

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ATOPIK DERMATİT TANILI HASTALARDA KLİNİK VE
LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. BETÜL ÖKSEL

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2021

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ÖZKAN KARAMAN

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ATOPIK DERMATİT TANILI HASTALARDA KLİNİK VE
LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. BETÜL ÖKSEL

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2021

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ÖZKAN KARAMAN

TEŞEKKÜR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre boyunca desteklerinden dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Özkan Karaman'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimini esirgemeyen, her sorunumuzda yanımızda olan değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Murat Duman'a,

Tez çalışmam sırasında desteklerinden dolayı Çocuk Alerji Bilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Özge Atay'a,

İlminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarıma,

Tez çalışmamın istatistiksel analiz kısmında yardımlarını esirgemeyen Biyoistatistik Bilim Dalı'ndan Dr. Asım Leblebici'ye,

Zorlu asistanlık sürecini beraber geçirdiğim, büyük bir özveriyle ve titizlikle çalışan doktor arkadaşlarıma, eğitimime katkıda bulunan, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm uzmanlarıma ve değerli hastane çalışanlarına,

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden son gününe tüm mutluluklarımı ve üzüntülerimi paylaştığım, her daim yanımda olan en büyük desteğim ve şansım sevgili eşim Uzm. Dr. Ali Öksel'e,

Asistanlık sürecimin sonlarında hayatımıza güzel enerjisi ve sevgisi ile gelen, her zaman minik yüreği ile destek olan canım kızım Gökçe'ye,

Bugünlere gelmemde ve bu başarılarla ulaşmamda en büyük katkısı olan hayatımda tanıdığım en güçlü kadın sevgili anneme, canım kardeşim Buse'ye ve yanımda olmasa da benimle her zaman gurur duyduğunu bildiğim babama sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Tarihçe	6
2.2. Epidemiyoloji	9
2.3. Etiyoloji ve Patogenez	10
2.3.1. Epidermal bariyer	10
2.3.2. Genetik Faktörler	12
2.3.3. İmmunolojik Mekanizmalar	15
2.4. Klinik bulgular	18
2.5. Atopik Dermatit Tanısı	19
2.5.1. Öykü	20
2.5.2. Fizik Bakı	20
2.5.3. Tanısal Testler	21
2.5.4. Atopik Dermatitin Ağırlığının Değerlendirilmesi	23
2.6. Ayırıcı Tanı	25
2.7. Atopik Dermatitin Klinik Seyri ve Komplikasyonlar	27
2.7.1. Deride S.aureus Kolonizasyonu	27
2.7.2. İnvazif S.aureus enfeksiyonu	28
2.7.3. Dermatitis Herpetiformis (Egzema herpeticum)	28
2.7.4. Eritroderma	29
2.7.5. Egzema vaccinatum	29
2.7.6. Malassezia sympodialis enfeksiyonları	30
2.7.7. Molloscum contagiosum	30
2.7.8. Oküler problemler	30
2.7.9. Psikolojik Problemler	30
2.8. Tedavi	31
2.8.1. Hasta ve yakınlarının eğitimi	31
2.8.2. Nemlendirici ve banyo	32

2.8.3. Topikal antienflamatuar tedavi	33
2.8.4. Islak sargı uygulaması	37
2.8.5. Topikal antimikrobiyal tedavi ve antiseptikler	37
2.8.6. Sistemik Tedavi	38
2.8.7 Antihistaminik Tedavi	38
2.8.8. Fototerapi	39
2.8.9. İmmunomodölatör Tedavi	39
2.8.10. Biyolojik Ajanlar	41
2.8.11. İmmunoterapi	42
2.8.12. Alternatif Tedaviler	43
3. MATERYAL ve METOD	44
3.1. Çalışma Grubu	44
3.2. Total IgE düzey ölçümü	45
3.3. Eozinofil sayı ölçümü	45
3.4. Spesifik IgE ölçümü	45
3.5. Deri Prik Test ve Yama Testinin Uygulanması	45
3.6. İmmunglobulinlerin Ölçülmesi	46
3.7. İstatistiksel Değerlendirme	46
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇLAR	72
7. KAYNAKLAR	74

TABLÖLAR LİSTESİ

- Tablo 1.** Hanifin ve Rajka kriterleri
- Tablo 2.** Uyarlanmış Hanifin ve Rajka kriterleri
- Tablo 3.** Atopik dermatit ayırıcı tanısı
- Tablo 4.** Kortikosteroidlerin etki potensine göre sınıflandırılması
- Tablo 5.** Olguların cinsiyete göre dağılımı
- Tablo 6.** Atopik dermatitli hastaların demografik verileri
- Tablo 7.** Atopik dermatitli hastaların başvuru yakınmalarına göre dağılımı
- Tablo 8.** Atopik dermatitli hastalarda cilt bulgularına eşlik eden diğer sistem semptomları
- Tablo 9.** Atopik dermatitli hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulguları
- Tablo 10.** Serum immünglobulin değerlerinin dağılımı
- Tablo 11.** Başvuru yaşına göre serum total IgE düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo 12.** Atopik dermatitli hastalarda başvuru yaşlarına göre deri prik testi sonuçları
- Tablo 13.** Atopik dermatitli hastalarda DPT'ye göre gıda duyarlılığı saptanan olguların dağılımı
- Tablo 14.** Deri prik testi sonuçlarına göre hastaların değerlendirilmesi
- Tablo 15.** Gıda spesifik IgE ve deri prik testi ile serum total IgE düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo 16.** Gıda spesifik IgE değerlerinin başvuru yaşı ile karşılaştırılması
- Tablo 17.** Gıda spesifik IgE ile AD cilt bulgularına eşlik eden sistem semptomlarının karşılaştırılması
- Tablo 18.** AD'li hastalarda yama test sonuçları ile eşlik eden sistem semptomlarının karşılaştırılması
- Tablo 19.** Hastaların cinsiyete göre tolerasyon geliştirme durumları
- Tablo 20.** Tolerasyon yaşı ile cinsiyet, doğum şekli ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

ŞEKİLLER LİSTESİ

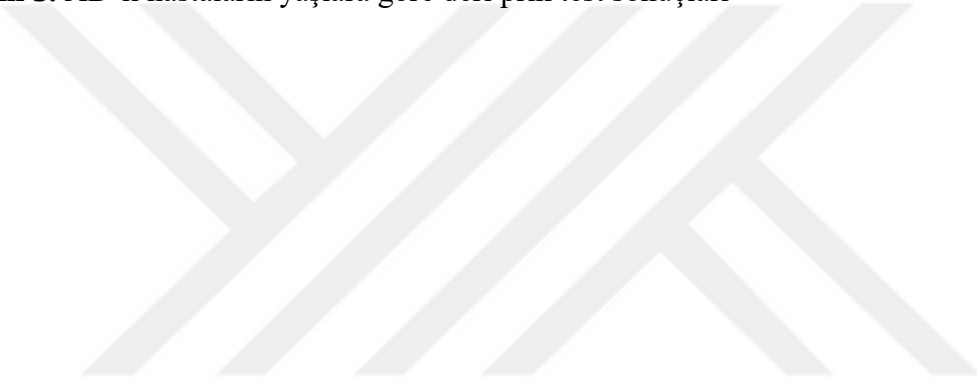
Şekil 1. Doğal İmmun Yanıt

Şekil 2. SCORAD İndeksi

Şekil 3. AD Tedavisi

Şekil 4. Ailede alerjik hastalık öyküsü

Şekil 5. AD'li hastaların yaşlara göre deri prik test sonuçları



KISALTMALAR LİSTESİ

AD :	Atopik Dermatit
AKD:	Alerjik Kontakt Dermatit
AMPs:	Antimikrobiyal peptitler
APT:	Atopy Patch Test (Yama Test)
AZA:	Azatiyoprin
Cs :	Siklosporin
CyA :	Siklosporin-A
DEHB:	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
DNF :	Doğal Nemlendirme Faktörleri (Natural Moisturizing Factors)
DPT :	Deri Prick Testi
EASI :	Egzema Alanı ve Ağırılık İndeksi (Eczema Area and Severity Index)
EH:	Egzema Herpetikum
FLG :	Filagrin Gen
Ig A :	Immunglobulin A
Ig E :	Immunglobulin E
Ig G :	Immunglobulin G
Ig M :	Immunglobulin M
IL :	İnterlökin
ISAAC :	Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerjik Hastalıklar Çalışması (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood)
LEKTI :	Lenfoepitelyal Kazal Tip İlişkili İnhibitör
LH :	Langerhans Hücresi
MTX :	Metotreksat
PCR:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
POEM:	Patient-Oriented Dermatit Measure
SK :	Stratum Korneum
SCIT :	Subkutan İmmunoterapi
SCCE :	Stratum Korneum Kemotriptik Enzim
SCORAD :	Atopik Dermatit Ağırılık ölçeği (SCORing Atopic Dermatitis)
SLIT :	Sublingual İmmunoterapi
SPINK5 :	Serin Peptidaz İnhibitörü Kazal Tip 5
TARC :	Timus ve Aktivasyon Düzenleme Kemokini (Thymus And Activation-Regulated Chemokine)
Th2 :	T Helper 2
TIS :	Üç Madde Ağırılık Ölçeği (Three Item Severity)
TESK :	Transepidermal Sıvı Kaybı
TKİ :	Topikal Kalsinörin İnhibitörleri
TKS :	Topikal Kortikosteroidler
TLR:	Toll like reseptör
TSLP :	Timik Stromal Lenfopoetin
UV :	Ultraviyole

ÖZET

Atopik Dermatit Tanılı Hastalarda Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Amaç: Atopik dermatit kronik, kaşıntılı inflamatuvar cilt hastalığıdır. Çocukluk döneminde %10-20 oranında görülmektedir. Çocuklarda besin alerjisi prevalansı çeşitli çalışmalarda %33-63 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda kliniğimize başvuran atopik dermatit tanılı çocukların demografik ve klinik özelliklerini ortaya koymak, başvuru yakınmaları, eşlik eden ek semptomlarını belirlemek ve laboratuvar parametreleri, deri prik testi, yama testi sonuçları ile besin duyarlılıklarını incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çocuk Alerji Polikliniği'ne Ocak 2016- Ocak 2019 yılları arasında başvuran, Hanifin-Rajka kriterlerine göre atopik dermatit tanısı alan 564 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar verileri (serum eozinofil, serum total IgE, IgA, IgG, IgM düzeyleri, deri prik test, yama test) retrospektif olarak incelenmiştir. Deri prik testine göre alerjen duyarlılığı olan ve olmayan hastalar gruplandırıldı. İstatistiksel analizler için SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) Windows 22.0 programı kullanıldı.

Bulgular: Atopik dermatit tanısı ile çalışmaya aldığımız 564 hastanın 343 (%60,8)'ü erkekti. Hastaların 329 (%58,3)'u ilk 12 ayda atopik dermatit tanısı almıştı. Ortalama başvuru yaşı 15.34 ± 13.33 aydı. En çok görülen yakınma döküntü (%56), ikinci sıklıkta döküntü ve kaşıntı (%24,2) birlikte saptandı. Cilt bulgularına en sık %20,2 oranında solunum sistemine ait semptomların eşlik ettiğini bulduk. Hastaların %58,7'sinde ailede alerjik hastalık öyküsü vardı. Hastaların deri prik testine göre en az bir alerjene karşı duyarlı olması 138 (%35,1) hastada saptandı. En sık duyarlılık besinlerde saptanmış olup 1.sırada yumurta (%21,3), 2.sırada süt (%12,2) duyarlılığı birlikte saptandı. Serum total IgE ve eozinofil düzeyi, deri prik testi pozitif olanlarda daha yüksek bulundu ($p<0.001$). İlk 1 yaşta başvuran hastaların deri prik testi sonucuna göre gıda alerjen duyarlılığı inhalen duyarlılığına göre daha fazlaydı ($p<0.001$). Deri prik test pozitif olan 134 hastanın 82 (%61,2)'sinde eozinofil yüksekliği vardı. İmmünglobulin A, G ve M düzeyi ilk 1 yaşta ilerleyen yaşlara göre daha düşük saptanmasına karşın bu durumun besin

duyarlılığı ile ilişkisi saptanmamıştır. ($p>0.05$). 123 hastamızın %67,4'ünde izlemde tolerasyon gelişti. Erkeklerle göre kadınlarda 4,3 kat oranda daha fazla tolerasyon geliştiği bulundu (OR 4,33, %95 CI, 1:58-11.86, $p=0.004$).

Sonuç: Atopik dermatit prevalansı son yıllarda giderek artması ve kronik bir hastalık olması nedeniyle çocukluk çağında önemli bir morbidite sebebidir. Çalışmamızda deri prik testine göre ilk 1 yaşta besin duyarlılığı inhalen duyarlılığa göre daha yüksek bulunmuştur. Besin duyarlılığı olan hastalarda serum eozinofil yüksekliği anlamlıdır ve bir belirteç olarak kullanılabilir. Klinikte besin alerjisinden şüphe edilen, deri testi ve alerjen spesifik IgE düzeyi negatif gelen hastalarda yama testi tanı için bir seçenek olabilir. Çalışmamız sonuçları gerek ülkemizde gerek diğer ülkelerde yapılan çalışmaların sonuçlarına benzer şekildedir. Hastalığın tanınması, hastaların doğru yönlendirilmesi ve erken uygun tedavi hastalığın prognozunda önemli etkiye sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Atopik dermatit, besin alerjisi, deri testi, yama testi, IgE

ABSTRACT

Evaluation of Clinical and Laboratory Findings in Patients with Atopic Dermatitis

Objective: Atopic dermatitis is a chronic, itchy inflammatory skin disease. It is seen at a rate of 10-20% in childhood. The prevalence of food allergy in children has been reported as 33-63% in various studies. In our study, it was aimed to reveal the demographic and clinical characteristics of children with atopic dermatitis who applied to our clinic, to determine their complaints at presentation, accompanying additional symptoms, and to examine laboratory parameters, skin prick test, patch test results and food sensitivities

Material and Method: 564 patients who applied to the Pediatric Allergy Outpatient Clinic between January 2016 and January 2019 and were diagnosed with atopic dermatitis according to the Hanifin-Rajka criteria were included in the study. The demographic and clinical characteristics of the patients and their laboratory data (serum eosinophils, serum total IgE, IgA, IgG, IgM levels, skin prick test, patch test) were retrospectively analyzed. Patients with and without allergen sensitivity were grouped according to the skin prick test. SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 22.0 program was used for statistical analysis.

Results: Of the 564 patients included in the study with the diagnosis of atopic dermatitis, 343 (60.8%) were male. 329 (58.3%) of the patients were diagnosed with atopic dermatitis in the first 12 months. The mean age at presentation was 15.34 ± 13.33 months. The most common complaint was rash (56%), the second most common was rash and itching (24.2%). We found that respiratory system symptoms were most frequently accompanied by skin findings at a rate of 20.2%. There was a family history of allergic disease in 58.7% of the patients. Sensitivity to at least one allergen according to the skin prick test was detected in 138 (35.1%) patients. The most common sensitivity was found in foods, with egg (21.3%) in the first place and milk (12.2%) in the second place. Serum total IgE and eosinophil levels were higher in patients with positive skin prick test ($p < 0.001$). According to the skin prick test result of the patients who applied at the first 1 year of age, food allergen sensitivity was higher than inhalant sensitivity ($p < 0.001$).

Eosinophils were elevated in 82 (61.2%) of 134 patients with positive skin prick test. Although immunoglobulin A, G and M levels were found to be lower in the first 1 year of age compared to advancing ages, this situation was not associated with food sensitivity ($p>0.05$). Tolerance developed in 67.4% of our 123 patients. It was found that tolerance developed 4.3 times more in women than in men (OR 4.33, 95% CI, 1.58-11.86, $p=0.004$).

Conclusion: Atopic dermatitis is an important cause of morbidity in childhood due to its increasing prevalence in recent years and being a chronic disease. In our study, food sensitivity was found to be higher than inhaled sensitivity in the first 1 year according to the skin prick test. In patients with food sensitivity, serum eosinophil elevation is significant and can be used as a marker. Patch testing may be an option for diagnosis in patients with clinically suspected food allergy and negative skin test and allergen-specific IgE levels. The results of our study are similar to the results of studies conducted both in our country and in other countries. Recognition of the disease, correct orientation of patients and early appropriate treatment have an important effect on the prognosis of the disease.

Keywords: Atopic dermatitis, food allergy, skin test, patch test, IgE

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Atopik dermatit, yoğun kaşıntı ve tekrarlayan egzamatöz lezyonlarla karakterize kronik inflamatuvar deri hastalığıdır [1]. Hastalık önemli bir morbidite sebebi olup yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Atopik dermatit, atopik marşın ilk basamağı olup ilerde astım ve alerjik rinit gelişimine neden olabilmektedir [2]. Patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ancak cilt bariyerindeki defektler, immün sistem bozuklukları, çevresel ve enfeksiyöz ajanlar arasındaki etkileşim hastalık ile ilişkili bulunmuştur [3]. AD'nin çocuklardaki tahmini prevalansı %15 ile %20'dir [4]. Hastaların çoğunda, deri prik testi ve serum spesifik IgE seviyelerinin ölçümlerinde gıdalara ve/veya aeroalerjenlere karışı spesifik IgE antikorları saptanır. AD'de, atopik yürüyüş olarak adlandırılan alerjik duyarlanma sürecinin erken çocukluk döneminde besin alerjisi şeklinde ortaya çıktığı düşünülmektedir [5]. Tanısı için spesifik testler yoktur; hastanın öyküsü ve klinik özellikleri dikkate alınmaktadır. Hanifin ve Rajka kriterleri 1980 yılından beri tanıda yaygın olarak kullanılmaktadır [6]. Klinik çalışmalarda orta ve ciddi AD'li çocukların yaklaşık %35'inde gıda alerjileri olduğu bulunmuştur[7]. Klinik bulgular yaşa göre değişmektedir. İnfantlarda saçlı deri, yüz, boyun, gövde, ekstremitelerin ekstansör yüzlerini etkiler. Çocuklarda ekstremita fleksör yüzlerini, el ve ayak bileklerini etkiler. Atopik dermatitin diğer cilt hastalıkları ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (seboreik dermatit, kontakt dermatit, sedef hastalığı, uyuz gibi). Ailede atopi öyküsü ve lezyonların dağılım yeri tanıda yardımcıdır. Tedavide epidermisin bariyer fonksiyonunu güçlendirmek için nemlendiriciler önerilmektedir. Akut ataklarda ve uzun süreli remisyonun sağlanmasında ilk tercih edilecek ajanlar topikal kortikosteroidlerdir [8].

Araştırmamızın amacı polikliniğimizde atopik dermatit tanısı alan, takip ve tedavi edilen hastaların demografik ve klinik özelliklerini ortaya koymak, başvuru yakınmaları, eşlik eden ek semptomlarını belirlemek ve laboratuvar parametreleri, deri prik testi, yama testi sonuçları ile besin duyarlılıklarını incelemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

Kaşıntılı cilt lezyonları ilk kez Romalı tarihçi Suetonius tarafından tanımlanmıştır. On iki Sezar kitabında imparator Augustus'ta deri kaşıntısı olduğunu ve bu durumun mevsimsel değişikliklere bağlı olabileceğini belirtmiştir. Amida ise ilk egzama kelimesini kullanan kişidir. 1860 yılında von Hebra, atopik dermatite çok benzeyen bir bozukluk olarak 'von Hebra prurigo' tanımını raporlamıştır. Bu raporda; başlangıçta ürtiker ile ortaya çıkıp gövde, kol ve bacaklarda kaşıntılı papüllerle seyreden bebek ve küçük çocuklarda görülen kronik bir hastalık olarak tanımlamıştır. Ernest Besnier (1831-1909), kaşıntılı deri lezyonu olan bireylerin kalıtsal bir eğilime sahip olduğunu vurgulamıştır ve solunum semptomlarının eşlik edebileceğini belirterek astımla ilişkisini ortaya koymuştur [9]. Coka ve Cooke, 1923'te Yunanca tuhaf, acayip anlamına gelen atopos sözcüğünden atopi tanımını türetmişlerdir [10]. 1933'te Fred Wise ve Marion Sulzberger atopik dermatit (AD) terimini ilk olarak kullanmıştır ve bu tanımlama yüz ve fleksör bölgelerde bulunan, ailesinde atopik hastalık öyküsü olan hastaları kapsamıştır [11]. 1967'de Gunnar Johansson ve Hans Bennich immunglobulin E (IgE)' yi keşfetmiştir ve serum seviyelerinin alerjik astımla ilişkisini belirlemiştir [12].

1980'de Jon Hanifin ve Georg Rajka atopik dermatit için yaygın olarak kullanılan ilk tanı kriterlerini önermişlerdir [9](Tablo 1). 1997'de Williams ve arkadaşları tarafından klinik çalışmalarda kullanılmak amacıyla AD için İngiltere Çalışma Grubu tanı kriterleri, Hanifin ve Rajka kriterleri basitleştirilerek oluşturulmuştur. 2005 yılında bu kriterler Williams tarafından modifiye edilmiştir (Tablo 2). Klinik şiddeti belirlemede çeşitli skrolama sistemleri kullanılmıştır. European Task Force 1993 yılında çocuklarda onaylanmış bir skala olan Atopik Dermatitin Ağırlık Ölçeği'ni (SCORAD- Score in Atopic Dermatitis) tanımlamıştır [13]. Hanifin ve ark. çocuk ve erişkin hastalar için önerdiği Egzema Alanı ve Ağırlık İndeksi (EASI- Eczema Area and Severity Index) ikinci sıklıkta kullanılan skrolama sistemidir [14].

