05$ ).
- Beş yaş ve altı AD tanılı hastalar 1-6 ay, 7-12 ay, 13-24 ay ve 25-60 ay olmak üzere dört gruba ayrılmış olup prik testi sonuçları değerlendirilmiştir. 25-60 ay yaş grubundaki hastalarda inek sütü, yumurta akı, yumurta sarısı DPT duyarlılıkları diğer gruplara göre olarak daha düşük bulunmuştur.
- Ceviz DPT duyarlılığı ise 25-60 ay yaş grubundaki hastalarda 7-12 ay yaş grubundaki hastalara göre daha düşük bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).
- Buğday, soya, yer fıstığı ve badem DPT duyarlılıkları ise yaş gruplarına göre değişmemektedir.

## 7. ÖZET

Bu çalışma atopik dermatit tanısı alan 0-18 yaş arası çocukların başvuru anı ve izlem sırasındaki klinik ve laboratuvar bulgularını değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Çalışmada Ekim 2016-Ekim 2020 tarihlerinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Alerji İmmünoloji Polikliniğine başvuran atopik dermatit tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Veriler IBM SPSS 24 (IBM, Armonk, NY, ABD) programına kaydedilerek istatistiksel değerlendirilme yapıldı ve  $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmaya 203'u kız (%46,8), 231'ü (%53,2) erkek olmak üzere toplam 432 hasta dahil edildi. Yapılan analizlere göre hastaların %45,6'sı çok erken başlangıçlı ( $\leq 2$  yaş), %28,1'i erken başlangıçlı (3-5 yaş), %21,9'u çocukluk çağı (6-13 yaş) ve %4,4'ü ergenlik çağı (14-18 yaş) grubunda yer almaktaydı. Toplam 171 hastada (%39,7) komorbid atopik hastalık öyküsü bulunmaktadır. Soy geçmiş özellikleri incelendiğinde 123 hastanın (%37,7) ailesinde herhangi bir bireyde alerjik hastalık öyküsü bulunmaktadır. 6 yaş ve altındaki hastalarda kızarıklık (%79,1) şikayeti daha çok görülürken, 6 yaşın üzerindeki hastalarda kuruluk (%79,6), kaşıntı (%63,3) ve likenifikasyon (%22,4) anlamlı olarak daha fazla görülmektedir ( $p<0,001$ ). Deri prick testi sonuçlarına göre 25-60 ay yaş grubundaki hastalarda inek sütü, yumurta akı ve yumurta sarısı duyarlılığı diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Çalışmamızın sonuçları gerek ülkemizde gerek diğer ülkelerde yapılan çalışmaların sonuçlarına benzer şekildedir.

**Anahtar Kelime:** atopik dermatit, çocuk, deri prick testi

## 8. ABSTRACT

This study aimed to evaluate the clinical and laboratory findings of children aged 0-18 years who were diagnosed with atopic dermatitis at the time of admission and during follow-up.

In the study, the files of patients diagnosed with atopic dermatitis who applied to the Pediatric Allergy Immunology Outpatient Clinic of Akdeniz University Medical Faculty Hospital between October 2016 and October 2020 were evaluated retrospectively. The data were recorded in the IBM SPSS 24 (IBM, Armonk, NY, USA) program and statistical evaluation was made and  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

A total of 432 patients, 203 (46.8%) female and 231 (53.2%) male, were included in the study. According to the analyzes performed, 45.6% of the patients were very early-onset ( $\leq 2$  year olds), 28.1% were early-onset (3-5 year olds), 21.9% were childhood (6-13 year olds), and 4.4 of them were in the adolescence (14-18 year olds) group. A total of 171 patients (39.7%) had a history of comorbid atopic disease. When the family history was examined, 123 patients (37.7%) had a family history of allergic disease in any individual. While the complaint of erythema (79.1%) is more common in patients aged 6 years and younger, dry skin (79.6%), itching (63.3%) and lichenification (22.4%) are significantly more common in patients over 6 years of age ( $p < 0.001$ ). According to the skin prick test results, the sensitivity of cow's milk, egg white and egg yolk was found to be significantly lower in patients aged 25-60 months compared to the other groups ( $p < 0.05$ ).

The results of our study are similar to the results of studies conducted both in our country and in other countries.