Tablo 1. Hanifin ve Rajka kriterleri

Majör Kriterler
- Kaşıntı - Tipik morfoloji ve dağılım - o Adölesan ve erişkinlerde fleksural alanların tutulumu - o Bebek ve küçük çocuklarda ekstansör bölümler ve yüz tutulumu - Kronik veya tekrarlayan dermatit - Kişisel veya ailesel atopi öyküsü
Minör Kriterler
- Deride kuruluk - İktiyozis, avuç içi çizgilerinde artış, keratosis pilaris - Tip-1 deri testlerinde reaktivite - Artmış serum total IgE - Erken başlangıç yaşı - Deri enfeksiyonlarına eğilim - Non-spesifik el ve ayak dermatitlerine eğilim - Meme başı egzeması - Keilitis - Yineleyen konjonktivit - Dennie-Morgan infraorbital kıvrımı - Keratokonus - Anterior subkapsüler katarakt - Orbital koyulaşma - Yüzde solukluk ya da eritem - Pitriyazis alba - Ön boyun kıvrımları - Terlemeye bağlı kaşıntı - Yün ve lipid çözücülere karşı intolerans

- Perifolliküler belirginleşme - Besin intoleransı - Çevresel ve emosyonel faktörlerden etkilenme - Beyaz dermografizm
Tanı için: 3 majör ve 3 minör kriter gerekmektedir.

Tablo 2. Uyarlanmış Hanifin ve Rajka kriterleri

Tanımlayıcı özellikler (mutlaka olmalı)
1. Kaşıntı 2. Ekzema (akut, subakut, kronik) - Tipik morfoloji ve yaşa özel dağılım şekli - o Süt çocuklarında ve çocuklarda yüz, boyun ve ekstansör yüz tutulumu - o Her yaş grubunda önceden veya aktif olarak fleksör bölge tutulumu - o Aksiller ve kasık bölgesinin tutulmaması - Kronik veya tekrarlayıcı seyir
Önemli özellikler (çoğu vakada görülen ve tanıyı destekler nitelikte)
1. Erken yaşta başlangıç 2. Atopi - Hastada ve/veya ailede atopi öyküsü - Yüksek IgE 3. Cilt kuruluğu
İlişkili özellikler (tanıyı destekler, ama non-spesifik)
1. Atipik vasküler yanıt (yüzde solukluk, beyaz dermografizm, gecikmiş kızarıklık yanıtı) 2. Keratozis pilaris, pitriyazis alba, avuç içinde aşırı çizgilenme, iktiyozis 3. Oküler/periorbital değişiklikler 4. Diğer bölgesel lezyonlar (perioral/periauriküler lezyonlar), 5. Likenifikasyon, kaşıntıya bağlı lezyonlar

2.2.Epidemiyoloji

AD çocuklardaki prevalansı %5 ile %20'dir [15]. Amerikan Birleşik Devletleri'nde prevelans yaklaşık % 11-15'tir [16]. Atopik dermatit son yıllarda artış göstermektedir. Kentsel alanlarda ve gelişmiş ülkelerde, özellikle batı toplumlarında daha sık görülmektedir. 1990-2010 yılları arasında gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalarda; Afrika, Doğu Asya, Batı Avrupa ve Kuzey Avrupa'nın bazı bölgelerinde atopik egzema insidansı ve prevelansında artış eğilimi olduğu görülmüştür [17]. Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerji Çalışma Grubu (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC) tarafından yürütülen epidemiyolojik araştırmada (ISAAC Faz I) prevelans aralığı ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Prevelans, 6-7 yaş grubunda, İran'da %2'den az, Japonya ve İsveç'te %16'dan fazla bulunmuştur. 13-14 yaş grubunda, Arnavutluk'ta %1'den az, Nijerya'da %17'den fazla saptanmıştır. En yüksek prevelans Avusturalya ve Kuzey Avrupa'da bildirilirken; en düşük prevelans Doğu ve Orta Avrupa ve Asya'da bildirilmiştir. Şiddetli atopik egzema olgularında da benzer paternler izlenmiştir [15]. ISAAC Faz I çalışması 5-10 yıl içinde aynı ülkelerde tekrarlandığında (ISAAC Faz III), prevelansta yıllık küçük oranlarda değişimler olmakla beraber prevelanstaki artış ve azalışların yaş grubuna ve bölgeye göre değiştiği tespit edilmiştir. Adölesan grubunda prevelansın, daha önce yüksek saptandığı İngiltere ve Yeni Zelanda gibi gelişmiş ülkelerin bazılarında azaldığı, ancak yüksek prevelansın saptandığı gelişmekte olan ülkelerdeki merkezlerde ise hala artmaya devam ettiği bulunmuştur. 6-7 yaş grubunda ise, birçok merkezde prevelansta artış görülmüştür. Ciddi egzama için her iki yaş grubunda da benzer oranlar görülmüştür [18]. Japonya'da yapılan bir çalışmada prevalans 5-6 yaş grubunda %24, 7-9 yaş grubunda %19, 10-12 yaş grubunda %15, 13-15 yaş grubunda %14, 16-18 yaş grubunda %11 bulunmuştur [19].

Ülkemizde Doğruel ve arkadaşlarının Adana'da yaptığı doğum kohort çalışmasında yaşamın ilk 1 yılındaki süt çocuklarında AD prevelansı %4,3 olarak bildirilmiştir [20]. Akçay ve arkadaşlarının İstanbul'da 13-14 yaşlarında adölesanlarda yaptıkları çalışmada ise doktor tanılı atopik dermatit prevelansı %2,8 saptanmıştır [21]. Civelek ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli

bir çalışmada, 10- 11 yaş arasındaki çocuklarda doktor tanılı atopik dermatit sıklığı %2,6 olarak bulunmuştur [22]. Denizli’de ilköğretim öğrencilerinde yapılan bir çalışmada atopik dermatit prevalansı %4,9 olarak bulunmuştur [23]. İzmir’de kentsel ve kırsal ilçelerden seçilen 12 ilköğretim okulunda yapılan bir çalışmada doktor tanılı egzama prevalansı %4,9 saptanmıştır [24].

2.3.Etyoloji ve Patogenez

Deri bariyer bozukluğu, doğal bağışıklık yanıtındaki defektler, anormal T helper 2 (Th 2) yanıtı, derinin mikrobiyal florasının değişmesi gibi birçok faktör atopik dermatit patogenezinde rol oynar. Cilt enflamasyonunun, deri bariyer disfonksiyonuyla veya immün disregülasyon ile başlatılıp başlatılamadığı tartışılmaktadır [25]. Epidermal bütünlük ve fonksiyonunda bozulma ile kutanöz inflamasyona neden olan immün sistemdeki bozukluklar birbiri ile yakından ilişkilidir ve patofizyolojinin ana unsurlarını oluşturmaktadır.

2.3.1. Epidermal bariyer

Epidermis, vücut ve çevre arasındaki ilk savunma hattıdır. Bu bariyer çevresel irritanlar, alerjenler ve mikroorganizmaların vücuda girişini ve aşırı su kaybını önler. Epidermis yüzeyden derine doğru; keratinize tabaka (stratum corneum), önleyici tabaka (stratum lucidum), granüler tabaka (stratum granulosum), spinöz tabaka (stratum spinosum) ve bazal hücre tabakası (stratum basale) olmak üzere 5 tabakadan oluşur. Stratum korneum (SK), metabolik aktif bir yapıdır ve alttaki deri tabakaları ile sürekli iletişim halindedir [26] [27]. Deri bariyer fonksiyonları SK’de yer alan korneositler, interselüler lipitler, doğal nemlendirici faktör (DNF) ve deskuamasyon ile sağlanmaktadır. Korneositler; seramitler, kolesterol ve serbest yağ asitleri ile zenginleştirilmiş çoklu katmanlı tabakalarla dolu hücre dışı bir matrikse gömülüdür [28]. AD’ de bariyer fonksiyonlarının bozulması; seramid seviyelerinde düşüş, profilagrin üretiminde ve DNF’de azalış, transepidermal sıvı kaybında (TESK) artış ve SK hidrasyonunda azalış ile

açıklanmaktadır. Michaelides ve ark., 1975 yılında SK'nın yapısını açıklayan tuğla harç modelini ortaya koymuştur. Bu modele göre; SK bir duvara benzetilecek olursa tuğlalar korneositleri, tuğlaları bir arada tutan harç ise interselüler lipitleri temsil etmektedir [29].

Epidermisin geçirgenliğini, cilt yüzeyindeki farklılaşmış keratinositler, filagrin (FLG), düzenleyici enzimler ve lipitler gibi yapısal gruplar arasındaki etkileşimler belirler. Filagrin eksikliği, bariyer disfonksiyonunda majör belirleyicidir [30]. Deri bariyerinin bozulmasına neden olabilecek diğer faktörler arasında stratum korneum proteaz ve antiproteaz aktivitesi, sıkı interselüler bağlantı anormallikleri, mikrobiyal kolonizasyon ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı arasındaki dengesizlik vardır [31]. Sıkı interselüler bağlantılar, stratum korneumun altındaki stratum granulosum tabakasının içine yerleşmiştir ve makromoleküllerin serbest difüzyonunu önlemek için hücreler arası boşluğu kapattığı düşünülmektedir [32]. Atopik dermatitli hastalarda, genetik olarak artmış transepidermal su kaybına neden olan bozulmuş cilt bariyer fonksiyonu vardır [33]. Bu anormallikler doğumda bulunabilir ve yaşamın ilk yılında atopik dermatit gelişimini öngörebilir [34]. Kronik tekrarlayan ciltteki kuruluk ile karakterize olan bu hastalıkta kuruluk temel olarak stratum korneumdaki bütünlük kaybından kaynaklanmaktadır ve bu durum transepidermal su kaybındaki artışın bir sonucudur. Atopik dermatitli hastalarda, yüksek seviyelerde transepidermal su kaybı olması hastalık ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir [35].

2.3.1.1 Filagrin

Filagrin, 1q21 epidermal farklılaşma kompleksi üzerinde FLG geni tarafından kodlanan ve keratinositlerin farklılaşmasını sağlayan bir proteindir. Cilt bariyeri oluşumunda ve epitelin farklılaşmasında 70'ten fazla genin kodladığı proteinler rol almaktadır [36]. Granül tabakanın hücreleri, cildin bariyer fonksiyonundan sorumlu olan korneositlerin oluşumu için gereken diğer protein bileşenlerini ve esas olarak profilagrinden oluşan yoğun sitoplazmik granülleri içerir. Profilagrin, sentezinin ardından fosforilasyona uğrayıp keratohyalin granüllerinde depolanır ve sonra defosforile olur. Bunun sonucunda keratin-filament toplatıcı özelliklere sahip filagrin monomerleri oluşur. Filagrin aynı zamanda keratohyalin granüllerinin yapısında yer alır ve keratinin epidermisin yüzeyinde çökmesini sağlayarak SK'nın oluşumuna katkıda bulunur. Su

tutan serbest aminoasitler ve onların pirolidon karboksilik asit ve transürokanik asit gibi türevleri filagrinin parçalanmasından kaynaklanan doğal nemlendirici faktörün ana bileşenleridir. DNF, su tutarak korneositlerin dolgun, nemli ve doğal yapısının korunmasını ve devamlı bir fiziksel bariyerin oluşumunu sağlamaktadır. Deri yüzeyinden su kaybı, derinin nem miktarını azaltarak korneositlerin yapılarının bozulmasına, küçülmesine ve deride parçalanmalara sebep olmaktadır. Bu durum deriyi zararlı maddelere karşı geçirgen ve korumasız kılmaktadır [37, 38].

2.3.1.2. Stratum korneumdaki diğer proteinler

Filagrine ek olarak diğer cilt bariyeri ile ilişkili proteinlerdeki defekt, atopik dermatite özgü cilt bulgularına neden olabilir. Bir çalışmada; atopik dermatit hastalarındaki protein profili açıklanmış olup filagrin-2, korneodesmosin, desmoglein-1, desmokollin-1, transglutaminaz-3 ve doğal nemlendirici faktörün ürettiği arginaz-1, caspase-14 ve gama glutamil siklotransferaz gibi enzimler lezyon bölgelerinde normal cilde göre daha düşük seviyelerde tespit edilmiştir [39].

2.3.1.3. Sıkı bağlantı (Tight junction-TJ) ilişkili proteinler

Epidermin granüler tabakasında yer alan sıkı bağlantıların fonksiyonundaki anormallikler atopik dermatitte gözlenen azalmış cilt bariyer fonksiyonuna katkıda bulunabilir. Sıkı bağlantılar suyun, iyonların ve çözünen maddelerin paraselüler yoldan geçişi için kapı görevi görür. TJ'ler claudin ailesinin proteinleri, JAM-A, okludin ve triselulin gibi transmembran proteinlerinden oluşur. Claudinler 4 transmembran proteini kapsayan ve sıkı bağlantı direncini ve geçirgenliğini belirleyen 24'ten fazla üye içermektedir. İn vitro deneylerde, claudinlerin; claudin 1 ve claudin 4 olarak bölündüğü, transepitelyal elektrik direncini arttırdığı ve bariyeri güçlendirdiği saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada atopik dermatitli bireylerde TJ proteinlerinden claudin-1'in üretiminde azalma saptanmıştır [40].

2.3.2. Genetik Faktörler

Atopik dermatitin gelişiminde ve ağırlığının belirlenmesinde birçok genetik faktörün etkili olduğu bilinmektedir. Tek yumurta ikizlerinin birinde AD varsa diğerinde %72-86

sıklığında AD görülürken, çift yumurta ikizlerinde bu oran %21-23'tür [41]. Çalışmalarda deri bariyer anormallikleri ile ilişkili lokuslar tanımlanmıştır. 1q21 kromozomundaki epidermal farklılaşma kompleksi üzerinde epidermal bariyer proteinini kodlayan FLG geni bulunmaktadır [42].

2.3.2.1. FLG mutasyon

Filagrin geninde meydana gelen mutasyon ile cildin stratum granülozum tabakasında profilagrin sentezi bozulur. Profilagrin, sağlıklı kişilerde stratum granülozum tabakasında yapıldıktan sonra parçalara bölünür ve FLG haline gelerek stratum korneum tabakasında bulunan ölü yassılaştırmış hücrelerde depolanır. Filagrin esas olarak, stratum korneum tabakasında keratin iplikçiklerinin yapımını ve lameller cisimcik salınımını düzenler. Tüm bu yapılar derinin bütünlüğünü ve suyun deri içinde tutulmasını sağlar. Diğer bir deyişle, profilagrin ve FLG sentezindeki bozulma ile derinin hidrasyonu ve deriye özgü asit yapımı azalır. Bunun sonucunda, deri pH'sı artar, epitelden proteaz salınımı başlar ve kronik enflamasyon gelişir. Dehidratasyon ve cilt kuruluğu ile birlikte kaşınma başlar. Kaşınma ile deri yüzeyinde mikrofissürler oluşur, kimyasallar ve alerjenler bu çatlaklardan derinin derin tabakalarına girerek enflamasyonun ağırlaşmasına neden olur [30].

FLG'deki mutasyonların fonksiyon kaybı ile ilgili 2 mutasyon (R501X ve 2282del4) bildirilmiştir. Bu mutasyonlar; en yaygın kalıtsal keratinizasyon bozukluğu olan iktiyozis vulgaris ve X'e bağlı resesif iktiyoz ve pakionişi konjenitanın daha ciddi bir fenotipi ile ilişkilidir [30]. Aynı mutasyonlar, atopik dermatit ve diğer alerjik hastalıklar (kontakt dermatit, astım, besin alerjisi vs) için majör risk faktörleridir. Meta-analizlerde, FLG mutasyonlarının atopik dermatit ile ilişkisi doğrulanmıştır [42]. R501X ve 2282del4 mutasyonlarından birini veya ikisini birden taşıyan kişiler, taşıyıcı olmayanlarla karşılaştırıldığında AD riskinin dört kattan fazla arttığı bildirilmiştir. Farklı bir vaka kontrol çalışması FLG mutasyonlarının erken yaşta (≤ 8 yaş) ortaya çıkan atopik dermatit ile ilişkili olduğunu ancak geç çocukluk dönemi ve yetişkinlikte gelişen atopik dermatitle ilişkili olmadığını bulmuştur [43]. Ek olarak, atopik dermatit öyküsü olan hastalarda homozigot FLG mutasyonlarının erişkin dönemde el ve ayak dermatitlerindeki prevalansı ve kalıcılığı arttırdığı gösterilmiştir [44]. FLG genotipi tedaviye yanıtı da etkileyebilir.

842 çocuğun 7.6 yıl boyunca takip edildiği, homozigot FLG mutasyon kaybı olanlarla, heterozigot FLG mutasyonu ya da vahşi tip FLG mutasyonu olanların karşılaştırıldığı bir kohort çalışmasında; homozigot FLG mutasyon kaybı olanlarda steroid kullanımının daha sık olduğu gösterilmiştir [45]. FLG geninde işlev kaybına neden olan bir mutasyon gelişmesi sonucunda; erken başlangıçlı, ağır ve düzelme eğiliminde olmayan AD tablosu gelişir [46]. Bu hastalarda FLG mutasyonu, IgE antikorlarına karşı oto antikor yapımına neden olur. Diğer taraftan, AD'li hastalarda FLG gen mutasyonu astım ve/veya alerjik rinit gelişimi için önemli bir risk faktörüdür [47].

2.3.2.2.SPINK5

SPINK5 geni, serin peptidaz inhibitörü lenfoepitelyal Kazal tipi tripsin inhibitörünü (LEKTI) kodlar. Netherton sendromu LEKTI1'deki eksiklik sonucu oluşan ciddi atopik dermatit ile karakterize, kıl gövdesinde anormallik görülen otozomal resesif bir hastalıktır [48]. LEKTI, normal deskuamasyon işleminde korneositler arasındaki hücreler arası bağların parçalanmasında yer alan, bir proteaz olan stratum korneum kemotriptik enzimini (SCCE) inhibe eder. LEKTI eksikliği, SCCE fonksiyonunda upregülasyona, hücreler arası bağların bölünmesinde artışa, korneosit yapışmasında azalmaya ve bariyer fonksiyonunda bozulmaya neden olur [49]. SPINK5 genindeki varyantların Japon popülasyonunda, atopik dermatit ile ilişkili olduğu bulunmuştur [50]. Fonksiyonel çalışmalar, SPINK5'in hatalı fonksiyonuna bağlı olarak artmış proteaz aktivitesinin, epidermis içerisinde artmış proteolitik aktiviteye yol açtığını ve sonradan azalmış DSG1, FLG ve TSLP (Timik Stromal Lenfopoetin) salınımını arttırdığını göstermiştir. Bu değişikliklerin tümü AD patogeneze katkıda bulunur [51]. Ek olarak, keratinositlerde FLG eksikliğinin IL-1 ve TSLP salınımına yol açtığına dair kanıtlar vardır. Bu çalışmalar, epidermal enzim inhibitörlerinin ve yapısal proteinlerin işlevsel eksikliğinin sadece deri bariyer bütünlüğünü bozmakla kalmayıp aynı zamanda alerjik enflamasyonun immünolojik yanıtlarına da aracılık ettiğini göstermektedir [52, 53].

2.3.2.3.Diğer genler

FLG ve SPINK5'e ek olarak deri bariyerinin oluşumundan veya immün regülasyondan sorumlu, atopik dermatit oluşumuna katkıda bulunan birçok gen ortaya atılmıştır [54]. Yaklaşık 11.000 atopik dermatitli olgu ve 40.000 kontrol grubunu içeren, Avrupa kökenli 30 popülasyondan oluşan genom çalışmasında (GWAS), 1q21'de FLG ve 20q13'te TNFRSF6B genlerine ek olarak AD ile ilişkili 3 yeni duyarlılık bölgesi tespit edilmiştir. Bunlar; 5q31 (KIF3A), 11q13(OVOL1) ve 19p13 (ADAMTS10/ACTL9)'tür [55, 56]. KIF3A, silyaların toplanmasına katılan kinesin kompleksinin bir bileşenini kodlar; OVOL1, epitelyal dokuların ve germ hücrelerinin gelişmesi ve farklılaşmasının düzenlenmesinde rol oynayan yüksek oranda korunmuş bir gen ailesine aittir; ve ADAMTS, hücre dışı matriks birleşenlerine bağlanan ve bunları parçalayan, bağ dokusu yeniden yapılanmasını sağlayan, hücre dışı matriksinin yenilenmesini engelleyen ve T hücre kemotaksisini inhibe eden kompleks salgılanan çinko bağımlı bir metalloproteinaz grubudur [57]. FLG mutasyonu olmayan atopik dermatitli hastalarda, protein matriksini kodlayan, lamellar vücut düzeneğinin düzenlenmesinde rol alan TMEM79 geninde mutasyonlar bulunmuştur [58]. Bu bulgu, sadece yapısal proteinlerdeki kalıtsal eksikliklerin değil, aynı zamanda lamellar vücut içeriğinin dağılımını engelleyen mutasyonların da atopik dermatit için predispozan bir faktör olabileceğini göstermiştir [26].

2.3.3.İmmunolojik Mekanizmalar

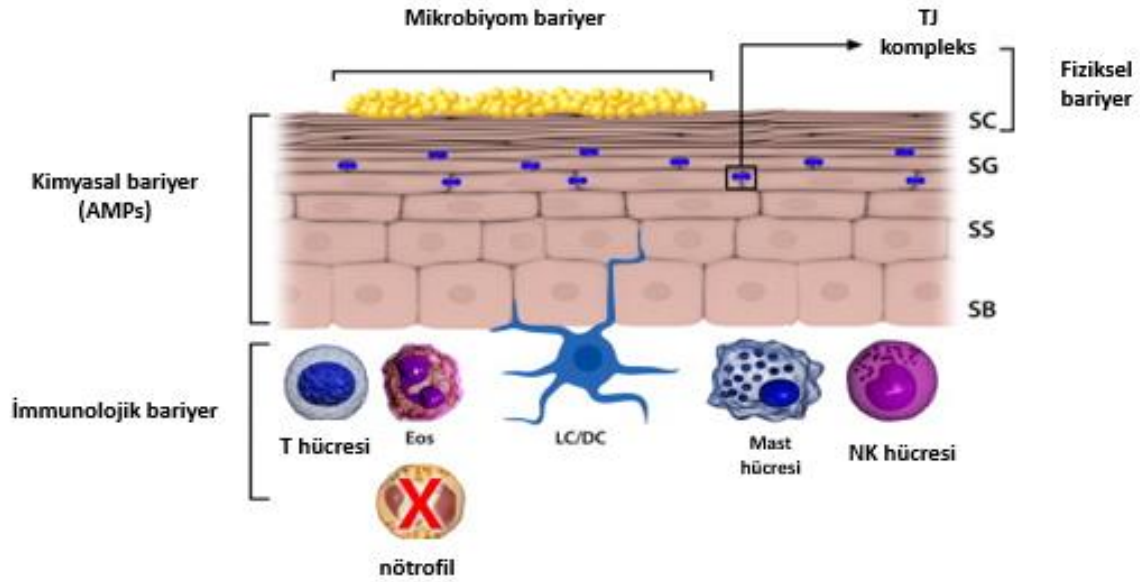
Deri bariyer hasarlanmasının epidermiste langerhans hücreleri gibi dendritik hücre sayısında artışa neden olduğu gösterilmiştir. AD patogeneğinde dendritik hücreler önemli rol oynamaktadır. Langerhans hücreleri üzerinde bulunan IgE reseptörleri çevresel alerjenlerin bağlanmasını sağlayarak Th2 yanıtını tetikleyerek atopik enflamasyonu başlatır [59].

2.3.3.1.Doğal İmmun Yanıt

Doğal bağışıklık, mikrobiyal saldırıyı önleyen ilk hızlı yanıt mekanizmasıdır. Dört ana bileşenden oluşur: Fiziksel bariyer (stratum korneum ve hücrelerarası bağlantılar); antimikrobiyal peptitler (AMPs); sitokinler ve kemokinler, antijen sunan hücreler, keratinositler, mast hücreleri ve polimorf nüveli nötrofiller; ve ciltte bulunan normal mikrobiyal flora(Şekil 1) [60]. Mikroorganizmalara maruz kalma sonucu hatalı ya da zarar görmüş fiziksel bariyer; daha fazla mikrobik saldırı ve çoğalmayı önleyen hızlı, doğal bağışıklık yanıtını başlatır.

Derideki keratinositler ve antijen sunan hücreler, toll-like reseptörlerini (TLRs) içeren patern tanıma reseptörleri adı verilen bir dizi doğal immün reseptörü eksprese eder. TLR'lerin doku hasarı veya mikroorganizmalar tarafından uyarılması, AMP'ler, sitokinler ve kemokinler dahil olmak üzere geniş bir yelpazede enflamatuvar mediyatörlerin salınımına yol açar ve alerjenlerin ve mikroorganizmaların penetrasyonunu daha da sınırlandırmak için sıkı bağlantıların gücünü artırır [61]. TLR'lerin ek bir işlevi de adaptif immün yanıtın karakterini ve büyüklüğünü belirleyen dendritik hücre olgunlaşmasını indüklemektir [62].

Atopik dermatitli hastalarda TLR2 ve TLR9 fonksiyonlarında azalma olduğu gösterilmiştir [60]. Bu doğal immün aracılı epidermal bariyer onarımı sürecindeki bir kusur, stafilokokus aureus ile kolonize olan atopik dermatitli hastalarda görüldüğü gibi cilt mikrobiyomunda değişiklik ve daha şiddetli enflamasyona neden olabilir [63]. Normal ciltte AMP'lerin üretimi, Th17T ve Th22 hücreleri tarafından salgılanan iki sitokin, IL-17 ve IL-22 tarafından daha fazla düzenlenirken, bu etki Th2 sitokinlerin varlığı ile atopik deride ortadan kaldırılmıştır. Beta-defensinler ve katepsinler gibi antimikrobiyal peptitler, cildin doğuştan gelen bağışıklığının kritik unsurlarıdır. Bu peptitler sadece S.aureus'u değil aynı zamanda mikotik, viral ve diğer bakteriyel patojenleri de ortadan kaldırır. AD cilt lezyonlarında IL-17, IL-22 ve TGF- β seviyelerinin artmış olduğu bulunmuştur [64].



Şekil 1. Doğal İmmun Yanıt

2.3.3.2. Adaptif İmmun Yanıt

Th2 tipi bir ortamda sonuçlanan bozulmuş cilt bariyeri boyunca artan alerjen penetrasyonu, atopik dermatitli ve Th2 polarizasyonu olan hastalarda primer bariyer defekti arasındaki kritik bağlantı olarak öne sürülmüştür [25]. Bu hipotez, iktiyozis vulgaris'in fenotipik ve histolojik özelliklerine sahip filagrin-null fare modellerinde, alerjenlerin veya protein antijenlerinin topikal uygulamasının IgE aracılı alerjik duyarlanmaya ve atopik dermatitin karakteristik cilt değişikliklerine neden olduğunu desteklemektedir [65].

Atopik dermatit lezyonlarının akut başlangıcı, Th2, Th22 ve Th17 ekspresyonunun artması ile karakterizedir [66]. Th2 ve Th22 sitokinleri (IL-4, IL-13, IL-31 ve IL-22), terminal keratinosit farklılaşma genlerinin (FLG,loricrin,involucrin) ekspresyonunu baskılayarak, epidermal hiperplaziyi arttırarak ve AMP'lerin üretimini engelleyerek epidermal bariyer fonksiyonunu ayarlamaktadır [66].

2.3.3.3 Timik Stromal Lenfopoetin

TSLP, bariyer yüzeylerinde epitel hücrelerinden yüksek oranda salınan IL-7 benzeri bir sitokindir (örn:cilt,bağırsak,akciğer) ve naif T helper hücrelerinin eflamatur Th2 hücrelerine gelişmesine katkıda bulunur ve epikutan alerjenlere maruz kalma konusunda Th2 cevaplarına kusurlu bariyer fonksiyonunu bağlayan kritik bir faktör olabilir [67-69]. TSLP polimorfizmleri, hastalık şiddetinin belirteçleri olarak önerilmiştir. Çok merkezli bir vaka kontrol çalışması, TSLP geninin varyantları ile atopik dermatit ve egzama herpetikum riski arasında ilişki olduğunu göstermiştir [70]. Ayrıca, TSLP'nin genetik varyantları FLG fonksiyon kaybı mutasyonları olan kişilerde persistan atopik dermatit olma ihtimalinin azalmasıyla ilişkili bulunmuştur [71].

2.4. Klinik bulgular

Atopik dermatit, kronik, tekrarlayan, kaşıntılı dermatit ile karakterizedir. Hastaların %90'ında bulgular yaşamın ilk 5 yılında başlar. Kuru cilt ve ciddi kaşıntı hastalıktaki ana bulgulardır. Bununla birlikte, klinik tablo hastanın yaşına ve hastalık aktivitesine bağlı olarak oldukça değişkendir. Kaşıntı yaygın bir bulgudur. Kserozis atopik dermatitli çocuklarda sık görülen bir özelliktir. Akut lezyonlar eritem, ekskoriyasyon ve seröz eksüda ile kaşıntılı papüllerle karakterize edilirken, kronik AD genellikle akut lezyonların eşlik ettiği likenifikasyon ve fibrotik nodül alanları ile karakterize edilir [72]. Birçok hastada aynı anda farklı evrelerde lezyonlar bulunabilir. AD'li hastaların çoğu, gıda ve inhalen alerjenler, tahriş edici maddeler, fiziksel çevrede meydana gelen değişiklikler (kirlilik,nem vb), enfeksiyon ve stres dahil olmak üzere çeşitli çevresel uyarıcılara karşı kutanöz bir aşırı reaktiviteye sahiptir [31]. Çeşitli yaşlarda klinik bulgular aşağıda özetlenmiştir;

- İnfantlarda ve küçük çocuklarda (0-2 yaş), AD tipik olarak ekstremitelerim ekstansör yüzlerinde, kafa derisinde veya yüzde kaşıntılı, kırmızı, pul pul ve kabuklu lezyonlar ile karakterizedir. Bez bölgesi genellikle korunur. Akut lezyonlar vezikülleri içerebilir ve ağır vakalarda seröz eksüda ve kabuklanma olabilir [73].
- Büyük çocuklar ve adölesanlarda (2-16 yaş), atopik dermatit daha az eksüdasyon ile karakterizedir, genellikle el ve ayak bileği ile boynun volar yönünü içeren fleksör bir

dağılıma sahip likenifiye olmuş plaklarla ortaya çıkar. Boynun kenarları ‘atopik kirli boyun’ olarak adlandırılan retiküler bir pigmentasyon gösterebilir [73].

- Yetişkinlerde, atopik dermatit daha lokalize ve likenifiyedir. Cilt kıvrım alanları daha sık tutulur. Daha az sıklıkla yüz, boyun veya ellerde dermatit görülebilir [73].

Tüm yaş gruplarında ciddi vakalarda vücudun herhangi bir bölgesi tutulabilir. Aksiller, gluteal veya kasık bölgesinde daha nadir lezyonlar görülse de bu yerlerdeki lezyonlarda; sedef hastalığı, kontakt dermatit ve seboreik dermatit gibi diğer tanımlar dikkate alınmalıdır.

Atopik dermatitli hastaların %80’inde serum immunglobulin E (IgE) seviyeleri ve eozinofil düzeyleri artmıştır. Serum IgE seviyeleri hastalık şiddetine göre değişme eğilimindedir ancak ciddi hastalığı olan bazı vakalarda normal serum IgE değerleri olabilir.

Atopik dermatitli hastalar, atopik stigma da denilen santrafasyal solukluk, beyaz dermografizm, keratoz pilaris, palmar hiperlinearite, pitiriaz alba, alt gözkapağı altındaki koyu renkli çizgiler olan Dennie-Morgan çizgileri, Hertoghe belirtisi (kaşların kenarlarında dökülme), göğüs ucu egzeması gibi çeşitli kutanöz bulgular gösterebilir [74]. Bu bulgular, minör tanısal kriterler olarak kabul edilmesine rağmen, sık görülür ve bazı hastalarda atopik dermatit tanısını destekleyebilir.

2.5. Atopik Dermatit Tanısı

AD’de tanı, klinik bulgulara ve öyküye dayanarak konulmaktadır. Tanısında birçok kriter önerilmesine rağmen herkes tarafından kabul gören bir tanı kriteri bulunmamaktadır. Öne çıkan tanı kriterleri; Hanifin ve Rajka Kriterleri ile İngiliz Çalışma Grubu’nun kriterleridir. Hanifin ve Rajka Kriterleri’ne göre 4 majör kriterden en az 3 tanesi ve 23 minör kriterden en az 3 tanesi olan hastalarda atopik dermatit tanısı konulmaktadır (Tablo 1). İngiliz Çalışma Grubu’nda tanı için ana kriterin yanında diğer kriterlerden en az 3 tanesi bulunmalıdır (Tablo 2).

2.5.1 Öykü

Diğer alerjik hastalarda olduğu gibi tanıda öykü ve fizik bakı önemlidir. AD ön tanısı ile gelen bir hastayı değerlendirilirken belirtilerin ne zaman başladığı, lezyonların ilk olarak hangi vücut bölgesinde başladığı, tetikleyici faktörlerin varlığı, ailede alerjik hastalık (atopi) öyküsü, kaşıntı durumu, uyku düzeni sorgulanmalıdır. AD'yi alevlendiren etkenler açısından hayvan teması, ebeveynlerin sigara kullanımı, mevsimsel değişiklikler, terleme, sıcaklık değişimleri, katkı maddesi içeren gıda alımı, kozmetikler, kimyasallar, giysi kalitesi ile yakınmaların arasındaki ilişki sorulmalıdır.

AD'ye eşlik edebilecek immun yetmezlikler veya diğer hastalıklar (astım,alerjik rinit vb) açısından büyüme gelişme geriliği, tekrarlayan enfeksiyonlar, kronik ishal-kusma, hışıltı atakları, gözlerde kaşıntı ve sulanma, burun tıkanıklığı sorgulanmalıdır [75, 76].

2.5.2.Fizik Bakı

Fizik bakıda değerlendirilen bulgular eritem, sulanma, kabuklanma, ödem, papulasyon, ekskoriyasyon, likenifikasyon ve cilt kuruluğudur. Eritem, cildin kızarıklığıdır. Ödem ve papulasyon akut kızarık cilt lezyonlarının yüzeyden kabarıklığını ifade eder. Sulanma ve kabuklanma epidermal ödem nedeni ile sıvının doku dışına sızmasını ve lezyondaki çatlakların arasında dehidratasyona bağlı olarak kabuklanmaya neden olduğunu belirtir. Ekskoriyasyon, kronik kaşıntı sonucu oluşan yüzeysel cilt lezyonlarıdır. Likenifikasyon, kronik lezyonlardaki epidermal kalınlaşmayı ifade eder. Yaygın cilt kuruluğu hastalığın olmazsa olmaz bulgusudur. İnfantlarda ve küçük çocuklarda yanaklar, kol ve bacak dış yüzeylerinde bulgular görülürken, yaş arttıkça eklemlerin iç yüzeylerinde dermatit görülür. Avuç içlerinde çizgilenme (hiperlinearite) filagrin mutasyonu olan hastalarda bulunabilir. Kaşıntı hayat kalitesini etkilemekte ve uykusuzluk, yorgunluk gibi semptomlara yol açabilmektedir [76].

2.5.3.Tanısal Testler

AD tanısında yararı kesin olarak kanıtlanmış spesifik bir laboratuvar belirteci yoktur. Total veya spesifik IgE’de artış ve deri prik testinde alerjen duyarlılığının gösterilmesi ‘dış etkenlere’ ve ‘iç etkenlere’ karşı gelişen AD’nin birbirinden ayrımını sağlar. Alerjen spesifik IgE, gerek aero-alerjenlere gerekse besin alerjenlerine duyarlılığı göstermede faydalıdır. Ancak hastalığın tanısı ve şiddeti ile ilgili fikir vermez [76].

Serum spesifik immunglobulin E ölçümü: Belirgin dermografizm ve test alanında egzamatöz lezyonların varlığında, deri prik testini (DPT) etkileyebilecek antihistaminik gibi tedavilerin kesilemediği durumlarda, erken çocukluk dönemi gibi test uyumunun ve histamin yanıtının azaldığı durumlarda tercih edilir. İki yaş üzerinde infant döneme kıyasla spesifik IgE’nin tanısal değeri daha düşüktür; bunun nedeni yaşla besin alerjisinin azalmasına rağmen spesifik IgE’nin halen saptanabilir olmasıdır [77].

Atopi yama testi (APT): Son yıllarda IgE’ye bağımlı ve IgE’den bağımsız geç faz deri reaksiyonlarının değerlendirilmesinde APT kullanılmaya başlanmıştır. Avrupa Alerji ve Klinik İmmunoloji Akademisi tarafından yayınlanan raporda aşağıdaki durumlarda APT önerilmektedir;

- 1.Besin alerji şüphesi olan ancak pozitif DPT veya anlamlı serum spesifik IgE yüksekliği tespit edilemeyen hastalarda,
- 2.Hastalığın tetikleyicilerinin belirlenemediği şiddetli ve/veya tedaviye dirençli AD hastalarda,
- 3.Çoklu IgE duyarlanması olduğu halde kanıtlanmış klinik bulguları olmayan AD hastalarında.

AD tanısında; şüpheli besinlerin yalnızca 1/3’ü çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon ile kanıtlanmış gerçek besin alerjisi olup pozitif deri testleri ile saptanan alerjenlerin klinik ile ilişkisinin eliminasyon diyetleri ve oral provokasyon testleri ile doğrulanması gerekmektedir [78].

Oral provokasyon testi: Besin alerjisi tanısını doğrulamada ve besine karşı tolerasyon gelişip gelişmediğini saptamada kullanılır. Çift kör plasebo kontrollü gıda provokasyon testi besin alerjisi tanısında altın standarttır [79].

Standart yama testi: AD'li hastalarda alerjik kontakt dermatit (AKD) görülme sıklığı (%6-60) genel popülasyon ile benzerdir. Aşağıda belirtilen durumlarda AKD akla gelmeli ve yama testi uygulanmalıdır;

- 1.Göz kapakları ve/veya yüz, boyun kıvrımları, el dorsallerinde ve parmak uçlarında veziküler dermatit varlığı,
- 2.Atipik lezyon yerleşim yerleri,
- 3.Yeni başlayan dermatit,
- 4.Standart AD tedavisine yanıt vermeyen hastalar,
- 5.Geç başlangıçlı ve atopi aile öyküsü olmayan AD'li hastalar.

Alerjenlerin AD'li hastalarda farklı oranlarda neden olduğu bilinmekle beraber uluslararası kılavuzlarda belirtildiği gibi anamnezde besin alerjisi şüphesi yoksa, alerji testleri uygulanması doğru değildir.

Atopik dermatitli 20 erişkin hastada Gutgesell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çözünebilen E-selektin, çözünebilen-VCAM (vasküler hücre adhezyon molekülü) ve ECP (eozinofil katyonik protein) seviyeleri SCORAD değerleri ile 1 yıl boyunca 4 ayda bir karşılaştırılmıştır. Sadece çözünebilen E-selektin, SCORAD skoru ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermiştir [80]. Alerji hastalığı olan geniş bir popülasyonda (n:445) yapılan Hijnen ve arkadaşlarının çalışmasında, solunum alerjisi birlikteliğine bakılmaksızın, serum timus ve aktivasyon düzenleyici kemokinin (TARC) atopik dermatitli hastalara spesifik olarak arttığı bulunmuştur. TARC düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır [81]. Yeni yapılan bir çalışmada, cilde uygulanan kortikosteroid kullanımı le TARC seviyesinin düştüğü ve AD'nin ağırlığı ile orantılı olarak serumda arttığı gösterilmiştir [82].

2.5.4 Atopik Dermatitin Ağırlığının Değerlendirilmesi

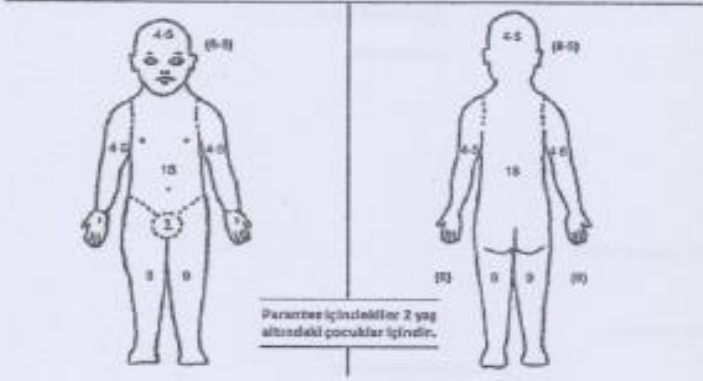
AD'de klinik şiddeti belirlemede çeşitli skarlama sistemleri kullanılmaktadır. European Task Force 1993 yılında çocuklarda onaylanmış bir skala olan Atopik Dermatitin Ağırlık Ölçeği'ni (SCORAD- SCORing Atopic Dermatitis) tanımlamıştır. Diğer testler; POEM (Patient-Oriented Dermatitis Measure), EASI (Eczema Area and Severity Index) ve TIS (Tree Item Severity) skarlamlarıdır. SCORAD, AD hastalık şiddet skalaları içinde en çok kullanılır. Hanifin ve ark. çocuk ve erişkin hastalar için önerdiği EASI, semptomların doktor tarafından nesnel olarak tanımlandığı bir testtir, uygulaması kolaydır ve SCORAD gibi iyi uyarlanmış bir skaldır. Vücut; baş/boyun, kollar, gövde ve bacaklar olarak 4 anatomik alanda incelenmiş ve 4 belirteç (kızarıklık, kaşıntı izleri, kalınlaşma ve ödem) açısından bu bölgeler değerlendirilmiştir [14]. Charman ve ark. 2004 yılında POEM skarlamasını tanımlamıştır. Hasta ve yakınları tarafından ifade edilen belirtilerin değerlendirildiği bir test olması nedeni ile güvenilirliği tartışmalıdır [83]. TIS ise AD'nin ağırlığını değerlendiren en basit skarlama yöntemidir. Bu testte, AD'ye ait kızarıklık, şişlik ve yüzeysel cilt lezyonu değerlendirilir ancak vücut yüzey alanı değerlendirilmemesi dezavantajdır [76].

SCORAD skarlama sisteminde nesnel (A ve B verileri) ve öznel (C verileri) veriler birlikte değerlendirilir. Öncelikle dokuzlar kuralına göre vücut yüzey tutulum alanı (A verilerini oluşturur) belirlenir. Lezyonların yaygınlığı, altı klinik bulgu (eritem, ödem/papülyasyon, sulanma/kurut, ekskoriasyon, likenifikasyon, kserozis) ile lezyonların şiddeti (0-3 arası derecelendirilir, 0:yok,1:hafif,2:orta,3:ağır) B verileri olarak puanlama yapılır. C verilerinde kaşıntı, uykusuzluk gibi subjektif yakınmalar vizüel analog skala ile değerlendirilir. Tüm sayısal veriler $A/5 + 7B/2 + C$ ile hesaplanır. SCORAD indeksi 25 puanın altında olduğunda hafif, 25-50 puan arası orta ve 50 puan üzeri şiddetli hastalık olarak yorumlanır [84] (Şekil 2).

Şekil 2.SCORAD İNDEKSİ

SCORAD INDEX

Adı – Soyadı : _____



Parantez içisidekiler 2 yaş altındaki çocuklar içindir.