**Key Words:** atopic dermatitis, child, skin prick test,

## 9. KAYNAKLAR

1. Levy RM, Gelfand JM, Yan AC. The epidemiology of atopic dermatitis. *Clinics in dermatology*. 2003;21(2):109-15.
2. Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1999;103(1 Pt 1):125-38.
3. Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR. Is eczema really on the increase worldwide? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;121(4):947-54.e15.
4. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Annals of nutrition & metabolism*. 2015;66 Suppl 1:8-16.
5. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003;112(2):252-62.
6. Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2015;35(1):161-83.
7. Bieber T, Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis: New developments. *Current allergy and asthma reports*. 2009;9(4):291-4.
8. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, Baumann U, Constien A, Tetau D, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2004;34(5):817-24.
9. Breuer K, Wulf A, Constien A, Tetau D, Kapp A, Werfel T. Birch pollen-related food as a provocation factor of allergic symptoms in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy*. 2004;59(9):988-94.
10. Reekers R, Busche M, Wittmann M, Kapp A, Werfel T. Birch pollen-related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1999;104(2 Pt 1):466-72.

11. Merk HF, Erdmann S. Allergy, Skin and Environment. *Zentralblatt für Hygiene und Umweltmedizin*. 1999;202(2):85-100.
12. Brunner PM, Leung DYM, Guttman-Yassky E. Immunologic, microbial, and epithelial interactions in atopic dermatitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2018;120(1):34-41.
13. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergologia et immunopathologia*. 2013;41(2):73-85.
14. DaVeiga SP. Epidemiology of atopic dermatitis: a review. *Allergy and asthma proceedings*. 2012;33(3):227-34.
15. Civelek E, Sahiner UM, Yüksel H, Boz AB, Orhan F, Uner A, et al. Prevalence, burden, and risk factors of atopic eczema in schoolchildren aged 10-11 years: a national multicenter study. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2011;21(4):270-7.
16. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy and asthma proceedings*. 2019;40(2):84-92.
17. Margolis DJ, Gupta J, Apter AJ, Ganguly T, Hoffstad O, Papadopoulos M, et al. Filaggrin-2 variation is associated with more persistent atopic dermatitis in African American subjects. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133(3):784-9.
18. Liang Y, Chang C, Lu Q. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis—Filaggrin and Other Polymorphisms. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2016;51(3):315-28.
19. Kaufman BP, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups-Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment. 2018;27(4):340-57.
20. Hachem JP, Wagberg F, Schmuth M, Crumrine D, Lissens W, Jayakumar A, et al. Serine protease activity and residual LEKTI expression determine phenotype in Netherton syndrome. *The Journal of investigative dermatology*. 2006;126(7):1609-21.

21. Kusunoki T, Okafuji I, Yoshioka T, Saito M, Nishikomori R, Heike T, et al. SPINK5 polymorphism is associated with disease severity and food allergy in children with atopic dermatitis. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(3):636.
22. Novak N, Leung DY. Role of barrier dysfunction and immune response in atopic dermatitis. *Pediatric allergy: Principles and practice*: Elsevier; 2010. p. 552-63.
23. Tsakok T, Woolf R. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. 2019;180(3):464-74.
24. Sherriff A, Golding J. Hygiene levels in a contemporary population cohort are associated with wheezing and atopic eczema in preschool infants. *Archives of disease in childhood*. 2002;87(1):26-9.
25. Silverberg JI, Hanifin J, Simpson EL. Climatic Factors Are Associated with Childhood Eczema Prevalence in the United States. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133(7):1752-9.
26. Kim BE, Leung DYM. Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(3):207-15.
27. Elias PM, Wakefield JS. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;134(4):781-91.e1.
28. Flohr C, England K, Radulovic S, McLean WHI, Campbell LE, Barker J, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *British Journal of Dermatology*. 2010;163(6):1333-6.
29. Kim BE, Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2008;126(3):332-7.
30. Quiroz FG, Fiore VF. Liquid-liquid phase separation drives skin barrier formation. 2020;367(6483).
31. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin



are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature genetics*.

2006;38(4):441-6.

32. Pellerin L, Henry J, Hsu CY, Balica S, Jean-Decoster C, Méchin MC, et al. Defects of filaggrin-like proteins in both lesional and nonlesional atopic skin. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;131(4):1094-102.