A: YORUM (Yerleşim alanını yazınız) _____

B: YOĞUNLUK _____

C: SUBJEKTİF SEMPTOMLAR
KAŞINTI ve UYKU KAYBI _____

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

Obj. SCORAD: $A/5 + 7B/2$
(Lezyonun durumuna göre +10 bonus puan)

TIS: (0-3)
Eritem
Ödem
Ekskoriyasyon

KRİTER	YOĞUNLUK	
Eritem		0 – Yok
Ödem-Papülsasyon		1 – Hafif
Akıntı-Kabuk		2 – Orta
Soyulma		3 – Ağır
Kalınlaşma		
Kuruluk*		

*Kuruluk lezyon olmayan alanlarda

Görşel Skala (Ortalama son 3 gündüz ya da gece)

Kaşıntı (0 to 10) 10

Uyku Kaybı (0 to 10) 10

2.6.Ayırıcı Tanı

Atopik dermatit ayırıcı tanısında şunlar yer alır; (Tablo 3)

- Kontakt dermatit: Atopik dermatitten ayırt edilmesi zor olabilir, bazen bir arada bulunabilirler. Dermatitin belirli bir cilt bölgesinde lokalizasyonu, tahriş edici maddelere maruz kalma öyküsü ve yama testi pozitifliği kontakt dermatit tanısını destekler [85].
- Seboreik dermatit: İnfantlarda ayırıcı tanıda en sık görülür. İki hastalık eş zamanlı ortaya çıkabilir. Somon kırmızısı eritematöz deri döküntüleri, kafa derisi tutulumu ve az ya da hiç kaşıntı olmaması seboreik dermatit tanısını desteklemektedir. Sıklıkla aksilla ve perine bölgesi tutulur.
- Sedef hastalığı: AD'nin aksine, bebeklerde ve küçük çocuklarda sedef hastalığı sıklıkla bez bölgesini tutar ve sınırları belirgin küçük çaplı eritematöz yamalar ile karakterizedir.
- Scabies (uyuz): Uyuzda lezyonlar akut başlangıçlı olup sınırlı ve sıklıkla aksilla, inguinal ve genital bölgede görülür. Bazı olgularda el ayası ve ayak tabanlarında veziküller ve tüneller görülebilir. Yüzde tutulum olmaz. Genellikle diğer aile üyeleri de etkilenir.
- Atopik dermatit ile karışabilecek daha nadir görülen durumlar; ilaç reaksiyonları, Wiskott-Aldrich sendromu, Hiperimmunglobulin E sendromu, beslenme yetersizliğine bağlı çinko eksikliği (akrodermatitis enteropatika), Netherton sendromu ve kutanöz T hücreli lenfomadır (sıklıkla erişkinlerde) [76].

Tablo 3. AD ayırıcı tanısı

Diğer Dermatitler
Seboreik dermatit
Numuler dermatit
Alerjik kontakt dermatit
İrritan dermatit
Dermatomiyozit
Enfeksiyonlar
Skabiyes
Dermatofitoz
HIV’le ilişkili dermatozlar
HTLV-1 ilişkili infektif dermatit
Kronik mukokutanöz kandidiyazis
İmpetigo
Konjenital sifiliz
Molloscum contagiosum ilişkili dermatit
İmmun Yetmezlikler
Hiper IgE sendromu
Wiskott-Aldrich sendromu
Omenn sendromu
Keratinizasyon bozuklukları
İktiyozis vulgaris
Netherton sendromu
Maligniteler
Kutanöz T hücreli lenfoma
Langerhans hücreli histiyositoz
Mikozis fungoides
Metabolik ve genetik bozukluklar
Ektodermal displaziler
Keratozis pilaris
Hartnup hastalığı
Fenilketonüri
Akrodermatitis enteropatika

2.7. Atopik Dermatitin Klinik Seyri ve Komplikasyonlar

Atopik dermatit aylar ve yıllar boyunca kronik nükslerle seyreden bir hastalıktır. Hafif hastalığı olanlarda aralıklı alevlenmeler görülebilir ancak orta ve ciddi dermatiti olanlarda nadiren tedavisiz iyileşir. Çoğu hasta geç çocukluk dönemine kadar iyileşir ancak değişken oranda adolesan ve erişkin döneme kadar hastalık devam edebilir [86]. 110.000’den fazla olgudan oluşan 45 çalışmanın analizinin yapıldığı bir metaanalizde; çocukluk çağı atopik dermatit olgularının %20’sinde tanıdan 8 yıl sonra ve % 5’inden azında da tanıdan 20 yıl sonra hastalığın devam ettiği gösterilmiştir [87]. Başlangıç yaşı, atopik dermatitin kalıcılığı ile ilişkili ana faktördür. Risk oranı, başlangıç yaşı <2 yaş ile karşılaştırıldığında; başlangıç 2-5 yaş arasında 2.65, 6-11 yaş 4.22 ve 12-17 yaşta 2.04 olarak bulunmuştur. Hastalığın kalıcı olması ile ilgili diğer risk faktörleri; hastalık şiddeti, süresi ve kadın cinsiyetiydi. Bir veya daha fazla alerjene karşı aşırı duyarlılık, AD kalıcılığını etkilememektedir.

2.7.1. Deride S.aureus Kolonizasyonu

AD’li çocuklar genel popülasyona göre Stafilokokus aureus kolonizasyonu ve cilt enfeksiyonlarına daha yatkındır. Bu, cilt bariyer işlevini etkileyen genetik bozukluklar ve kutanöz immün savunmaları değiştiren çeşitli faktörlere bağlıdır. [88] AD’li hastaların %90-95’i deri yüzeylerinde S.aureus barındırır [89]. S.aureus, proinflamatuvar sitokinleri serbest bırakan T hücrelerini uyaran süperantijenleri salgılayarak AD’yi kötüleştirir. Stafilokok hücre duvarı içindeki peptidoglikan ve lipoteikoik asit gibi yapısal moleküller cilt enflamasyonuna neden olabilir [90]. Birçok AD’li hastada stafilokok süperantijenine karşı spesifik IgE yanıtı gösterilmiştir ve süperantijen miktarının hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Kronik kolonileşmenin, alerjen veya kimyasal maddeler gibi tetikleyici etkenlerin deriye verdikleri hasarı kolaylaştırdığı ve hastalığın sık alevlenmesine neden olduğu düşünülmektedir [91]. Toplum kökenli metisiline dirençli S.aureus enfeksiyonu, atopik dermatitli çocuklar arasında nadir görülür. Kanada’da yapılan bir çalışmada MRSA insidansı çok düşük olup etkilenen hastaların sadece % 0.5’inde görülmüştür [92].

Meta-analizlere göre, AD'li hastalarda bakteri kolonileşmesini engellemede antibiyotik tedavileri etkili görünmektedir. Tedavi sonrası çoğunlukla ciltteki kolonizasyonun tekrarladığı saptanmıştır. Ancak, ağır vakalarda kliniği hafifletmek için stafilokoklara özgü topikal ya da sistemik antibiyotikler kısa süreli (en fazla 14 gün) verilebilir. Topikal steroidler ve kalsinörin inhibitörleri S.aureus kolonizasyonunu azaltmaktadır [93].

Proaktif tedavi ile ciltteki bakteri kolonizasyonun azaldığı hatta bazı olgularda tamamen düzeldiği gösterilmiştir. Bu tedavi alevlenme dönemleri dışında düzenli olarak haftada 2 kez normal cilde topikal enflamasyon azaltıcı tedavi uygulanmasıdır. Proaktif tedavi ile AD alevlenme sıklığında ve topikal steroid kullanımında azalma ve kolonizasyonun engellenmesi sağlanır [94].

2.7.2.İnvazif S.aureus enfeksiyonu

Ağır AD'li vakalarda invazif S.aureus enfeksiyonu görülebilir. Cilde sınırlı ağrı ve ısı artışı, nedeni bilinmeyen ateş durumunda mutlaka S.aureus enfeksiyonlarından şüphe edilmelidir. Küçük çocuklarda sepsise kadar ilerleyen ağır tablolar görülebilir. Sistemik antibiyotikler ve MRSA' yı da kapsayacak şekilde tedavi başlanmalıdır [95].

2.7.3.Dermatitis Herpetiformis (Egzema herpeticum)

Egzema herpetikum (EH), daha önce AD'den etkilenen cilt, herpes simpleks virüsü (HSV) ile sekonder olarak enfekte olduğunda ortaya çıkar. EH, özellikle yaygın viremi ve multiorgan tutulumu olan olgularda ölümcül komplikasyonlara neden olabilir. AD'li hastalarda herpes virüsünün yayılmasının, viral invazyonu ve hücrel reseptörlere bağlanmayı kolaylaştıran bozulmuş deri bariyerinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. EH'den etkilenen çocukların, daha şiddetli bir hastalık öyküsü, daha erken başlangıçlı AD ve besin alerjisi ve astım birlikteliğinin daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır. Yüksek serum IgE düzeyleri, EH için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. EH, öncelikle AD'den etkilenen deride ortaya çıkan ortasında küçük bir

çukurluk bulunan, küme oluşturmaya, kanamaya ve kabuklanmaya eğilimli veziküller şeklinde ortaya çıkar. Baş ve boyun genelde tutulur. Tanısında, lezyonlardan HSV için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), viral kültür veya Tzank yayması yapılmalıdır. HSV lezyonları üzerine bakteri enfeksiyonları eklendiğinde yanlışlıkla impetigo düşünülebilir. Tedavisinde, hafif olgularda oral, yaygın enfeksiyon veya toksik görünüm varsa intravenöz asiklovir verilmelidir. Göz çevresinde lezyonu olan hastalar göz doktoru tarafından değerlendirilmelidir [95].

2.7.4.Eritroderma

Eritroderma, orta ve şiddetli AD'de görülebilen, vücut yüzey alanının %80'inden fazlasını içeren eritem ve soyulma ile karakterize yaygın enflamatuvar bir durumdur. AD dışında birçok başka nedenden de oluşabilir. Altta yatan hastalık ne olursa olsun eritroderma hayatı tehdit edici komplikasyonlara neden olabilir. Vücut ısısında dengesizlik, hipoproteinemi, hipovolemi, hipernatremi ve konjestif kalp yetmezliğinde görülebilir. Tedavi altta yatan nedene bağlı olmasına rağmen eritroderma şüphesi olan hastalar hastanede yatırılmalıdır. Tüm hastalar sıvı kaybı, elektrolit anormallikleri ve ısı düzensizlikleri açısından yönetilmelidir. Beslenme desteği bu hastalarda çok önemlidir. S.aureus ile sekonder bakteriyel enfeksiyonlar eritroderma hastalarında sık görülür ve tanınıp tedavi edilmesi gerekir [95].

2.7.5.Egzema vaccinatum

AD'li hastalarda suçiçeği enfeksiyonu ve suçiçeği aşısında bulunan canlı Vaksinya virüsü ile temas sonrası görülen hayatı tehdit edici bir komplikasyondur. AD'li hastalarda Th2 yanıtına bağlı olarak artan IL-4 ve IL-13 seviyelerinin antiviral etkinliği olan cathelicidini (LL-37) azalttığı ve bu durumun viral enfeksiyonlara yatkınlığa neden olduğu düşünülmektedir [96].

2.7.6. Malassezia sympodialis enfeksiyonları

Mantar enfeksiyonları da AD'li hastalarda kronik enfeksiyonlara neden olur. Baş ve boyun dermatiti olan hastalarda M.sympodialis'e karşı IgE tipi antikorlar saptanmıştır. AD'li hastalarda M.sympodialis'e maruziyet sonrasında mast hücrelerinden IL-6 salınır ve bu sitokin AD'de cilt iltihabından sorumlu tutulmaktadır [97].

2.7.7. Molloscum contagiosum

M.contagiosum, AD'li hastalarda daha yaygın ve ağır seyreder. Yaygın ve dirençli M.contagiosum olgularında hiper IgE sendromu ayırıcı tanıda düşünülmelidir [95].

2.7.8. Oküler problemler

AD'li hastalarda meydana gelen oküler komorbiditeler arasında atopik keratokonjonktivit (AKC) ve vernal keratokonjonktivit (VKC) bulunur. AKC, atopik dermatit öyküsü olan erişkinlerde daha sık görülen kronik alerjik oküler bir hastalıktır. VKC, en sık ılık ve kuru iklimlerde yaşayan çocuklarda görülür. Gözde kaşıntı, yanma, fotofobi, gözde yaşarma yaygın semptomlardır. Keratokonus, keratit ve blefarit gibi komplikasyonlara neden olabilir [98, 99].

2.7.9. Psikolojik Problemler

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), depresyon ve anksiyete bozuklukları gibi birçok psikiyatrik hastalık genel popülasyona göre atopik dermatitli çocuk ve erişkinler arasında daha yaygın görülmektedir. Atopik dermatitin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi hastalığın ciddiyetinden ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen uyku kaybı, kaşıntı gibi diğer faktörlerden etkilenebilir [100]. 2010 yılında yapılan sistematik bir incelemede (170.000 olgu, 20 çalışma) atopik dermatit ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu arasında ilişki saptanmıştır. AD ve DEHB'nin altında yatan mekanizma bilinmemektedir. Önde gelen hipotezler arasında

gece kaşıntısına sekonder uyku bozukluğu, artmış psikolojik stres ve bunun etkileri sonucunda proinflatuar sitokinlerin etkileri öne sürülmektedir [101]. 1998-2008 yılları arasında Tayvan’da yapılan büyük bir kohort çalışmasında, atopik dermatitli 8000’den fazla adölesan ve erişkin arasında yaşamın ilerleyen dönemlerinde majör depresyon ve anksiyete bozukluğu gelişme riski değerlendirilmiştir. Bu çalışma, atopik dermatitli hastalarda majör depresyon veya anksiyete bozukluğu gelişme riskinin arttığını bulmuştur. Bu çalışmaların sonuçları, atopik dermatit hastalarında gerek hasta/ebeveyn eğitimi gerekse de psikolojik ve davranışsal destek içeren multidisipliner bir yaklaşımın gerektiğini vurgulamaktadır [102, 103].

2.8. Tedavi

Atopik dermatitte tedavide genel prensipler; hasta ve yakınlarının eğitimi, genel önlemlerin alınması, alerjenlerin saptanması ve kaçınılması, derinin nemlendirilmesi, kaşıntı döngüsünün kesilmesi ve psikososyal yaklaşım ile sağlanır. Eğitim tedavinin önemli bir bölümüdür. Basamaklı bir tedavi yaklaşımı vardır (Şekil 3).

Genel önlem olarak hastalarda pamuklu giysiler tercih edilmeli ve aşırı sıcak, nemden kaçınılmalıdır. Banyoda sabun yerine nötral ph içeren ürünler kullanılmalıdır. Elbiseler ve çarşafklar yumuşak deterjan (tercihen sabun tozu) ile yıkanmalı ve yumuşatıcı kullanılmamalıdır. Aeroalerjenlere karşı çevre kontrol önlemleri alınmalı ve bilinen alerjenlerden sakınılmalıdır.

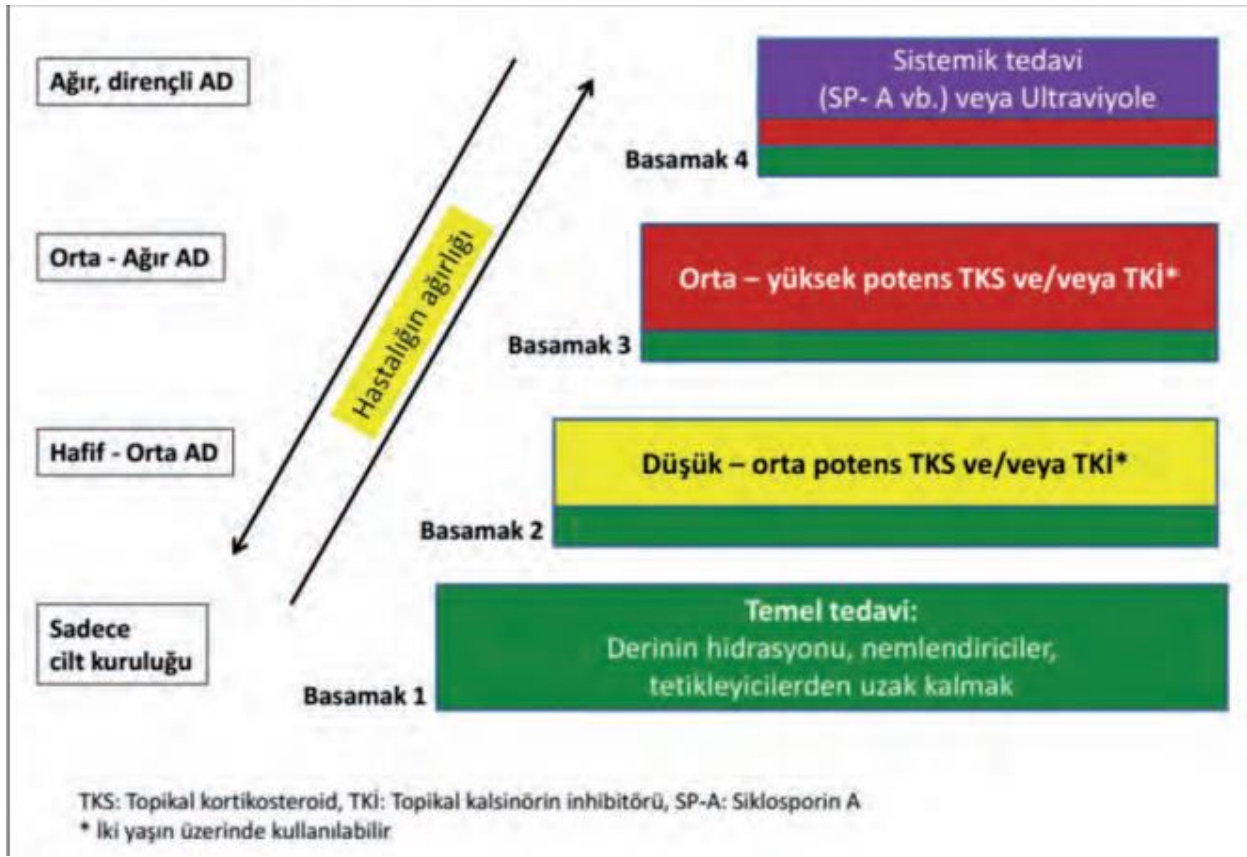
2.8.1. Hasta ve yakınlarının eğitimi

AD kronik seyirli bir hastalık olması nedeni ile eğitim tedavinin önemli bir bölümüdür. Yapılan çalışmalarda ailelere altı haftalık eğitim programı verilerek hastanın yaşam kalitesinin düzeldiği gösterilmiştir. Hastalığın takibinde uygun şartların sağlanması ve tıbbi tedavi ihtiyacının en aza indirgenmesi için hasta ve yakınlarının bu konuda iyi bilgilendirilmesi gerekir. Bu konuda destek programları ve hastalık dernekleri iyi birer başvuru kaynağı olabilir [104].

2.8.2. Nemlendirici ve banyo

Tüm şiddetli AD'li olgularda en önemli tedavi nemlendiricilerin kullanılmasıdır. Cildin hidrasyonu için nemlendiricilerin sürekli kullanımı, kseroz, kaşıntı, alevlenme sayısı ve topikal streoid gerekliliğini azaltacaktır. Doğumdan itibaren AD için yüksek riskli olduğu düşünülen bebeklerde rutin olarak nemlendirici kullanılmasının, AD önlenmesinde etkili bir yaklaşım olduğuna dair bazı kanıtlar vardır. Nemlendiricilerle hasar görmüş cilt bariyerinin onarılması, transepidermal su kaybının azaltılması, cilt neminin korunması ve cilt kuruluğunun azaltılması sağlanır [105, 106]. Nemlendirici seçimi, uygulanacak bölge, mevsim, hastanın tercihi ve kuruluk derecesine göre belirlenir. Nemlendiriciler; kremler, merhemler, losyonlar ve jeller gibi çeşitli formülasyonlara sahiptir. Kremler çoğu zaman iyi tolere edilen ve yağlı olmayan su emülsiyonudur. Merhemler, çok yüksek oranda lipid bileşimi içerdikleri için tüm formülasyonların içinde en yüksek nemlendirme yeteneğine sahiptir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda nemlendirici preparatlarının birbirine üstünlüğü gösterilmemiştir. Parfüm ve lanolin gibi bilinen alerjen içeren topikal ürünlerden kaçınılmalıdır. Yer fıstığı ve yulaf gibi potansiyel alerjen protein içeren nemlendiricilerden özellikle 2 yaş altında uzak durulmalıdır. Nemlendirici tedavilerinin maliyeti çoğu zaman kullanımlarını kısıtlamaktadır çünkü bu tedaviler reçetesiz uygulanmakta ve gereken miktarlar yüksek olmaktadır (küçük çocuklarda 150-200 gram, yetişkinlerde 500 gram/ hafta).

Hastalar sık, köpüklü ve parfümlü banyo yapmamalıdır. Bir öneride 5-10 dk' yı geçmeyen ılık duşlar önerilmektedir. Su cildi daha kalıcı bir nemlendirme için hazırlar ve pul, kabuk, ter, tahriş edici maddelerin ve alerjenlerin yok edilmesine yardımcı olur. Banyo sırasında cildin ovulması kesinlikle önerilmez. Hidrofobik nemlendiriciler (%5 üre içeren) en az günde 2 kez önerilir, ideali duştan çıktıktan 5 dk içinde, fazla su bir havluyla silindikten sonra uygulamadır. Nemlendirici sürüldükten sonra antienflamatuar ajanı sürmek için en az 1 saat beklenmelidir [107, 108].



Şekil 3. Atopik Dermatit Tedavisi

2.8.3. TOPİKAL ANTİENFLAMATUAR TEDAVİ

2.8.3.1. Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler (TKS), hem yetişkinler hem de çocuklar için semptomları kontrol altına almak, akut alevlenmeyi ve kaşıntı gibi semptomları tedavi etmek için kullanılır. TKS kullanımları ile ilgili AD'deki akut ve kronik belirtileri azalttığını gösterilen 100'den fazla randomize kontrollü çalışma yapılmıştır [109]. En çok tercih edilen TKS'ler, düşük sistemik biyoyararlanım ve ilgili cilt alanının yaygın tutulumu olan küçük çocuk ve bebeklerde, uygun bir terapötik indeks ile formüle edilmiştir. TKS'nin potensini (gücü) seçerken; hastanın yaşı, hastalığın ciddiyeti ve ilgili cilt bölgesinin kalınlığı ve göreceli absorpsiyon derecesine dikkat

etmek gerekir (Şekil 2). TKS'ler ile ilişkili yan etkiler arasında deri atrofi, perioral dermatit, adrenal supresyon, akne rosacea ve stria oluşumu yer almaktadır. Bu sebeple lezyonlar düzelmeye başladıktan sonra hastalar tedavi kullanım dozlarını azaltmalıdır. Uzun süreli orta etkili TKS'lerin proaktif olarak haftada 2 kez nemlendirici ile kullanımları, orta ve ciddi AD'li çocuk ve erişkin hastalarda nüks riskini azaltabilir [94, 110]. Yüksek potense sahip TKS'ler yüz, vücut kıvrımları ve kasık gibi atrofi riski olan ince cilt bölgelerinde rutin olarak kullanılmamalıdır.

TKS'ler akut atakların tedavisinde günde 2 kez uygulanmaktadır. Günde 1 kez uygulama ile günde 2 kez uygulamanın eş değer sonuçlara neden olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. En azından akut atakta ilk günlerde günde 2 kez uygulama ile başlayıp yanıt alındıkça günde 1 defaya düşürmek hem hasta uyumunu kolaylaştırmakta hem de gereksiz ilaç kullanımını engellemektedir. Bir parmak ucu ünitesi (yetişkin işaret parmağında, distal interfalangeal eklemden parmak ucuna kadar olan alan) kadar TKS'nin 2 yetişkin el ayası genişliğindeki bir alana yedirilmesi yeterli bir uygulamadır, bu miktar yaklaşık olarak 0.5 gram'a denk gelmektedir [107]. TKS'lere bağlı görülebilen sistematik yan etkiler; Cushing sendromu, femur başı nekrozu, katarakt, glokom gelişimi ve hipotalamik pitüiter aksın baskılanmasıdır. Bu risk; güçlü veya çok güçlü TKS'lerin geniş vücut yüzey alanlarına uzun süreli uygulamaları sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu güçteki kortikosteroidlerin ardışık olarak en fazla günde 2 kez, 2-4 hafta boyunca ve haftada 50 (çok güçlü ilaçlar için) - 100 (güçlü ilaçlar için) gramı aşmamaları önerilmektedir [111].

Tablo 4. Kortikosteroidlerin etki potensine göre sınıflandırılması [107]

<i>Sınıf 1 (ultra güçlü)</i>	Güçlendirilmiş betamethasone dipropionate %0.05 Clobetasol propionate %0.05 Diflorasone diacetate %0.05 Halobetasol propionate %0.05
<i>Sınıf 2 (güçlü)</i>	Amcinonide %0.1 Güçlendirilmiş betamethasone dipropionate %0.05 Betamethasone dipropionate %0.05 Desoximetasone %0.25-%0.05 Diflorasone diacetate %0.05 Fluocinonide %0.05
<i>Sınıf 3(orta-güçlü)</i>	Amcinonide %0.1 Betamethasone dipropionate %0.05 Fluticasone propionate %0.005 Triamcinolone acetonide %0.5
<i>Sınıf 4-5 (orta)</i>	Betamethasone valerate Desoximetasone %0.05 Fluocinolone acetonide %0.025 Fluticasone propionate %0.05 Hydrocortisone butyrate %0.1 Hydrocortisone probutate %0.1 Hydrocortisone valerate %0.2 Mometasone furoate %0.1 Triamcinolone acetonide %0.025 Triamcinolone acetonide %0.1
<i>Sınıf 6 (zayıf)</i>	Alclometasone dipropionate %0.05 Desonide %0.05 Fluocinolone %0.01 Hydrocortisone butyrate %0.1
<i>Sınıf 7 (en zayıf)</i>	Hydrocortisone %1- %0.5-%0.25 Dexamethasone %0.1

2.8.3.2.Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

İki farklı nonsteroidal topikal kalsinörin inhibitörü (TKI) vardır: takrolimus ve pimekrolimus. Takrolimus %0,1 sadece yetişkinler için onaylanmıştır. TKI'leri Streptomyces bakterileri tarafından üretilirler ve proinflamatuvar sitonkinlerin ve AD enflamatuvar reaksiyon mediatörlerinin üretimini bloke ederek kalsinörine bağlı T hücre aktivasyonunu inhibe ederler. Ayrıca mast hücre aktivasyonuna etki ederler. Takrolimusun, epidermal dendritik hücrelerin hem sayısını hem de uyarıcı özelliğini azalttığı gösterilmiştir. Takrolimus %0.03 merhem ve pimekrolimus %1 krem sadece 2 yaş üzerindeki AD'li hastalarda endikasyon olarak belirtilmiş olsa da Amerikan Dermatoloji Akademisi kılavuzlarında orta-ciddi hastalığı olanlarda endikasyon dışı olarak 2 yaş altındaki hastalarda kullanımı önerilmektedir [112].

TKI kullanımı ile ilişkili advers reaksiyonlar, uygulama bölgesinde geçici kaşıntı, yanma hissidir (topikal krem/merhem buzdolabında tutularak bu etki kısmen azaltılabilir). Uzun dönem TKI kullanımı cilt atrofisine yol açmaz ve topikal steroid uygulamasıyla incelmış olan epidermal bariyeri koruyabilmektedir. Bir çalışmada takrolimus %0.1 merhem AD'li çocuklarda 12 aya kadar uzun süreli tedavide etkinlik ve güvenliğini göstermiştir. Takrolimus %0.1 merhem, orta ve şiddetli AD için genellikle TKS'ler ile birlikte kullanılırken, pimekrolimus %1 krem hafif ve orta şiddette AD için endikedir. TKI'leri, özellikle göz kapağı, yüz ve kıvrım bölgelerinde ortaya çıkan AD tedavisi için önerilmektedir. Ayrıca, TKS'lerin uzun süre kullanılmasını gerektirecek, sık alevlenme ile seyreden veya dirençli olan olgularda da kullanımı uygundur. TKI'lerin kronik kullanımı ile ilgili malignite gelişimi konusunda endişeler olsa da; genel popülasyona göre uzun süre kullanan hastalarda lenfoma riskini arttırdığına dair kısa veya orta vadeli (<10 yıl) kanıt yoktur. Yapılan son araştırmalarda, haftada 3 kez takrolimus kullanan hastalarda alevlenmenin önlendiği ve ilk hastalıktan relaps olana kadar geçen sürenin daha uzun olduğu tespit edilmiştir [113-116].

2.8.4. Islak sargı uygulaması

1987 yılında tanımlanan, orta ve ağır AD vakalarında topikal uygulanan ajanın emilimini arttırmayı amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Uygulamada deri banyo yoluyla ıslatılır. Topikal ajan istenen alana sürülüp ılık suyla ıslatılıp sıkılmış bir sargı bezi ya da pamuklu giysi ile sarılır. Bu ıslak bezin üzerine kuru bir sargı bezi tekrar sarılıp yaklaşık 8 saat bekletilir. Bu sayede oluşturulmuş nemli ortam bir taraftan derinin hidrasyonunu arttırırken diğer taraftan topikal ajanın emilimini arttırır. Oluşturduğu fiziksel bariyer ile kaşıntıların da kırılmasını sağlar. En fazla 2 hafta uygulama önerilmektedir. Şiddetli atakların ya da dirençli lezyonların tedavisinde sistemik tedavi başlamadan önce uygulanabilecek bir yöntemdir [117].

2.8.5. Topikal antimikrobiyal tedavi ve antiseptikler

Hem fiziksel bariyerin yetersiz olması hem de antimikrobiyal peptid üretiminin bozuk olması AD'li hastaların deri enfeksiyonlarına yatkın olmasına neden olur. Özellikle S.aureus, kolonizasyona ve klinik enfeksiyona neden olabilir. S.aureus'un salgıladığı toksinler, epidermal bariyeri hasarlandırıp alerjenlerin penetrasyonunu arttırarak enflamasyona neden olmaktadır. İlaç direnci oluşturmamak için antimikrobiyal ajanlar rutin olarak önerilmez. Sadece klinik olarak enfeksiyon bulgularının olması durumunda antimikrobiyal ajanlar kullanılmalıdır. Dilüe edilmiş çamaşır suyu banyoları S.aureus kolonizasyonu ve enfeksiyonuna yönelik uygulanan bir yöntemdir. Yarım bardak (120ml) %6'lık evde kullanılan çamaşır suyu tam doldurulmuş (150litre) küvet içinde %0.005 konsantrasyonda dilüe edilir. Hastanın yüz ve boynu küvete sokulmadan 5-10 dk'lık banyo, haftada 2 kez tekrarlanır. Yapılan başka bir çalışmada ise çamaşır suyu banyosunun sadece su ile yapılan banyo ile karşılaştırıldığında; S.aureus kolonizasyonu ve AD kliniği üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir [111] [118].

2.8.6. Sistemik Tedavi

Topikal tedavi ile hastalığın kontrol altına alınamadığı orta ve şiddetli hastalarda sistemik tedavi gereksinimleri ortaya çıkabilir. Sistemik tedavinin başlaması için hastanın deri bulgularının önemli fiziksel, duygusal ve sosyal etkilere yol açtığının görülmesi gereklidir. Bu ilaçlar hastalığı kontrol altına alan en düşük dozlarda kullanılmalı ve idamesinde de mümkün olan en düşük dozlar seçilmelidir. Siklosporin (Cs), metotreksat (MTX), mikofenolik asit ve azatiyoprin (AZA) en çok kullanılan ve etkinliği bilinen tedavilerdir. Lökotrien reseptör inhibitörleri, oral kalsinörin inhibitörleri hakkında veriler sınırlıdır. Sistemik kortikosteroidler, akut enflamasyon ve alevlenmeyi baskılamaktadır ancak tedavi kesilmesi ile hızlı alevlenmelere yol açması ve yan etki profili (büyüme geriliği, osteoporoz, katarakt, lenfopeni) nedeni ile genelde tercih edilmemektedir.

Sistemik immün modülatör ilaçlar yaygın kullanımlarına rağmen uygun doz, tedavi süresi ve izlem protokolleri açısından yeterli veri bulunmamaktadır. İnterferon-gama; diğer tedavilere dirençli olan AD hastalarında kullanılmakta, etkinliği hastaya göre değişen, başarısı orta dereceli bir tedavidir. Biyolojik ajanlarla ilgili beklenti oldukça yüksektir ancak bazı yeni ajanlar dışında denenenlerden yeterli sonuç alınamamış ve henüz etkinliğini gösteren çalışmaların yetersiz olması nedeni ile AD tedavisinde az oranda kullanılmaktadır [119].

2.8.7 Antihistaminik Tedavi

Deriyi kaşıma histamin ve diğer mediyatörlerin salınımını indükleyerek kaşıntıyı şiddetlendirir. Bu durum yaşam kalitesini etkileyip uyku problemlerine neden olabilir. Hem sedatif etkili hem de sedatif etkili olmayan antihistaminikler sıklıkla reçete edilmektedir. Sedatif olmayanlar AD’de kaşıntı kontrolünü yönetmede daha az faydalıdır. Sedatif etkili olan oral antihistaminiklerin (örn; hidroksizin, difenhidramin), hastanın uyku kalitesini arttırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, antihistaminiklerin AD’nin ilerlemesini azalttığını gösteren kanıt yoktur [120].

2.8.8. Fototerapi

Ultraviyole (UV) A ve UVB'nin fotokarsinogenez etkisinin fazlalığı nedeniyle dar band-UVB etkinlik ve güvenlik açısından günümüzde ilk planda tercih edilen tedavidir. UV ışınlar, nöropeptid ve nörotropinlerin salınımı azaltır, enflamatuvar hücrelerde apoptoz, langerhans hücresi ve dendritik hücre göçünde azalmaya neden olur. Ayrıca S.aureus'un kolonizasyonunu azalttığı düşünülmektedir. Fototerapi, AD'nin tek başına topikal ilaçlarla kontrol edilemediği veya geniş vücut yayılımına sahip hastalar için terapötik bir seçenektir. AD tedavisi için TKS'lerle birlikte fototerapi uygulanabilir. UV ışık tedavisi ile hem oral hem de topikal psoralenin birlikte kullanımının, tedavinin ilk 2 haftasında kaşıntı semptomlarını azalttığı gösterilmiştir. [121] UV ışın tedavisi 12 yaş altındaki çocuklarda, akut alevlenme döneminde (UVA1 hariç) ve güneş ışığı ile klinik durumu kötüleşen hastalarda uygulanmamalıdır. Pahalı bir tedavidir; 6-12 hafta boyunca haftada 3-5 seans şeklinde uygulanması gerekir. Seans öncesinde nemlendirici ve TKS'ler cilde uygulanır. TKI'ler ile birlikte kullanımı fototerapinin yan etkilerini arttıracığı için birlikte kullanım önerilmez [5].

2.8.9. İmmunomodülatör Tedavi

Sistemik steroidler, hızlı klinik iyileşme sağlamak amacıyla AD tedavisinde kullanılabilir. Ancak kısa süreli ve kontrollü olarak sınırlı hasta grubunda önerilmektedir. Avrupa Deri ve Zührevi Hastalıklar Akademisi metilprednizolon tedavisini, 1-2 haftadan 1 aya kadar kademeli arttırarak maksimum 0.5 mg/kg/gün dozunda önermektedir [122]. Mevcut yan etkileri ve rebound etki ile hastalığın daha şiddetli karşımıza çıkma olasılığı nedeni ile günümüzde hem yetişkinlerde hem de çocuklarda eskisi kadar tercih edilmemektedir.

Siklosporin A (CyA), TKI'lerde olduğu gibi, kalsinörine bağımlı yolları inhibe eder ve IL-2 ve IFN-gama gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin azalmasına neden olur. Çok sayıda klinik çalışma, CyA'nın yetişkin ve çocuk dönemi AD tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Tedavi kesilmesinden sonra nüks sıklıkla görülse de tedavi sonrası hastalık şiddeti sıklıkla başlangıç seviyelerine geri dönmemektedir. Oral CyA'nın, AD tedavisinde etkili

olmasına rağmen olası yan etkiler özellikle renal toksisite nedeniyle, CyA kullanımı ciddi refrakter hastalığı olanlarla sınırlandırılmalı, kontraendikasyonlara dikkat edilmeli ve tedavi sırasında kan basıncı ve laboratuvar parametreleri yakından izlenmelidir. Yan etkiler arasında nefrotoksisite, hepatotoksisite, hipertansiyon, hipertrikoz, artmış enfeksiyon riski ve malignite sayılabilir. Tedavi, hastanın bireysel tıbbi durumuna bağlı olarak kısa veya uzun süreli tedavi şeklinde, yüksek doz (3-5 mg/kg/gün) veya düşük doz (2,5 mg/kg/gün) uygulama olarak planlanabilir. Tedavi prensibi, en düşük etkili dozu en kısa sürede vermeyi hedeflemelidir, çünkü toksisite her iki faktörle de ilişkilidir.

Azatiyoprin, 6-merkaptopürinin bir imidazol türevi ve DNA üretimini inhibe eden bir pürin analogudur. Bu nedenle öncelikle yüksek proliferasyon oranı olan enflamatuar hastalıklarda kullanılır. Hem T hem B lenfositleri etkiler. AD’de azatiyoprin kullanımı ile ilgili çok sayıda retrospektif çalışmalar bulunmaktadır ve şiddetli hastalığı olanlarda da etkinliği ile ilgili kanıtlar vardır. Azatiyoprin; miyelosupresyon, hepatotoksisite, gastrointestinal hastalıklar, enfeksiyonlara yatkınlık ve olası cilt kanseri gelişimi dahil olmak üzere birçok yan etkiye sahiptir. Azatiyoprin, tiyopürin metiltransferaz ile metabolize edildiğinden immunsupresif tedaviye başlamadan önce enzim düzeyine bakılması gerekmektedir. Dermatolojik endikasyonlar için önerilen dozu 1 ile 3 mg/kg/gün’dür ancak tiyopürin metiltransferaz seviyelerine göre doz ayarlaması yapılmalıdır. Tedavi sırasında düzenli kan testleri yapılmalıdır. Çocuklarda kullanımını destekleyen kanıtlar birkaç gözlemsel çalışma ile sınırlı olup bu vakalar ciddi dermatiti olan hastalardır. Retrospektif bir çalışmada, 3-17 yaş arası 28 çocuk, 1-29 ay boyunca azatiyoprin ile tedavi edilmiş ve 17’sinde (%61) anlamlı düzelme görülmüştür [5, 123].

Metotreksat (MTX), siklosporinin kontraendike olduğu veya tolere edilemediği ciddi AD’li çocuklarda alternatif bir tedavi seçeneğidir. Etkisi yavaş başlar, 6-8 haftalık tedaviden sonra etkileri ortaya çıkar. Genellikle haftada bir kez oral yolla uygulanan 0,5 mg/kg/doz ile başlanır. Doz tolere edildiğinde, haftada maksimum 25 mg’a kadar kademeli arttırılır. Metotreksat toksisitesini azaltmak için günde 1 mg folik asit oral destek önerilir. Metotreksat, transmetilasyon reaksiyonlarını inhibe eden ve adenosin salınımı sağlayan folik asit antagonistidir. Anti-enflamatuar etkileri, lenfosit proliferasyonunun inhibisyonu ve adenosinin antienflamatuar etkisinden kaynaklanır. MTX genellikle iyi tolere edilir. Yan etkileri arasında

gastrointestinal rahatsızlıklar, hepatotoksisite, kemik iliği baskılanması ve nadiren idiyopatik pulmoner fibrozis bulunur. Çocuklarda AD tedavisi için metotreksat çalışmaları birkaç retrospektif çalışma ve küçük bir randomize çalışma ile sınırlıdır. Bu çalışmaların kalitesi genelde düşüktür, tedavi dozu ve süresi, sonuçların değerlendirilmesi ve takip süresi bakımından yüksek değişkenlik gösterir. On iki haftalık randomize bir çalışmada; 8-14 yaş arasında ağır AD'li 40 çocukta MTX kullanımı (7,5mg/hafta) düşük doz siklosporinle (2,5mg/kg/gün) karşılaştırılmıştır. 12.haftada SCORAD indeksindeki ortalama azalma iki grupta da benzer bulunmuştur. İki grupta da tedavi iyi tolere edilmiştir [124, 125].

Mikofenolat mofetil, inozin monofosfat dehidrogenaz inhibisyonu yoluyla purin biyosentez yolağını bloke eder. T ve B hücre proliferasyonunu inhibe eder. Çocuklarda AD tedavisi için mikofenolat mofetil çalışmaları sınırlıdır. 14 çocukla yapılan bir çalışmada, mikofenolat mofetil dozu başlangıçta 12-40 mg/kg/gün ve maksimum 75 mg/kg/gün (maksimum doz 3 gr/gün)'e kadar ayarlanmıştır. Bir hasta dışında hepsinde hastalıkta iyileşme görülüp, ilk yanıt tedavinin 8. haftasında bildirilmiştir. Hastaların tümü tedaviyi iyi tolere etmiştir. İki hastada, tedavinin ilk haftalarında gastrointestinal yan etkiler görülmüştür. Bu tedavide görülen yan etkiler arasında gastrointestinal rahatsızlıklar, miyelosupresyon ve enfeksiyonlar yer almaktadır [126, 127].

2.8.10. Biyolojik Ajanlar

Dupilumab, IL-4 ve IL-13 reseptör alfa antagonisti olan monoklonal antikordur, Th2 yanıtını azaltır. FDA tarafından Mart 2019'da 12 yaş ve üzerinde, topikal ajanlarla kontrol edilemeyen orta ve ciddi AD'li hastaların tedavisinde onaylanmıştır. En yaygın görülen yan etkiler enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar ve konjonktivitir. Çocuklarda kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Güvenlik, farmakokinetik ve dupilumabın etkinliğini değerlendirilen çocuk ve ergenlerdeki klinik çalışmaların sonuçları beklenmektedir. Eylül 2020'de şiddetli AD'li 6-11 yaş arası çocuklarda yapılan çalışmada NBUVB erişilebilir değilse diğer sistemik immunsupresif tedaviler yerine dupilumab kullanımı önerilmiştir[128].

Nemolizumab, IL-31'in A reseptörüne karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. 13 yaş ve üzerinde orta ile şiddetli kaşıntısı olan 215 hastayı içeren randomize çalışmada (faz3) kaşıntı şikayetini %43 oranında azalttığı bulunmuştur, etkinlik ve güvenlik değerlendirilmesi için uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç duyulsa da kaşıntı döngüsünü sekteye uğratmada nemolizumab umut verici bir ajan olarak görülmektedir [129].

Yeni topikal ajanlardan Crisaborole, hafif ve orta şiddetli AD tedavisi için Aralık 2016'da FDA tarafından onaylanan, bor bazlı, küçük molekülü, topikal bir fosfodiesteraz 4 (PDE4) inhibitörüdür. Ergen ve yetişkinlerde yapılan ön çalışmalarda, %2 merhem crisaborolenin eritem, soyulma, eksüdasyon, likenleşme ve kaşıntı dahil atopik dermatit klinik belirtilerini iyileştirebileceği gösterilmiştir. Yan etkileri hafif olmakla birlikte uygulama bölgesinde ağrı ve parestezi görülebilir. Sistemik maruz kalmanın maksimum kullanımdan (3 mg/cm²) sonra bile sınırlı kaldığı gösterilmiştir [130].

2.8.11. İmmunoterapi

Subkutan immünoterapi (subcutaneous immunotherapy, SCIT) ve sublingual immünoterapinin (sublingual immunotherapy, SLIT) AD'teki etkinliği tartışmalıdır. AD'li çocuklarda SCIT uygulanması ile dermatit bulgularının düzeldiği, bu düzelmenin 8 hafta kadar kısa bir sürede meydana geldiği ve bir yıl kadar da iyilik halinin devam ettiği bulunmuştur [131]. SCIT'nin etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Yapılan çift kör kontrollü çalışmada AD'li çocuklarda 8 ay ev akarı ile SCIT uygulanma sonrasında herhangi bir yararı bulunamamıştır [132]. İmmünoterapi ile ilgili hangi hastaların tedavi yönteminden fayda sağlayabileceği belirsizdir. Ev tozu akarına karşı duyarlılığı kanıtlanmış hastalar (alerjene özgü pozitif test, alerjen maruziyet sonrası alevlenme..) ve konvansiyonel tedavilerle kontrol edilemeyen ciddi egzeması olanlarda immünoterapi bir tedavi seçeneği olabilir [133].