33. Yang G, Seok JK, Kang HC, Cho Y-Y, Lee HS, Lee JY. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2867.

34. Park LS, Martin U, Garka K, Gliniak B, Di Santo JP, Muller W, et al. Cloning of the murine thymic stromal lymphopoietin (TSLP) receptor: Formation of a functional heteromeric complex requires interleukin 7 receptor. *The Journal of experimental medicine*. 2000;192(5):659-70.

35. Leung DYM, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;44(1, Supplement):S1-S12.

36. Carlier TDB, Badloe FMS, Ring J, Gutermuth J, Krohn IK. Autoreactive T cells and their role in atopic dermatitis. *Journal of Autoimmunity*. 2021;120:102634.

37. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *Journal of dermatological science*. 2013;70(1):3-11.

38. Ertam İ, Su Ö, Alper S, Sarıcaoğlu H, Karadağ AS, Odyakmaz Demirsoy E, et al. The Turkish guideline for the diagnosis and management of atopic dermatitis-2018. *TURKDERM*. 2018;52(1):6-23.

39. Noda S, Krueger JG, Guttman-Yassky E. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135(2):324-36.

40. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;117(2):411-7.

41. Murota H, Izumi M, Abd El-Latif MI, Nishioka M, Terao M, Tani M, et al. Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, mimicking warmth-

- provoked pruritus in atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;130(3):671-82.e4.
42. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. 2021;22(8).
  43. Raap U, Wichmann K, Bruder M, Ständer S, Wedi B, Kapp A, et al. Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122(2):421-3.
  44. Cho SH, Strickland I, Tomkinson A, Fehringer AP, Gelfand EW, Leung DY. Preferential binding of *Staphylococcus aureus* to skin sites of Th2-mediated inflammation in a murine model. *The Journal of investigative dermatology*. 2001;116(5):658-63.
  45. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY. The infectious complications of atopic dermatitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2021;126(1):3-12.
  46. Faergemann J. Atopic Dermatitis and Fungi. *Clinical Microbiology Reviews*. 2002;15(4):545-63.
  47. Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL, Eichenfield LF. Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2012;31(3 Suppl):S18-22.
  48. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *The American journal of managed care*. 2017;23(8 Suppl):S115-s23.
  49. Katayama I, Aihara M, Ohya Y, Saeki H, Shimojo N, Shoji S, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2017;66(2):230-47.
  50. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017;139(4s):S58-s64.
  51. Baron SE, Cohen SN, Archer CB. Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema. *Clinical and experimental dermatology*. 2012;37 Suppl 1:7-12.

52. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *The Journal of clinical investigation*. 2004;113(5):651-7.
53. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(2):338-51.
54. Hanifin JMaR, G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1980;92(suppl.), 44-7.
55. Aksu K, Arga M, Asilsoy S, Avcıl S, Çetinkaya F, Civelek E. Atopik Dermatit Tanı ve Tedavisine Yaklaşım: Ulusal Rehber 2018. *Asthma Allergy Immunol*. 2018;16(2):1-95.
56. Gu H, Chen XS, Chen K, Yan Y, Jing H, Chen XQ, et al. Evaluation of diagnostic criteria for atopic dermatitis: validity of the criteria of Williams et al. in a hospital-based setting. *The British journal of dermatology*. 2001;145(3):428-33.
57. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*. 1994;131(3):383-96.
58. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis\* \*A list of participants in the Consensus Conference on Pediatric Atopic Dermatitis may be found at the end of this article. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;49(6):1088-95.
59. Krol A, Krafchik B. The differential diagnosis of atopic dermatitis in childhood. *Dermatologic therapy*. 2006;19(2):73-82.
60. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1993;186(1):23-31.
61. Oranje AP, Stalder JF, Taïeb A, Tasset C, de Longueville M. Scoring of atopic dermatitis by SCORAD using a training atlas by investigators from different disciplines. ETAC Study Group. *Early Treatment of the Atopic Child*.

Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 1997;8(1):28-34.

62. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Experimental dermatology*. 2001;10(1):11-8.

63. Wolkerstorfer A, de Waard van der Spek FB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Oranje AP. Scoring the severity of atopic dermatitis: three item severity score as a rough system for daily practice and as a pre-screening tool for studies. *Acta dermato-venereologica*. 1999;79(5):356-9.

64. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. Reliability testing of the Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis severity score. *The British journal of dermatology*. 2002;146(6):1057-60.

65. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Archives of dermatology*. 2004;140(12):1513-9.

66. Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PloS one*. 2011;6(4):e17520.

67. Kapp A. The role of eosinophils in the pathogenesis of atopic dermatitis - eosinophil granule proteins as markers of disease activity. *Allergy*. 1993;48(1):1-5.

68. Thijs J, Krastev T, Weidinger S, Buckens CF, de Bruin-Weller M, Bruijnzeel-Koomen C, et al. Biomarkers for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2015;15(5):453-60.

69. Dai YS. Allergens in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;33(3):157-66.

70. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(6):1218-33.

71. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy*. 2006;61(12):1377-84.
72. Cartledge N, Chan S. Atopic Dermatitis and Food Allergy: A Paediatric Approach. *Current pediatric reviews*. 2018;14(3):171-9.
73. Walter A, Seegräber M, Wollenberg A. Food-Related Contact Dermatitis, Contact Urticaria, and Atopy Patch Test with Food. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(1):19-31.
74. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1999;104(3 Pt 2):S114-22.
75. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(6):1331-6.
76. Graham F, Eigenmann PA. Atopic dermatitis and its relation to food allergy. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2020;20(3):305-10.
77. Grillo M, Gassner L, Marshman G, Dunn S, Hudson P. Pediatric atopic eczema: the impact of an educational intervention. *Pediatric dermatology*. 2006;23(5):428-36.
78. Staab D, von Rueden U, Kehrt R, Erhart M, Wenninger K, Kamtsiuris P, et al. Evaluation of a parental training program for the management of childhood atopic dermatitis. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2002;13(2):84-90.
79. Eichenfield LF, Boguniewicz M, Simpson EL, Russell JJ, Block JK, Feldman SR, et al. Translating Atopic Dermatitis Management Guidelines Into Practice for Primary Care Providers. *Pediatrics*. 2015;136(3):554-65.
80. Salava A, Lauerma A. Role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Clinical and translational allergy*. 2014;4:33.
81. Oranje AP. Proactive Therapy and Emollient Therapy in Atopic Dermatitis. *Current Treatment Options in Allergy*. 2014;1(4):365-73.
82. Chiang C, Eichenfield LF. Quantitative Assessment of Combination Bathing and Moisturizing Regimens on Skin Hydration in Atopic Dermatitis. *Pediatric dermatology*. 2009;26(3):273-8.

83. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(1):116-32.
84. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, Aihara M, Kondo N, Saeki H, et al. Japanese Guideline for Atopic Dermatitis 2014. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2014;63(3):377-98.
85. Del Rosso J, Friedlander SF. Corticosteroids: options in the era of steroid-sparing therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;53(1 Suppl 1):S50-8.
86. Breuer K, Werfel T, Kapp A. Safety and efficacy of topical calcineurin inhibitors in the treatment of childhood atopic dermatitis. *American journal of clinical dermatology*. 2005;6(2):65-77.
87. Paller A, Eichenfield LF, Leung DYM, Stewart D, Appell M. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;44(1, Supplement):S47-S57.
88. Cardona ID, Cho SH, Leung DYM. Role of Bacterial Superantigens in Atopic Dermatitis. *American journal of clinical dermatology*. 2006;7(5):273-9.
89. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *The British journal of dermatology*. 2010;163(1):12-26.
90. Hung SH, Lin YT, Chu CY, Lee CC, Liang TC, Yang YH, et al. *Staphylococcus* colonization in atopic dermatitis treated with fluticasone or tacrolimus with or without antibiotics. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2007;98(1):51-6.
91. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy*. 2006;61(8):969-87.

92. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY. The infectious complications of atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2021;126(1):3-12.
93. Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *The British journal of dermatology*. 2010;162(3):661-8.
94. Nygaard U, Vestergaard C, Deleuran M. Systemic Treatment of Severe Atopic Dermatitis in Children and Adults. *Current Treatment Options in Allergy*. 2014;1(4):384-96.
95. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2012;26(8):1045-60.
96. Madan V, Griffiths CE. Systemic ciclosporin and tacrolimus in dermatology. *Dermatologic therapy*. 2007;20(4):239-50.
97. Murphy LA, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *The British journal of dermatology*. 2002;147(2):308-15.
98. Waxweiler WT, Agans R, Morrell DS. Systemic treatment of pediatric atopic dermatitis with azathioprine and mycophenolate mofetil. *Pediatric dermatology*. 2011;28(6):689-94.
99. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2016;30(5):729-47.
100. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taïeb A, Werfel T, Oranje A, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2010;24(3):317-28.

101. Ridolo E, Martignago I, Riario-Sforza GG, Incorvaia C. Allergen immunotherapy in atopic dermatitis. Expert review of clinical immunology. 2018;14(1):61-8.
102. Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeyer WB. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. Allergy and asthma proceedings. 2008;29(5):530-7.
103. Simon D, Hösli S, Kostylina G, Yawalkar N, Simon H-U. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2008;121(1):122-8.
104. Zhou S, Qi F, Gong Y, Zhang J, Zhu B. Biological Therapies for Atopic Dermatitis: A Systematic Review. Dermatology (Basel, Switzerland). 2021;237(4):542-52.
105. Ferrucci S, Casazza G. Clinical Response and Quality of Life in Patients with Severe Atopic Dermatitis Treated with Dupilumab: A Single-Center Real-Life Experience. 2020;9(3).
106. Puar N, Chovatiya R, Paller AS. New treatments in atopic dermatitis. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2021;126(1):21-31.
107. Krejci-Manwaring J, Tusa MG, Carroll C, Camacho F, Kaur M, Carr D, et al. Stealth monitoring of adherence to topical medication: adherence is very poor in children with atopic dermatitis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2007;56(2):211-6.
108. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. Journal of the American Academy of Dermatology. 1994;30(1):35-9.
109. Dotterud LK, Kvammen B, Bolle R, Falk ES. A survey of atopic diseases among school children in Sør-Varanger community. Possible effects of subarctic climate and industrial pollution from Russia. Acta dermato-venereologica. 1994;74(2):124-8.
110. Chidwick K, Busingye D, Pollack A, Osman R, Yoo J, Blogg S, et al. Prevalence, incidence and management of atopic dermatitis in Australian general practice using routinely collected data from MedicineInsight. Australasian Journal of Dermatology. 2020;61(3):e319-e27.



111. Özçeker D, Durak C, Kardelen AD, Güler N, Tamay Z. Çocuklarda Atopik Dermatit: Ne Kadar Atopik? *Asthma Allergy Immunology*. 2017;15(3):135-9.
112. Abuabara K, Hoffstad O, Troxel AB, Gelfand JM, McCulloch CE, Margolis DJ. Patterns and predictors of atopic dermatitis disease control past childhood: An observational cohort study. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018;141(2):778-80.e6.
113. Beken B, Çelik V, Özdemir PG, Necdet S, YAZICIOĞLU M. Atopik Dermatitte Besin Duyarlanması ve Besin Alerjisi. *Osmangazi Tıp Dergisi*.41(4):405-12.
114. Sehgal VN, Srivastava G, Aggarwal AK, Saxena D, Chatterjee K, Khurana A. Atopic dermatitis: A cross-sectional (Descriptive) study of 100 cases. *Indian journal of dermatology*. 2015;60(5):519.
115. Yu J-S, Lee C-J, Lee H-S, Kim J, Han Y, Ahn K, et al. Prevalence of atopic dermatitis in Korea: analysis by using national statistics. *Journal of Korean medical science*. 2012;27(6):681-5.
116. Aktas B, Canitez Y, Sapan N. The effect of age at the time of diagnosis in atopic dermatitis on development of additional allergic disease/Atopik dermatit tani yasinin ek alerjik hastalik gelismisi uzerine etkisi. *Turkish Pediatrics Archive*. 2011:308+.
117. Tamer E, Ilhan MN, Polat M, Lenk N, Alli N. Prevalence of skin diseases among pediatric patients in Turkey. *The Journal of dermatology*. 2008;35(7):413-8.
118. Barbarot S, Gras-Leguen C, Colas H, Garrot E, Darmaun D, Larroque B, et al. Lower risk of atopic dermatitis among infants born extremely preterm compared with higher gestational age. *British Journal of Dermatology*. 2013;169(6):1257-64.
119. Xu F, Yan S, Li F, Cai M, Chai W, Wu M, et al. Prevalence of childhood atopic dermatitis: an urban and rural community-based study in Shanghai, China. *PloS one*. 2012;7(5):e36174.
120. Yi O, Kwon H-J, Kim H, Ha M, Hong S-J, Hong Y-C, et al. Effect of environmental tobacco smoke on atopic dermatitis among children in Korea. *Environmental Research*. 2012;113:40-5.