2.8.12. Alternatif Tedaviler

Vitaminler, balık yağı ve bitkisel kaynaklı esansiyel yağ asitlerinin atopik dermatit tedavisinde faydası gösterilmemiştir.

Esansiyel yağ asidi gama-linolenik asit bakımından zengin olan akşam çuha çiçeği ve hodan yağı, atopik dermatitin tedavisinde alternatif olarak yaygın kullanılmaktadır. Bununla birlikte, egzema için gama-linolenik asit takviyesi ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Egzema tedavisi için akşam çuha çiçeğinin kullanımı ile ilgili çocuk ve yetişkinlerde yapılan 19 randomize çalışmanın meta-analizinde, plasebo grup ile karşılaştırıldığında egzema semptomlarında hem katılımcılar hem de klinisyenler tarafından anlamlı bir fark bulunmamıştır [134, 135].

İki küçük randomize çalışmada, melatonin takviyesinin atopik dermatitli çocuklarda ve ergenlerde hastalık şiddetini azalttığı ve uyku kalitesinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Uzun süreli destek tedavisinde güvenliğini belirlemek için daha uzun süreli araştırmalara ihtiyaç vardır [136]

3. MATERYAL ve METOD

3.1 Çalışma Grubu

Araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmunoloji ve Alerji Polikliniği'ne Ocak 2016- Ocak 2019 yılları arasında başvuran, Hanifin-Rajka kriterlerine göre atopik dermatit tanısı alan hastaların, hastane hasta bilgi sistemindeki (PROBEL) kayıtlı bilgileri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma için, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu (13.02.2019 tarihli ve 2019/03-15 karar numaralı) tarafından onay alınmıştır. Kayıtlardan hastaların yaşı, cinsiyeti, başvuru yaşı, başvuru yakınması, doğum şekli, doğum haftası, cilt bulgularına eşlik eden sistem semptomları, son 1 yılda geçirdiği bronşiolit sayısı, ailede alerjik hastalık öyküsü, serum total IgE düzeyleri, serum eozinofil sayısı ve yüzdesi, immunglobulin düzeyleri, deri prik test, yama testi ve alerjen spesifik IgE sonuçları, tedavi şekli, varsa besin alerjisine yönelik diyet önerileri, besin provokasyon test sonuçları kaydedildi. İlk başvuru tarihinden en az 1 yıl sonra hastaların tolerasyon durumu değerlendirildi. Tolerasyon yaşına göre hastalar; 2 yaş ve öncesinde (≤ 2 yaş) ve 2 yaşından sonra (>2 yaş) tolerans geliştiren olarak iki gruba ayrıldı.

Dahil edilme kriterleri

1. Hanifin Rajka kriterlerine göre AD tanısı konulan
2. Başvuru anında 1 ay-18 yaş arası olanlar

Dahil edilmeme kriterler

1. Yenidoğan dönemi ve 18 yaş üzeri olanlar
2. İmmün yetmezlik veya kronik hastalığı olanlar

3.2 Total IgE düzey ölçümü

Cobas C 411 Cihazı ile Elektrokemiluminesans / Sandviç Yöntemiyle yapıldı. Spesifik proteinlerin klonlanmasını ve saflaştırılmasını sağlayan yeni metodoloji (recombinant alerjenler) kullanıldı. Tüm yaş grubunda serum IgE düzeyi 45 UI/ml'nin üzeri IgE yüksekliği olarak tanımlandı [137].

3.3 Eozinofil sayı ölçümü

Kounter ile belirlendi (Pharmacia, Kalamazoo, MI). Çocukların tam kan sayımından kounter ile elde edilen eozinofil sayısı ve yüzdesi kaydedildi. Toplam eozinofil sayısı 470 /mm³ ve/veya %4'ün üzeri eozinofili olarak değerlendirildi [137].

3.4 Spesifik IgE ölçümü

Aeroalerjenler için spesifik IgE paneli phadiatop (CAP; Phadia) ile besin paneli (FX5 CAP; Phadia), süt, yumurta RAST FEIA yöntemi ile bakıldı. 0,35 kU/l ve üzerindeki değerler pozitif, altındaki değerler negatif olarak kabul edildi. (ImmunoCAP (Phadia AB®, Uppsala, Sweden) method)

3.5 Deri Prik Testi ve Yama Testinin Uygulanması

DPT'ler antihistaminiklerin ve sistemik steroidlerin en az bir hafta boyunca kullanılmadığı, her iki ön kol volar yüzeye lezyonsuz ve topikal steroid tedavisi uygulanmayan alanlara yapıldı. Pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı. DPT'ler yapıldıktan 15 dakika sonra değerlendirildi. Negatif kontrole göre 3 mm'den daha büyük endürasyonlar pozitif olarak değerlendirildi.

Yama testi için; alerjenler, IQ Ultimate™ isimli özel kağıdın bölmelerine yerleştirildi (Chemotechnique MB, Vellinge, Sweden). Her bölmenin hacmi 32µL ve bölmenin iç alanı 64 mm² idi. Bu bölmeler, yapışkan hipoalerjenik bant ile hastanın sırtına uygulandı. Hastalar ilk olarak 48.saatte, sırtlarındaki kağıtlar açıldıktan 20 dk sonra değerlendirilmiştir. İkinci okuma ilk değerlendirmeden 24 saat sonra (test başladıktan 72 saat sonra) yapıldı. Avrupa çalışma grubunun (European Task Force on Atopic Dermatitis) önerisine göre değerlendirme yapıldı. En az +2 ifade edilen reaksiyonlar pozitif kabul edildi[138, 139].

3.6 İmmunglobulinlerin Ölçülmesi

Tüm çocukların Ig A, Ig M, Ig G ölçümleri serumda Dade Behring BN ProSpec Cihazı ile İmmunonefelometrik yöntemiyle yapıldı. Yaş gruplarına göre immunglobulin değerleri gruplandırıldı. Türk çocuklarına göre -2 SDS'nin altı düşük, +2 SDS'nin üstü yüksek, ara değerler normal olarak kabul edildi[140].

3.7 İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) Windows 22.0 programı kullanıldı. Bağımlılık durumunu değerlendirmek için analizlerde Ki-Kare (*Chi-square*) testi ve Fisher Exact Ki-Kare testi kullanıldı.

Normal dağılım için Kolmogorov-Smirnov testiyle analizler yapıldı. Gruplardan herhangi biri normallik varsayımını karşılamadıysa, parametrik olmayan test yöntemleri seçildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U-test ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Sürekli veriler arasındaki korelasyon Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Atopik dermatit tanısı ile çalışmamıza dahil ettiğimiz 564 hastanın 221 (%39,2)'i kız, 343 (%60,8)'ü erkekti (Tablo 5). Hastaların ortalama başvuru yaşı 15.34 ± 13.33 aydı. Başvuru sırasında hastaların en küçüğü 1 aylık, en büyüğü 59 aylıktı. Hastalarımızın tümü ilk defa çocuk alerji kliniğinde değerlendirilmişti.

Tablo 5. Olguların cinsiyete göre dağılımı

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kız	221	39.2
	Erkek	343	60.8
	Toplam	564	100

Hastaların 329 (%58,3)'u ilk 12 ayda, 120 (%21,3)'si 13-24.aylarda, 115 (%20,4)'i 25-60.aylarda polikliniğimize başvurmuştu (Tablo 6).

Hastaların doğum şekilleri ve zamanları incelendiğinde 344 (%61)'ü sezaryen (C/S) ile, 220 (%39)'si vaginal yol (NSVY) ile doğmuştu. Doğum zamanlarına bakıldığında, 506 (%89,7) hastanın miad, 58 (%10,3) hastanın prematür olduğu saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Atopik dermatitli hastaların demografik verileri

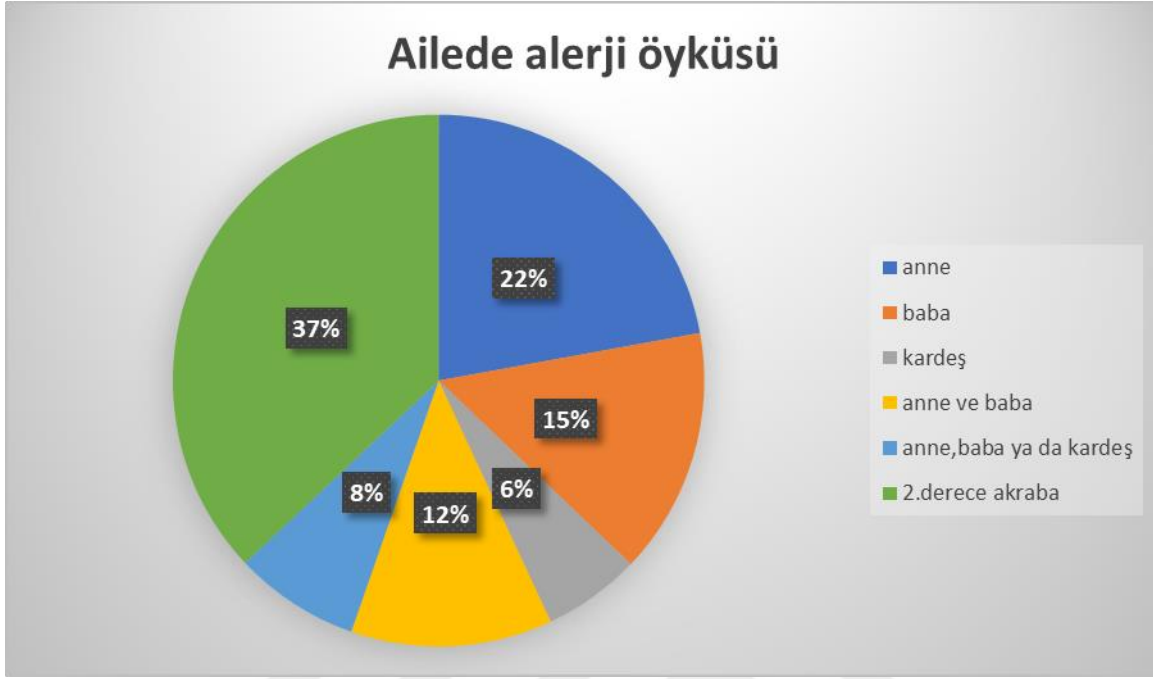
		Cinsiyet		
		Sayı (n)/ Yüzde(%)		
		Kız	Erkek	Total
Başvuru yaşı	0-12 ay	122(%21,6)	207(%36,7)	329(%58,3)
	13-24 ay	48(%8,5)	72(%12,8)	120(%21,3)
	25-60 ay	51(%9)	64(%11,4)	115(%20,4)
Doğum şekli	NSVY	124(%22)	96(%17)	220(%39)
	C/S	141(%25)	203(%36)	344(%61)
Doğum haftası	Miad	199(%35,3)	307(%54,4)	506(%89,7)
	Prematür	22(%3,9)	36(%6,4)	58(%10,3)
Ailede alerjik hastalık öyküsü	Var	134(%23,7)	197(%35)	331(%58,7)
	Yok	87(%15,4)	146(%25,9)	233(%41,3)
Total		221(%100)	343(%100)	564(%100)

Hastaların başvuru yakınmaları incelendiğinde; tüm yaşlarda en sık görülen yakınma döküntüydü. Tablo 7’de atopik dermatitli hastaların başvuru yakınmalarına göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 7. Atopik dermatitli hastaların başvuru yakınmalarına göre dağılımı

		Sayı (n)/ Yüzde (%)			Total
Başvuru yakınma		0-12 ay n(%)	13-24 ay n(%)	25-60 ay n(%)	0-60 ay n(%)
	Döküntü	203(%36)	64(%11,3)	49(8,7)	316(%56)
	Döküntü + kaşıntı	56(%9,9)	32(%5,7)	49(%8,7)	137(%24,3)
	Döküntü + ciltte kuruluk	50(%8,9)	17(%3)	6(%1,1)	73(%13)
	Döküntü + kaşıntı + Ciltte kuruluk	20(%3,5)	7(%1,3)	11(%1,9)	38(%6,7)
	Total	329(%58,3)	120(%21,3)	115(%20,4)	564(%100)

Ailede alerjik hastalık öyküsü, 564 hastanın 331 (%58,7)’inde saptandı (Tablo 6). 209 (%37) hastanın 1. derece akrabalarında, 122 (%21,7) hastanın 2. derece akrabalarında ailede alerjik hastalık öyküsü vardı (Şekil 4).



Şekil 4. Ailede alerjik hastalık öyküsü

Hastaların cilt bulgularına eşlik eden sistem semptomları sorgulandığında 190 (%33,7) hastada ek semptomun eşlik ettiği görüldü. Bunların 67 (%11,9)'sinde gastrointestinal semptomlar (kanlı, mukuslu dışkılama vb.), 114 (%20,2)'ünde solunum semptomları (öksürük, hışıltı vb.) ve 9 (%1,6)'unda her iki sisteme ait semptomların eşlik ettiği bulundu (Tablo 8). Tüm hastaların 123 (%21,8)'ünde bronşiolit geçirme öyküsü vardı. Son 1 yılda 3 ve üzeri bronşiolit geçiren 38 (%6,7) hasta, 3'ten az sayıda bronşiolit geçiren 85 (%15,1) hasta tespit edildi.

Tablo 8. Atopik dermatitli hastalarda cilt bulgularına eşlik eden diğer sistem semptomları

Cilt bulgularına eşlik eden sistem semptomları	Sayı (n)	Yüzde (%)
GİS semptomları	67	11,9
Solunum semptomları	114	20,2
GİS + solunum semptomları	9	1,6
Semptom yok	374	66,3
Total	564	100,0

Eozinofil sayısı 549 hastada değerlendirilmiş olup; eozinofil sayısına göre 291 (%53) hastada, eozinofil yüzdesine göre 229 (%41,7) hastada eozinofili saptandı. Serum total IgE düzeyi hastalarımızın 527 (%93,4)'sine bakılmış olup 309 (%54,7) hastada normal, 218 (%41,3) hastada yüksek tespit edildi. Tablo 9'da hastalara ait laboratuvar bulguları özetlenmiştir

IgA, IgG ve IgM düzeylerinin yaş arttıkça yükseldiği görülmüştür (Tablo 10). Başvuru anında serum IgA, IgG ve IgM değerlerinde düşüklük saptanan hastalar ile normal saptanan hastalar arasında cilt bulgularına eşlik eden semptomlar, besin duyarlılığı ve tolerasyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). İmmünglobulinler başvuru anındaki veriler ile değerlendirilmiş olup sonraki kontrollerde düşük saptanan hastaların normal referans aralığına geldiği görüldü, immün yetmezlik lehine düşünülmeydi.

Tablo 9. Atopik dermatitli hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulguları

Veri		Sayı (n)	Yüzde (%)
Eozinofil sayısı ^a	Normal	258	46,9
	Yüksek	291	53,1
Eozinofil yüzdesi ^a	< % 4	320	58,3
	≥ % 4	229	41,7
Serum total IgE düzey ^b	Normal	309	58,6
	Yüksek	218	41,4
Serum IgA düzey ^c	Normal	252	97,3
	Düşük	7	2,7
Serum IgG düzey ^d	Normal	150	89,3
	Düşük	18	10,7
Serum IgM düzey ^e	Normal	154	95,7
	Düşük	7	4,3

Bilgilerine ulaşılan; a: 549 hasta için yapılan dağılım, b: 527 hasta için yapılan dağılım, c:259 hasta için yapılan dağılım, d:168 hasta için yapılan dağılım, e:161 hasta için yapılan dağılım

Tablo 10. Serum immunglobulin değerlerinin başvuru yaşına göre dağılımı

Immunglobulinler	Başvuru yaşı	Sayı (n)	Ortanca (min,max)
Total IgE^a	0-12 ay	306	15,7 (0,8-1203)
	13-24 ay	114	40,7 (2,6-1122)
	25-60 ay	107	82 (2,8-2000)
	Total	527	32 (0,8-2000)
IgA^b	0-12 ay	153	26,1 (4,7-262)
	13-24 ay	64	37,9 (0-365)
	25-60 ay	42	54,7 (22-281)
	Total	259	34,5 (0-365)
IgG^c	0-12 ay	90	524 (41-1593)
	13-24 ay	46	665 (315-1020)
	25-60 ay	32	708 (441-1111)
	Total	168	579,65 (41-1593)
IgM^d	0-12 ay	87	68(20,7-162,9)
	13-24 ay	42	88,3(35,1-268)
	25-60 ay	32	94,9(43-201,1)
	Total	161	81 (20,7-268)

a:527 hasta için yapılan dağılım, b:259 hasta için yapılan dağılım,

c:168 hasta için yapılan dağılım, d:161 hasta için yapılan dağılım

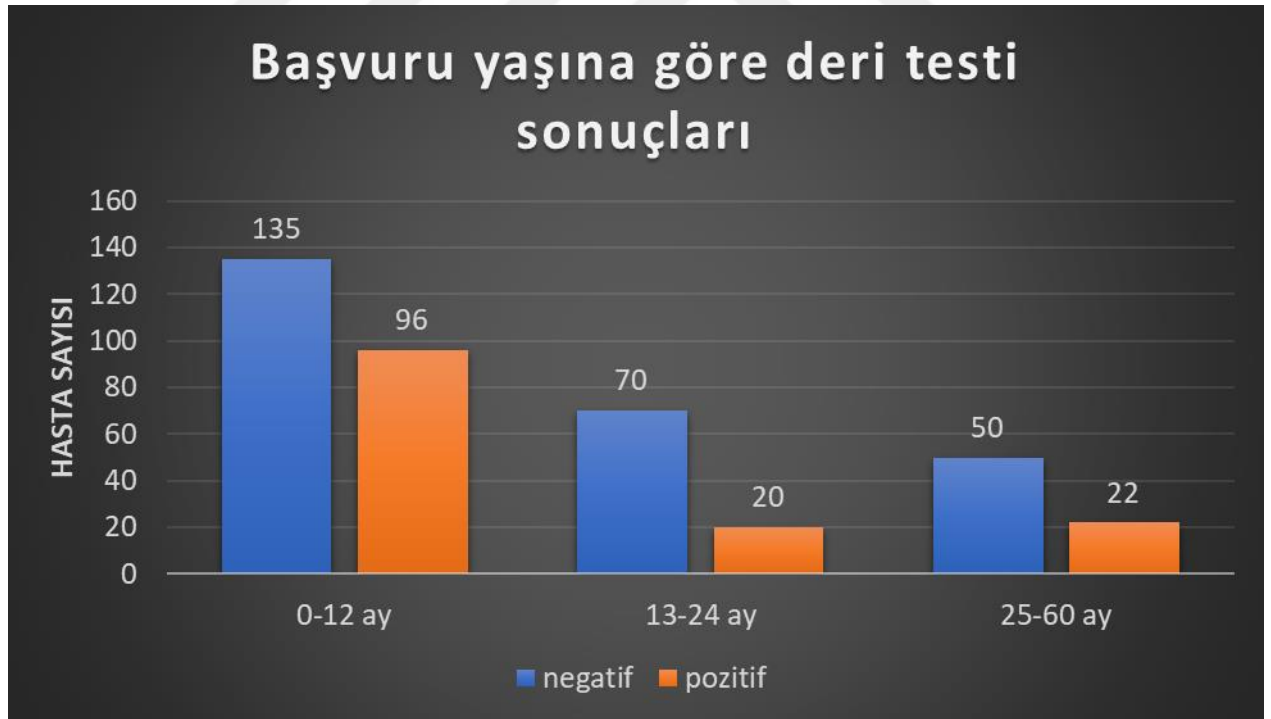
Serum total IgE yüksekliği açısından hastalar değerlendirildiğinde; 0-12 ay arasında 93 (%17,6) hasta, 13-24 ay arasında 53 (%10) hasta ve 25-60 ay arasında 72 (%13,6) hastada serum total IgE düzeyleri yüksekti. Başvuru yaşları arttıkça gruplar arasında serum total IgE değerlerinin daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 11). Serum total IgE düzeyi yüksek olan 218 (%41,4) hastanın 144 (%27,3)'ü erkek, 74 (%14,1)'ü kadındı ve erkek hastalarda serum total IgE düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.02$).

Tablo 11. Başvuru yaşına göre serum total IgE düzeylerinin karşılaştırılması

		Serum Total IgE ^a			
		Normal n/(%)	Yüksek n/(%)	Total n/(%)	P değeri
Başvuru yaş	0-12 ay	213(%40,4)	93(%17,7)	306(%58,1)	<0.001
	13-24 ay	61(%11,5)	53(%10)	114(%21,5)	
	25-60 ay	35(%6,7)	72(%13,7)	107(%20,4)	
Total		309(%58,6)	218(%41,4)	527(%100)	

a: verisi tam olan 527 hasta değerlendirilmiştir.

Hastaların 393 (%69,7)'üne deri prik testi uygulandı. 393 hastanın 138 (%35,1)'inde DPT'ye göre en az bir alerjene karşı duyarlılık saptandı, yaşlara göre dağılım Şekil 5'te gösterilmiştir. 0-12 ay arasında 95 (%24,1) hasta, 13-24 ay arasında 18 (%4,5) hasta ve 25-60 ay arasında 10 (%2,7) hastada besin duyarlılığı saptandı. Deri prik testi pozitif olan hastaların 109 (%79)'unda gıda alerjen duyarlılığı, 15 (%10,9)'inde inhalen alerjen duyarlılığı ve 14 (%10,1) hastada hem gıda hem inhalen alerjen duyarlılığı birlikte bulundu. DPT'ye göre ilk 1 yaşta gıda alerjen duyarlılığı diğer yaşlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 12).



Şekil 5. AD'li hastaların yaşlara göre deri prik test sonuçları

Tablo 12. Atopik dermatitli hastalarda başvuru yaşlarına göre deri prik test sonuçları

Yaş					
	Sayı(n)/yüzde(%)			Total	P
Deri prik test ^a	0-12 ay n(%)	13-24 ay n(%)	25-60 ay n(%)	Toplam n(%)	
Gıda	87 (%22,1)	17 (%4,3)	5 (%1,3)	109(%27,7)	<0.001
İnhalen	1 (%0,2)	2 (%0,5)	12 (%3,1)	15 (%3,8)	
Gıda+ İnhalen	8 (%2)	1 (%0,2)	5(%1,4)	14 (%3,6)	
Toplam	96 (%24,3)	20 (%5)	22(%5,8)	138(%35,1)	

a: DPT uygulanan 393 hasta için yapılan dağılım

DPT pozitif olan 138 hastanın 123'ünde gıda alerjenlerine karşı pozitiflik olup; en sık hastaların %21,3'ünde yumurta, 2.sıklıkta %12,2'sinde süt duyarlılığı saptanmıştır (Tablo 13). 17 (%4,3) hastamızda diğer alerjenlere duyarlılık saptanmıştır (7 hastada kedi tüyü, 5 hastada akar, 5 hastada ot poleni). Besin duyarlılığı olan hastalarımızın laboratuvar parametreleri incelendiğinde; başvuru yaşlarına göre 0-12 ayda olan hastalarda eozinofil sayı ve yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Serum total IgE düzeyi besin duyarlılığı olan hastalarda başvuru yaşlarına göre karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.10$).

Tablo 13. AD’li hastalarda DPT’ye göre gıda duyarlılığı saptanan olguların dağılımı

Duyarlılık saptanan gıdalar	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yumurta	58	14,7
Süt + yumurta	26	6,6
Süt	22	5,6
Diğer	17	4,3
Total	123	31,2

DPT’ye göre duyarlılık durumu ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.52$). DPT’ye göre duyarlılık saptanan grupta saptanmayan gruba göre eozinofil sayısı ve serum total IgE düzeyi anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$). DPT’de duyarlılık durumu ile doğum şekli ($p=0,22$), doğum haftası ($p=0,43$) ve ailede alerjik hastalık öyküsü olması ($p=0.45$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Deri prik testi sonuçlarına göre hastaların değerlendirilmesi

		Deri prik testi			P değeri
		Pozitif Sayı (n) / Yüzde (%)	Negatif Sayı (n) / Yüzde (%)	Total	
Cinsiyet	Kız	54 (%13,8)	99 (%25,2)	153(%39)	0.52
	Erkek	84 (%21,3)	156 (%36,7)	240(%61)	
Doğum şekli	NSVY	44(%11,2)	98(%25)	142(%36,2)	0.22
	C/S	94(%24)	157(%39,8)	251(%63,8)	
Doğum zamanı	Miad	126(%32)	230(%58,5)	356(%90,5)	0.43
	Prematür	12(%3,1)	25(%6,4)	37(%9,5)	
Eozinofil sayısı ^a	Normal	52 (%13,4)	143 (%37,1)	195(%50,5)	<0.001
	Yüksek	82 (%21,2)	109 (%28,3)	191(%49,5)	
Serum total IgE^b	Normal	59 (%15,6)	153 (%40,4)	212(%56)	<0,001
	Yüksek	79 (%20,8)	88 (%23,2)	167(%44)	
Ailede alerjik hastalık öyküsü	Pozitif	86 (%21,9)	156 (%39,7)	242(%61,6)	0.45
	Negatif	52 (%13,2)	99 (%25,2)	151(%38,4)	

a: 386 hasta için yapılan dağılım, b: 379 hasta için yapılan dağılım

Deri prik test sonuçlarında gıda duyarlı, gıda ve inhalen duyarlı ve inhalen duyarlı saptanan 3 gruptaki hastalarda serum total IgE düzeyleri yüksek saptandı. Gruplar arasında serum total IgE düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.15) (tablo 15).

Gıda spesifik IgE pozitif olanların serum total IgE değerlerinin daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 15). Hastalara ait alerjen spesifik IgE düzeylerinden en sık Süt spesifik IgE değerlendirilmiş olup 413 hastanın 111 (%26,8)'inde pozitif. Yumurta akı spesifik IgE 403 hastanın 172 (%42,6)'sinde pozitif (Tablo 16).

Başvuru anında, 163 (%28,9) hastamızda inhalen spesifik IgE değerlendirilmişti, 21 (%12,8) hastamızda pozitif sonuçlandı. İki yaş ve üzerinde inhalen spesifik IgE pozitifliği 15 (%9,2) hastada saptanmıştır.

Tablo 15. Gıda spesifik IgE ve deri prik testi ile serum total IgE düzeylerinin karşılaştırılması

		Serum total IgE grup Sayı(n)/yüzde(%)			P değeri
		Normal n(%)	Yüksek n(%)	Total n(%)	
Deri prik test	Gıda	46(%35,2)	59(%45)	105(%80,2)	0.15
	İnhalen	3(%2,3)	10(%7,6)	13(%9,9)	
	Gıda + inhalen	3(%2,3)	10(7,6)	13(%9,9)	
Spesifik süt IgE	Negatif	206(%53,2)	74(%19,2)	280(%72,4)	<0.001
	Pozitif	36(%9,3)	71(%18,3)	107(%27,6)	
Spesifik yumurta akı IgE	Negatif	174(%46)	42(%11,2)	216(%57,2)	<0.001
	Pozitif	52(%13,7)	110(%29,1)	162(%42,8)	
Spesifik gıda fx5 IgE	Negatif	233(%49,2)	75(15,8)	308(%65)	<0.001
	Pozitif	52(%11)	114(%24)	166(%35)	

Hastaların başvuru yaşlarıyla besin spesifik IgE değerleri karşılaştırıldığında, başvuru yaşı ileri olan olgularda yumurta akı ve süt spesifik IgE pozitiflik oranı daha düşük saptandı. Ancak tüm yaş grupları değerlendirildiğinde; besin spesifik IgE pozitifliği ile yaş grupları arasında anlamlı ilişki saptanmadı($p>0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Gıda spesifik IgE değerlerinin başvuru yaşı ile karşılaştırılması

		Başvuru yaşı				P değeri
		0-12ay n(%)	13-24ay n(%)	25-60 ay n(%)	Total n(%)	
Sp süt IgE^a	Negatif	215(%52)	56(%13,6)	31(%7,5)	302(%73,1)	0.06
	Pozitif	71(%17,1)	32(%7,8)	8(%2)	111(%26,9)	
Sp yumurta akı IgE^b	Negatif	164(%40,6)	51(%12,7)	16(%3,9)	231(%57,3)	0.08
	Pozitif	111(%27,5)	38(%9,5)	23(%5,7)	172(%42,7)	
Sp gıda fx5 IgE^c	Negatif	203(%40,2)	78(%15,4)	49(%9,7)	330(%65,3)	0.26
	Pozitif	110(%21,8)	32(%6,4)	33(%6,5)	175(%34,7)	

a:413 hasta için yapılan dağılım b: 403 hasta için yapılan dağılım c:505 hasta için yapılan dağılım

Alerjen spesifik IgE düzeyi değerlendirilen hastaların cilt bulgularına eşlik eden ek semptomları (solunum semptomları, GİS semptomları) incelendiğinde; alerjen spesifik IgE pozitifliği ile eşlik eden ek semptom varlığı arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Gıda spesifik IgE ile AD cilt bulgularına eşlik eden sistem semptomlarının karşılaştırılması

Cilt bulgularına eşlik eden sistem semptomları					P değeri
Sayı(n)/yüzde(%)					
		Var n(%)	Yok n(%)	Total n(%)	
Spesifik süt IgE ^a	Negatif	108(%26,1)	194 (%46,9)	302 (%73,1)	0.18
	Pozitif	44(%10,7)	67(%16,2)	111 (%26,9)	
Spesifik yumurta akı IgE ^b	Negatif	84(%20,8)	147(%36,4)	231 (%57,3)	0.40
	Pozitif	66(%16,4)	106(%26,3)	172 (%42,7)	
Spesifik gıdafx5 IgE ^c	Negatif	106(%20,9)	224(%44,3)	330 (%65,2)	0.10
	Pozitif	66(%13,1)	109(%21,7)	175 (%34,8)	

a:413 hasta için yapılan dağılım b: 403 hasta için yapılan dağılım c:505hasta için yapılan dağılım

Anamnezinde besin alerjisinden şüphe edilen ve deri testi negatif gelen 32 hastaya yama testi yapılmış olup 16 (%50) hastada besin duyarlılığı saptandı. Yama testi pozitif olanlarda AD'ye en sık GIS semptomlarının eşlik ettiği saptandı. Yama testine göre, yumurta pozitifliği saptanan hastaların %70'inde AD'ye ek semptom eşlik etmediği gözlemlendi. Yama testi pozitif olan hastalarımızın %81,2'sinde serum total IgE düzeyleri normal aralıktaydı. (Tablo 18).

Tablo 18. AD’li hastalarda yama test sonuçları ile eşlik eden sistem semptomlarının karşılaştırılması

Eşlik eden sistem bulgusu Sayı(n)/yüzde(%)					Total
Yama test	Solunum semptom n(%)	GİS semptom n(%)	Solunum+GİS semptom n(%)	Semptom yok n(%)	Toplam
Yumurta	1 (%6,25)	1 (%6,25)	1 (%6,25)	7 (%43,75)	10 (%62,5)
Süt	1 (%6,25)	2 (%12,5)	0 (%0)	1 (%6,25)	4 (%25)
Soya	0 (%0)	1(%6,25)	0(%0)	1(%6,25)	2(%12,5)
Toplam	2(%12,5)	4(%25)	1(%6,25)	9(%56,25)	16(%100)

230 (%40,7) hastamıza tanısal besin eliminasyonu önerildi. 156 (%27,6)’sında diyetle yanıt alındığı için diyetle devam edildi.

Tedavi olarak hastaların tamamına nemlendirici önerildi. Ek olarak 224 (%43,8) hastaya topikal kortikostereoid, 1 (%0,2) hastaya ise topikal kalsinörin inhibitörü başlandı.

Besin alerjisi nedeniyle takip edilen ve tolerans durumu açısından değerlendirilen 123 hastamızın 83 (%67,4)’ünde besine karşı tolerans geliştiği saptandı. Tolerans gelişme yaş ortancası 22 ay (7-72ay)’dı. Hastalarımızın 49 (%39,9)’u ilk 2 yaşta tolerans geliştirmişti. Tolerans gelişen 83 hastanın 54 (%65)’ünde tolerasyon gelişimi besin provokasyon testleri ile doğrulanmıştır. Besin provokasyon testine göre; 24 (%44,4) olguda yumurta, 16 (%29,6) olguda süt, 12 (%22,2) olguda hem süt hem yumurtaya karşı tam tolerans geliştiği görüldü ve diyetleri tamamen açıldı. 2 (%3,8) hastamızda fırınlanmış ürünlerle kısmi tolerans geliştiği saptandı. Diğer 29 hastamız kendileri evde diyetlerini tamamen açmıştı ve bu süreçte sorun gözlenmemişti.

Cinsiyetle tolerasyon gelişimi arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.005$) (Tablo 19). Kadınlarda erkeklere göre 4,3 kat oranda daha fazla tolerasyon geliştiği bulundu (OR 4,33, %95 Cl, 1.58-11.86, $p:0.004$). Tolerasyon yaşları erkeklerde ortalıca 23 ay (7-72 ay), kadınlarda ortalıca 19 ay (8-58 ay)'dı. Başvuru yaşı ($p=0.06$), serum total IgE düzeyi ($p=0.11$) ve eozinofil sayısı ($p=0.88$) ile tolerasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Tablo 19. Hastaların cinsiyete göre tolerasyon geliştirme durumları

Cinsiyet				P
Tolerasyon	Erkek n(%)	Kadın n(%)	Total n(%)	
Var	48 (%39)	35 (%28,4)	83 (%67,4)	0.005
Yok	33 (%26,9)	7 (%5,7)	40 (%32,6)	
Toplam	81 (%65,9)	42 (%34,1)	123(%100)	

Tolerasyon gelişme yaşına göre kıyaslanan gruplar arasında cinsiyet ($p=0,53$), doğum şekli ($p=0,48$), serum total IgE düzeyi ($p=0,09$) açısından anlamlılık saptanmadı. Başvuru anında eozinofilisi olan hastaların ilk 2 yaşta daha sık tolerans geliştirdiği saptandı ($p=0.01$) (Tablo 20).

Tablo 20. Tolerasyon yaşı ile cinsiyet, doğum şekli ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

		Tolerasyon yaşı			
		Sayı (n)/ Yüzde (%)			
		≤2 yaş n(%)	>2 yaş n(%)	Total n(%)	p
Cinsiyet	Erkek	28(%33,8)	20(%24)	48(%57,8)	0.53
	Kadın	21(%25,3)	14(%16,9)	35(%42,2)	
Doğum şekli	NSVY	13(%15,6)	8(%9,6)	21(%25,2)	0.48
	C/S	36(%43,4)	26(%31,4)	62(%74,8)	
Serum total IgE	Normal	23(%29,1)	10(%12,6)	33(%41,7)	0.09
	Yüksek	24(%30,4)	22(%27,9)	46(%58,3)	
Eozinofil	Normal	14(%16,8)	19(%22,8)	33(%39,6)	0.01
	Yüksek	35(%42,4)	15(%18)	50(%60,4)	
Süt sp IgE	Negatif	23(%30,2)	9(%11,8)	32(%42,1)	0.09
	Pozitif	24(%31,6)	20(%26,3)	44(%57,9)	
Yumurta akı sp IgE	Negatif	16(%21,3)	5(%6,6)	21(%27,9)	0.10
	Pozitif	31(%41,5)	23(%30,6)	54(%72,1)	

5. TARTIŞMA

Atopik dermatit, kronik, tekrarlayan, alevlenmelerle seyreden, ciltte kaşıntı ve kızarıklıklara yol açan inflamatuvar deri hastalığıdır. Özellikle Asya-Pasifik ve Batı Avrupa’da çocukluk çağında AD prevalansı giderek artmaktadır [141]. AD’nin çocuklardaki tahmini prevalansı %15 ile %20’dir [4].

Hastalarımız daha önce alerji uzmanı tarafından değerlendirilmemiş olup ortalama başvuru yaşı 15.39 ± 13.36 ay’dır. Türkiye’de atopik dermatitli hastaların incelendiği bir çalışmada ortalama başvuru yaşı $18,13 \pm 21,5$ ay bulunmuştur[142]. 15 yaş altı 151 atopik dermatitli çocukta yapılan çalışmada; hastaların yaş ortalaması 4 yıl, ortalama başlangıç yaşı 3 yıl bulunmuştur. AD başlangıç yaşı 5 yaştan önce olan %70,22 oranında hasta saptanmıştır[143]. Bizim hastalarımızın tümü 5 yaşından önce başvurmuştu.

Literatürde atopik dermatit kızlarda daha sık görülmektedir (1.3:1) [144]. Norveç’te 7-12 yaş arası okul çocuklarıyla yapılan çalışmada AD’li kız hastaların erkek hastalara oranı 1.4:1 olarak bulunmuştur[145]. Madagaskar dermatoloji bölümündeki çalışmada cinsiyet dağılımında kadın erkek oranı 1.35:1 bulunmuştur[143]. Ülkemizde yapılan 3 farklı çalışmada erkeklerin oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir [1, 20, 22]. Türkiye’nin farklı bölgelerinden 11 çocuk alerji merkezinin katıldığı retrospektif bir çalışmada da erkek kız oranı 1.2:1 bulunmuştur[146]. Bizim çalışmamızda, Türkiye’deki diğer çalışmalara benzer olarak erkeklerin kızlara oranı 1.55:1’dir.

Sistemik bir araştırmada, 11 alerjik gıdaya karşı besin alerjili olgular taranmıştır ve cinsiyet dağılımı değerlendirilmiştir. Bunun sonucunda; besin alerjisi erkeklerde daha yüksek oranda saptanmıştır (1.8:1) [147]. Çalışmamızda besin duyarlılığı olan 123 (%31,2) hastamızın 77 (%19,5)’si erkekti.

Rehber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ebeveyn ve hamilelik ile ilgili faktörlerin (>38 gh, C/S ile doğum, erkek cinsiyet, kış mevsiminde doğma, baba yaşının >37 olması, multiparite ve annedeki alerjik hastalıklar gibi) kuru cilt ve AD için risk faktörü olduğunu belirtmiştir [148]. Başka bir çalışmada C/S ile doğum yapan ve ebeveynlerinden en az birinde

alerjik hastalığı olan çocuklarda daha yüksek gıda alerjisi bulunmuştur (OR 10.0; % 95 CI 3.06-32.7). Ancak tek başına C/S' nin atopik dermatit üzerindeki etkisi anlamlı bulunmamıştır [149]. Çalışmamızda AD'li hastalarda C/S ile doğumun (%61) daha fazla olduğunu ve doğum haftalarının çoğunlukla miad (%89,7) olduğunu tespit ettik. C/S doğum şekliyle, besin duyarlılık gelişimi açısından anlamlı fark tespit etmedik.

Gebelik haftalarının karşılaştırıldığı bir doğum kohort çalışmasında; 29 haftadan önce doğan bebeklerin, 29 haftadan sonra doğan bebeklere göre AD gelişme riski anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Çalışmalarda, prematürite doğanlarda IgE seviyelerinin daha düşük olması ve antijenlere erken maruziyetin tolerasyon gelişimine yol açması ile AD sıklığının azaldığı düşünülmüştür [150]. Bizim de AD tanılı hastalarımızın çoğunluğunu (%88,7) miadında doğanlar oluşturmuştur.

Başvuru yakınmaları incelendiğinde; Madagaskar dermatoloji bölümünde yapılan çalışmada ciltte kuruluk %64,2, kaşıntı %62,9 oranında görülmüştür[143]. Çin'de yapılan bir çalışmada atopik dermatitli hastaların %87'sinde kaşıntı şikayeti olduğu bulunmuştur[151]. Bizim çalışmamızda döküntü tüm hastalarda görülürken, en sık ikinci yakınma %31 oranıyla kaşıntıydı.

Gelişmiş ülkelerde beş yaşından küçük çocuklarda hışıltı prevalansı %15-32 arasında bildirilmiştir[152]. Bizim hastalarımızın 123 (%21,8)'ünde, son 1 yıl içerisinde bronşiolit geçirme öyküsü vardı.

Atopik dermatitli hastaların aile öykülerinin incelendiği Norveç'te yapılan bir çalışmada; anne ya da babada atopik hastalık öyküsü %28,6 iken; anne ve babasında birlikte atopik hastalık görülme oranı %43,9 saptanmıştır. Aynı çalışmada tüm atopik hastalıklara bakıldığında %48 oranında bir ebeveynde eşlik eden atopik hastalık tespit edilmiştir [145]. Ulutaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %53,2 hastada ebeveynlerin en az birinde alerjik hastalık olduğu bulunmuştur [142]. Wadonda-Kabondo N ve arkadaşlarının çalışmasında ebeveynin birinde atopik hastalık olması AD gelişme olasılığının iki ila üç kat arttığını ve her iki ebeveynin de atopik olması durumunda bu riskin üç ila beş kat arttığını bildirmiştir[153]. Wen Hj tarafından yapılan çalışmada AD'li hastaların %70'inde ailede atopik hastalık öyküsü bulunmuştur[154]. Bizim

çalışmamızda da literatüre benzer şekilde AD'li hastalarda ailede alerjik hastalık öyküsünü %58,7 olarak saptadık.

Bir vaka kontrol çalışmasında AD'li çocukların %75'inde serum total IgE düzeyleri yüksek bulunmuştur[155]. Adölesan ve erişkin grubun değerlendirildiği başka bir çalışmada; AD'li hastaların %62,9'unda yüksek serum total IgE düzeyi ve %36,9'unda eozinofili saptanmıştır[156]. Retrospektif bir çalışmada; alerjen duyarlı olmayan çocukların ortalama serum total IgE seviyesi 30.2 kU/l, sadece aeroalerjenlere duyarlı olanlarda ortalama serum total IgE seviyesi 397 kU/l, sadece gıda alerjenlerine duyarlı olanlarda ortalama serum total IgE seviyesi 549 kU/l, hem gıda hem aeroalerjenlere duyarlı olanlarda ortalama serum total IgE seviyesi 3209 kU/l bulunmuştur [157]. Hon ve arkadaşlarının egzemalı hastalarda yaptıkları çalışmada; hastaların %94'ünde en az bir alerjene, %90'nında en az bir aeroalerjene ve %69'unda en az bir gıda alerjenine duyarlılık tespit edilmiştir. Deri prik testine göre duyarlılık saptanan hastaların serum total Ig E seviyesinin yüksek olduğunu saptamışlardır [158]. Bizim çalışmamızda hastalarımızın %41,4'ünde serum total IgE düzeyleri yüksekti ve %41,7 oranında eozinofili saptadık. Çalışmamızda DPT'ye göre en az bir alerjene duyarlılık saptanan 138 vakanın 79 (%57,2)'unda serum total IgE düzeyleri yüksekti. Alerjen duyarlı olmayan hastalarımızın ortalama serum total IgE seviyesi 83 kU/l, sadece aeroalerjenlere duyarlı olanlarda ortalama serum total IgE seviyesi 126 kU/l, sadece gıda alerjenlerine duyarlı olanlarda ortalama serum total IgE seviyesi 133 kU/l, hem gıda hem aeroalerjenlere duyarlı olanlarda ortalama serum total IgE seviyesi 251 kU/l bulunmuştur.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada, 0-6 ay arası çocuklarda besin duyarlılığı saptanması durumunda eozinofil yüzdesi ve serum IgE seviyesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak 6 aydan büyük olanlarda besin duyarlılığının, eozinofil yüzdesi ve serum total IgE düzeyleri ile anlamlı farklılığı saptanmamıştır. Akan ve arkadaşlarının 501 AD tanılı hastada yaptığı çalışmada; serum eozinofil sayısındaki yüksekliğin hastalık ciddiyeti ve alerjik duyarlanma ile ilişkili olduğu bulunmuştur[159]. Bizim çalışmamızda besin duyarlılığı olan hastalar başvuru yaşına göre gruplandırıldığında (0-12 ay, 13-24 ay ve 25 ay üzeri); serum total IgE düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.10$). Çalışmamızda besin duyarlılığı olan 123 hastanın 77 (%62,6)'sinde serum eozinofil sayıları yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Eozinofil

sayısı, besin duyarlılığı olan 0-12 ay arasındaki hastalarda, diğer yaş gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Besin duyarlılığına özgü testlerin yapılamadığı merkezlerde eozinofili saptanması uyarıcı olmalıdır ve bu hastalar ileri inceleme amaçlı yönlendirilmelidir.