121. Celiksoy MH, Topal E, Demir O. Age related risk factors associated with severity of atopic dermatitis in children. *Annals of Medical Research*. 2019;26(2):165-8.
122. Son HK, Kim DH, Lee H, Kim H, Chung K, Kim H-S. Family management of childhood atopic dermatitis. *Journal of Advanced Nursing*. 2018;74(6):1371-9.
123. Diepgen TL, Fartasch M. Recent epidemiological and genetic studies in atopic dermatitis. *Acta dermato-venereologica Supplementum*. 1992;176:13-8.
124. Carlsten C, Dimich-Ward H, Ferguson A, Watson W, Rousseau R, Dybuncio A, et al. Atopic dermatitis in a high-risk cohort: natural history, associated allergic outcomes, and risk factors. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2013;110(1):24-8.
125. Özçeker D, DuRAk C, Kardelen AD, GÜler N, Tamay Z. Çocuklarda Atopik Dermatit: Ne Kadar Atopik? *Asthma Allergy Immunology/Astim Allerji Immunoloji*. 2017;15(3).
126. VEZİR E, ÇAPANOĞLU M, MISIRLIOĞLU ED, GİNİŞ T, Ayşenur K, CİVELEK E, et al. Atopik Dermatitli Hastaların İki Yıllık İzlem Sonuçları. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2016;10(2):120-5.
127. Wananukul S, Chatproedprai S, Tempark T, Phuthongkam W, Chatchatee P. The natural course of childhood atopic dermatitis: a retrospective cohort study. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*. 2015;33(2):161-8.
128. Rottem M, Darawsha J, Zarfin J. Atopic dermatitis in infants and children in Israel: clinical presentation, allergies and outcome. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2004;6(4):209-12.
129. Aktaş B, Canitez Y, Sapan N. The effect of age at the time of diagnosis in atopic dermatitis on development of additional allergic disease. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2011;46(4):308-12.
130. Böhme M, Wickman M, Lennart Nordvall S, Svartengren M, Wahlgren C. Family history and risk of atopic dermatitis in children up to 4 years. *Clinical & Experimental Allergy*. 2003;33(9):1226-31.

131. Dold S, Wjst M, Von Mutius E, Reitmeir P, Stiepel E. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Archives of disease in childhood*. 1992;67(8):1018-22.
132. Kim KH, Park KC. Clinical characteristics of adult atopic dermatitis. *Annals of Dermatology*. 1998;10(4):229-32.
133. Yew YW, Thyssen JP, Silverberg JI. A systematic review and meta-analysis of the regional and age-related differences in atopic dermatitis clinical characteristics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(2):390-401.
134. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;2(2):Cd012119.
135. Saeedeh F, Nasrin B, Armita S, Azam Gholami S, Ali Reza F. Evaluation of the Frequency of Food Allergens by Skin Prick Test in Children with Atopic Dermatitis. *Iranian Journal of Dermatology*. 2010;13(2):33-6.
136. Knox S, Erwin E, Mosser-Goldfarb J, Scherzer R. Sensitization patterns among patients with atopic dermatitis evaluated in a large tertiary care pediatric center. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2017;118.
137. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis--a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy*. 2000;55(3):240-5.
138. Moghtaderi M, Farjadian S, Kashef S, Alyasin S, Afrasiabi M, Orooj M. Specific IgE to common food allergens in children with atopic dermatitis. *Iranian journal of immunology : IJI*. 2012;9(1):32-8.
139. Çelik İK, Civelek E, Büyüktiryaki B, Alaboyun ES, Giniş T, Misirlioğlu ED, et al. Food Sensitization Patterns of Infants with Food-Triggered Atopic Dermatitis. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2020;14(5):396-401.