Yapılan çok merkezli doğum kohort çalışmasında yaşla birlikte serum total IgE değerinin arttığı saptanmıştır. Erkeklerde kızlara göre serum total IgE düzeyi daha yüksek tespit edilmiştir [160]. Başka bir çalışmada da AD'li erkek hastaların ortalama serum total IgE değerleri kadın hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır[161]. Bizim çalışmamızda benzer şekilde yaşla birlikte serum total IgE seviyelerinin arttığını bulduk ve erkek cinsiyette daha yüksek serum total IgE düzeyleri tespit ettik ($p=0.02$).

Besinlerin atopik dermatiti tetikleyici rolü son yıllarda yoğun olarak araştırılmaktadır. AD'li hastalarda besin alerjisi sıklığı çeşitli çalışmalarda %33-63 arasında bildirilmektedir[162]. Şengül Emeksiz ve ark. [163] tarafından Ankara'da yapılan çalışmada atopik dermatit tanısıyla çalışmaya alınan hastaların % 21'inde besin duyarlılığı saptanmıştır. Üç aylık ve daha küçük bebeklerde %15,3, 3-6 ay arasında %24,4 ve 6 ay-1 yaş arasında ise %22,7 oranında AD'ye besin duyarlılığının eşlik ettiği görülmüştür. Bizim çalışmamızda %31,2 oranında besin duyarlılığı saptanmıştır. Hastalarımızın 95 (%24,1)'i 0-12 ay arasında, 18 (%4,5)'i 13-24 ay arasında ve 10 (%2,5)'u 25-60 ay arasındaydı.

Bregmann ve ark.'ın [164] yaptığı çalışmada AD'li hastalarda en çok bulunan besin alerjisi yumurta akı olarak bildirilmiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada en sık yumurta, ikinci sıklıkta süt duyarlılığı saptanmıştır [163]. Kanada'da 4 merkezde yapılan bir doğum kohort çalışmasında ilk 1 yılda çocukların %20'sinde AD ve %13,5'inde en az bir alerjene karşı duyarlılık tespit edilmiştir. Yaşla birlikte besin duyarlılığının azalıp inhalen duyarlılığında artış olduğu (özellikle kedi tüyü) bulunmuştur [165]. Almanya'da yapılan başka bir çalışmada da benzer şekilde bebeklik döneminde gıda alerjen duyarlılığının arttığı, yaşla birlikte de inhalen duyarlılığının artmış olduğu saptanmıştır [166]. Bizim çalışmamızda en sık besin duyarlılığı yumurta akı olup ikinci sıklıkta yumurta akı ve yumurta sarısı birlikte tespit edilmiştir. Çalışmamızda ilk 1 yaşta gıda alerjen duyarlılığı daha fazla bulunmuştur, zamanla inhalen alerjen duyarlılığının arttığı saptanmıştır.

Dharma ve arkadaşlarının çalışmasında en sık inhalen duyarlılığı kedi tüyüne karşı bulunmuştur. Bir diğer yaygın görülen alerjen olarak da ev tozu akarları saptanmıştır. Yaşla birlikte inhalen duyarlılığının arttığı gösterilmiştir[165]. DPT'ye göre en az bir alerjene duyarlı olan 138 hastamızın, 22 (%15,9) tanesi 2 yaş ve üzeriydi. Bunların 17 (%12,3)' sinde inhalen duyarlılığı saptanmış olup 7 tanesinde kedi tüyüne, 5 tanesinde ev tozu akarlarına, 5 tanesinde ot polenine karşı duyarlılık bulundu. Bu nedenle; besin duyarlılığı olan hastalarda tolerans gelişse bile inhalen duyarlılığı gelişimi açısından takip edilmelerinin uygun olacağını düşünüyoruz.

Moghtaderi ve ark. 184 AD'li çocuklarda yaptığı çalışmalarda besin spesifik IgE pozitifliğinin %51 oluşunu bulmuştur. Bu çalışmada hastaların %31,1'inde inek sütü, %17,7'si yumurta akı ve %12,2'si buğday duyarlılığı bulunmuştur [167]. Bizim çalışmamızda herhangi bir besine yönelik bakılan spesifik IgE pozitifliği 233 (%41,4) hastada saptandı. Hastalarımızın %26,8'inde süt spesifik IgE, %42,6'sında yumurta akı spesifik IgE pozitif saptandı.

Çalışmamızda besin alerjisinden şüphe edilen, besin spesifik IgE ve DPT'de duyarlılık saptanmayan 32 hastaya yama testi (APT) yapılmış olup %50'sinde besin duyarlılığı saptandı. Non-IgE ve mikst IgE aracılı besin alerjilerinin derlendiği bir çalışmada gastrointestinal semptomları olan hastalarda APT için yüksek özgüllük (%91,5) ve düşük duyarlılık (%57,4) saptanmıştır. Yama testinin negatif olmasının besin alerjisini dışlamayacağı ancak pozitif APT'nin besin alerjisini önemli oranda gösterdiği bulunmuştur[168]. Köse ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, APT'nin atopik dermatitli hastalarda tanısal doğruluk gösterdiği ancak APT'nin gastrointestinal semptomları olan hastalarda düşük duyarlılığı olduğu saptanmıştır [169]. Bizim çalışmamızda yama testi pozitif olanlarda AD'ye en sık GIS semptomlarının eşlik ettiği saptandı. Aynı zamanda DPT ve besin spesifik IgE testleri negatif olan hastalarda, klinik şüphe durumunda besin duyarlılığını göstermek amacıyla yama testinin alternatif olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Çeliksoy ve ark. [170] tarafından yapılan çalışmada hipogamaglobülineminin AD'li çocuklarda, sağlıklı çocuklara göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. IgA ve IgM arasında sağlıklı çocuklar ve atopik dermatitli çocuklar açısından anlamlı fark görülmemiştir. Şiddetli refrakter AD'li 6 bebeğin bildirildiği bir vaka serisinde; hastaların hepsinde IgG <225 mg/dl bulunmuş olup aylık intravenöz immunglobulin tedavisi ile 6 hastanın 5'inde tam klinik iyileşme

görülmüştür[171]. AD ve hipogamaglobülinemili 8 çocuğun incelendiği bir çalışmada; bu hastaların bebeklik döneminde düşük serum IgG seviyelerine sahip olmalarına rağmen, başvurudan sonraki 2 yıl içinde klinik olarak iyileştikleri ve kalıcı immun yetmezlik geliştirmedikleri bulunmuştur. AD ve hipogamaglobülinemili hastaların yakın immünolojik parametrelerinin takibi ve uygun cilt bakım tedavilerinin yapılması bu hastaların yönetiminin önemli bileşenleridir[172]. Yasuno ve ark.'ın [173] yayınlamış olduğu vaka serisinde; 5 atopik dermatitli geçici hipogamaglobülinemili bebek sunulmuştur. Hastaların geçici hipogamaglobülinemisi, immunglobülinlerin yapımındaki bozukluktan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. AD ve geçici hipogamaglobülinemi erken bebeklik döneminde başlayıp büyük çoğunluğu yaşla düzelebilmektedir. Bizim hastalarımızda da çeşitli seviyelerde immunglobulin düşüklükleri saptandı. Ancak izlemlerinde hepsinin normal aralığa geldiği gözlemlendi. Süt çocuğunun geçici hipogamaglobülinemisi tanısıyla izlenen hastalarımızın hiçbirinde farklı bir immun yetmezlik tanısı alan olmadı.

Martinez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; yumurta alerjisi olan 2 yaştan küçük çocukların %52'sinin 35 aylık takipte tolerasyon geliştirdiği bulunmuştur[174]. Yumurta alerjisi olan çocuklarla yapılan bir kohort çalışmasında hastaların %49,3'ünde 72 ayda tolerasyon geliştiği bulunmuştur [175]. Besin alerjisi nedeniyle takip edilen 123 hastamızın 83 (%67,4)'ünün ilk 72 ayda tolerasyon geliştirdiğini bulduk. Hastalarımızın 49 (%39,9)'u ilk 2 yaşta tolerasyon geliştirdi. Kız hastalarda erkeklere göre daha fazla oranda tolerasyon gelişmişti. Başvuru anında eozinofilisi olan hastalarda toleransın, ilk 2 yaşta daha sık geliştiği saptandı.

Atopik dermatitte temel tedavi deri bakımının sağlanmasıdır. Bariyer fonksiyonu bozuk olan, kuru, aşırı duyarlı ve geçirgen olan derinin hidrasyonu, düzenli olarak nemlendiriciler ile desteklenmesi sağlanmalıdır. AD'de uygun deri bakımı, antiseptik önlemler, tetikleyicilerden kaçınma, farmakolojik tedavi ile birlikte psikolojik yaklaşımları kapsayan eğitim programları önerilmektedir. Anti enflamatuvar tedavide topikal kortikosteroidler ilk seçenek ilaçlardır. Topikal pimekrolimus, ikinci seçenek anti enflamatuvar ilaçlardır ancak kullanımı iki yaş ve üzeri çocuklarda ruhsatlandırılmıştır[176]. Tsakok ve arkadaşlarının 62 çalışmaya dayanan popülasyon tabanlı incelemesinde sunulan kanıtlar; cilt bariyeri onarımı ve erken proaktif AD tedavisi ile çevresel gıda alerjenine maruz kalmanın azaltılması böylece gıda duyarlılığı ve

alerjinin önlenmesine destek sağladığı bulunmuştur [177]. Bizim çalışmamızda hastalarımızın tamamına nemlendirici önerildi ve %43,8 oranında TKS tedavisi verildi. Hastalarımızın büyük çoğunluğu 2 yaş altında olması sebebi ile pimekrolimus çok tercih edilmemiştir sadece 1 hastamızda kullanılmıştır. Çalışmamızda %40,7 hastamızda tanısal besin eliminasyonu önerilmiştir ve %27,6'sında diyetle yanıt alınmıştır. Hastalarımızda nemlendirici, TKS ve uygun hastalarda diyet en sık tercih edilen tedavi şekillerimiz olmuştur. Erken tanı ve doğru tedavi ile hastalığın morbiditesi azaltılabilmektedir. AD özellikle şiddetli vakalarda uzun süreli takip ve tedavi gerektiren bir hastalık olması sebebi ile alerji hekimlerince takip edilmelerinin uygun olacağını düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

AD; gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde insidansı giderek artmakta olan bir hastalıktır. Hem çocukların hem de bakım verenlerin yaşam kalitesini etkileyen, önemli morbiditelere sebep olan kronik bir hastalık olması nedeniyle klinik tanı, takip ve tedavisinin dikkatli bir şekilde yapılması gerekmektedir. Tanı klinik kriterlerin doğru bir şekilde değerlendirilmesine dayandığı için erken başvuru önemlidir.

Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Polikliniğine başvuran AD tanılı 564 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastaların %39,2'si kız, %60,8'i erkekti. Başvuru yaşları ortalama 15,34±13,33 ay'dı. Hastalar en sık ciltte döküntü (%56) şikayeti ile başvurdu. Hastaların 331 (%58,7)'inde ailede alerjik hastalık öyküsü mevcuttu. Hastalarımızın yaklaşık %42'sinde serum total IgE düzeyi ve eozinofil yüzdesi yüksek saptandı. Hastalarımızın 393(%69,7)'üne deri prik testi uygulanmış olup 123 (%31,2)'ünde en az bir besin maddesine duyarlılık mevcuttu. En sık duyarlılık saptanan gıda %21,3 oranında yumurtaydı. DPT'ye göre en az bir alerjene duyarlı olan 134 hastadan 82 (%61,2)'sinde eozinofil yüksekliği vardı. Alerjen duyarlılığına özgü testlerin yapılamadığı merkezlerde eozinofili saptanması uyarıcı olmalıdır ve hastalar ileri merkezlere yönlendirilmelidir. İlk bir yaşta gıda alerjen duyarlılığı fazla tespit edilmiş olup zamanla inhalen alerjen duyarlılığı artmıştır. Bu nedenle besin duyarlılığı olan hastalarda tolerans gelişse bile inhalen duyarlılığı gelişimi açısından takip edilmelerinin uygun olacağını düşünüyoruz. Besin spesifik IgE ve DPT negatif olan 32 hastaya yama testi yapılmış olup 16 (%50) hastada besin alerjisi saptandı. Yama testi pozitif olanlarda AD'ye en sık GIS semptomlarının eşlik ettiği saptandı. Yama testine göre yumurta pozitifliği saptanan hastalarda AD'ye ek semptom eşlik etmediği bulundu. Besin spesifik IgE ve DPT negatif olan hastalarda, klinik şüphe durumunda besin duyarlılığını araştırmak amacıyla yama testinin kullanılabileceğini düşünüyoruz. Besin duyarlılığı olan 123 hastamızın 83 (%67,4)'ünde ilk 72 ayda tolerans geliştiği saptandı, bu hastalarımızın 49 (%39,9)'u ilk 2 yaşta tolerasyon geliştirmişti. Kız hastalarda erkeklere göre daha fazla oranda tolerasyon geliştiği bulundu. Başvuru anında eozinofilisi olan hastalarda toleransın, ilk 2 yaşta daha sık geliştiği saptandı.

Atopik yürüyüş, besin alerjisi ile AD birlikteliğinin ilerleyen yaşlarda astım ve alerjik rinit gibi solunumsal alerjik hastalıkları izlemesi şeklinde tariflenmiştir. Bu nedenle besin duyarlılığı olan hastaların gelişebilecek solunumsal hastalıklar açısından yakın takipleri önemlidir.

Çalışmamızda geniş hasta sayısı, tek merkezde değerlendirilmiştir. En büyük kısıtlayıcılık retrospektif bir çalışma olmasıdır.



7. KAYNAKLAR

1. Akan, A., et al., *Vitamin D level in children is correlated with severity of atopic dermatitis but only in patients with allergic sensitizations*. 2013. **30**(3): p. 359-363.
2. Spergel, J.M., A.S.J.J.o.A. Paller, and C. Immunology, *Atopic dermatitis and the atopic march*. 2003. **112**(6): p. S118-S127.
3. Egawa, G., K.J.J.o.A. Kabashima, and C. Immunology, *Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march*. 2016. **138**(2): p. 350-358. e1.
4. Puar, N., et al., *New treatments in atopic dermatitis*. 2020.
5. Akdis, C.A., 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*. 2006. **61**(8): p. 969-987.
6. Novak, N.J.A., *New insights into the mechanism and management of allergic diseases: atopic dermatitis*. 2009. **64**(2): p. 265-275.
7. Kim, J.S.J., 27, 2, *Pediatric atopic dermatitis: the importance of food allergens*. 2008. **27**(2): p. 156-160.
8. Ertam, İ., et al., *Türkiye atopik dermatit tanı ve tedavi kılavuzu-2018*. 2018. **52**(1): p. 6-23.
9. Kramer, O.N., et al., *The history of atopic dermatitis*. 2017. **35**(4): p. 344-348.
10. Lieberman, P., et al., *The allergy archives: pioneers and milestones*. 2006. **117**(2): p. 478.
11. Wise, F., M.B.J.Y.B.o.D. Sulzberger, and S.C.Y.B. Publishers, *Year book of dermatology and syphilology*. 1933: p. 38-9.
12. Johansson, S.J.T.L., *Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma*. 1967. **290**(7523): p. 951-953.
13. Ricci, G., A. Dondi, and A.J.A.J.o.C.D. Patrizi, *Useful tools for the management of atopic dermatitis*. 2009. **10**(5): p. 287-300.
14. Hanifin, J., et al., *The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis*. 2001. **10**(1): p. 11-18.
15. Williams, H., et al., *Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood*. 1999. **103**(1): p. 125-138.
16. Shaw, T.E., et al., *Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health*. 2011. **131**(1): p. 67-73.
17. Deckers, I.A., et al., *Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990–2010: a systematic review of epidemiological studies*. 2012. **7**(7): p. e39803.
18. Williams, H., et al., *Is eczema really on the increase worldwide?* 2008. **121**(4): p. 947-954. e15.
19. Sugiura, H., et al., *Prevalence of childhood and adolescent atopic dermatitis in a Japanese population: Comparison with the disease frequency examined 20 years ago*. 1998. **78**(4).
20. Doğruel, D., et al., *Prevalence of and risk factors for atopic dermatitis: a birth cohort study of infants in southeast Turkey*. 2016. **44**(3): p. 214-220.
21. Akcay, A., et al., *Prevalence and risk factors of atopic eczema in Turkish adolescents*. 2014. **31**(3): p. 319-325.
22. Civelek, E., et al., *Prevalence, burden, and risk factors of atopic eczema in schoolchildren aged 10-11 years: a national multicenter study*. 2011. **21**(4): p. 270-277.
23. ERGIN, Ş., et al., *Epidemiology of atopic dermatitis in primary schoolchildren in Turkey*. 2008. **25**(3): p. 399-401.

24. Karaman, O., et al. *The determination of asthma, rhinitis, eczema, and atopy prevalence in 9-to 11-year-old children in the city of Izmir*. in *Allergy and Asthma proceedings*. 2006. OceanSide Publications.
25. Boguniewicz, M. and D.Y.J.I.r. Leung, *Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation*. 2011. **242**(1): p. 233-246.
26. Elias, P.M., J.S.J.J.o.A. Wakefield, and C. Immunology, *Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis*. 2014. **134**(4): p. 781-791. e1.
27. ELIAS, P.M. and G.K. MENON, *Structural and lipid biochemical correlates of the epidermal permeability barrier*, in *Advances in lipid research*. 1991, Elsevier. p. 1-26.
28. Feingold, K.R., P.M.J.B.e.B.A.-M. Elias, and C.B.o. Lipids, *Role of lipids in the formation and maintenance of the cutaneous permeability barrier*. 2014. **1841**(3): p. 280-294.
29. Michaels, A., S. Chandrasekaran, and J.J.A.J. Shaw, *Drug permeation through human skin: theory and in vitro experimental measurement*. 1975. **21**(5): p. 985-996.
30. Irvine, A.D., W.I. McLean, and D.Y.J.N.E.J.o.M. Leung, *Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases*. 2011. **365**(14): p. 1315-1327.
31. Leung, D.Y.J.A.i., *New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation*. 2013. **62**(2): p. 151-161.
32. Brandner, J., et al., *Epidermal tight junctions in health and disease*. 2015. **3**(1-2): p. e974451.
33. Seidenari, S. and G.J.A.d.-v. Giusti, *Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: a study of pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin*. 1995. **75**(6): p. 429-433.
34. Kelleher, M., et al., *Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year*. 2015. **135**(4): p. 930-935. e1.
35. Flohr, C., et al., *Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age*. 2010. **163**(6): p. 1333-1336.
36. Mischke, D., et al., *Genes encoding structural proteins of epidermal cornification and S100 calcium-binding proteins form a gene complex ("epidermal differentiation complex") on human chromosome 1q21*. 1996. **106**(5): p. 989-992.
37. Proksch, E. and J.M.J.J.J.d.D.D.G. Lachapelle, *The management of dry skin with topical emollients—recent perspectives: Behandlung der trockenen Haut mit topischen Emulsionen—neue Entwicklungen*. 2005. **3**(10): p. 768-774.
38. Sandilands, A., et al., *Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease*. 2009. **122**(9): p. 1285-1294.
39. Broccardo, C.J., et al., *Comparative proteomic profiling of patients with atopic dermatitis based on history of eczema herpeticum infection and Staphylococcus aureus colonization*. 2011. **127**(1): p. 186-193. e11.
40. De Benedetto, A., et al., *Tight junction defects in patients with atopic dermatitis*. 2011. **127**(3): p. 773-786. e7.
41. Weidinger, S., et al., *Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations*. 2006. **118**(1): p. 214-219.
42. Rodríguez, E., et al., *Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease*. 2009. **123**(6): p. 1361-1370. e7.
43. Rupnik, H., M. Rijavec, and P.J.B.J.o.D. Korošec, *Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood*. 2015. **172**(2): p. 455-461.

44. Heede, N.G., et al., *Anatomical patterns of dermatitis in adult filaggrin mutation carriers*. 2015. **72**(3): p. 440-448.
45. Chang, J., et al., *Association of filaggrin loss of function and thymic stromal lymphopoietin variation with treatment use in pediatric atopic dermatitis*. 2017. **153**(3): p. 275-281.
46. Barker, J.N., et al., *Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood*. 2007. **127**(3): p. 564-567.
47. Weidinger, S., et al., *Filaggrin mutations strongly predispose to early-onset and extrinsic atopic dermatitis*. 2007.
48. Hovnanian, A.J.C. and t. research, *Netherton syndrome: skin inflammation and allergy by loss of protease inhibition*. 2013. **351**(2): p. 289-300.
49. Cork, M.J., et al., *New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene–environment interactions*. 2006. **118**(1): p. 3-21.
50. Nishio, Y., et al., *Association between polymorphisms in the SPINK5 gene and atopic dermatitis in the Japanese*. 2003. **4**(7): p. 515.
51. Fortugno, P., et al., *The 420K LEKTI variant alters LEKTI proteolytic activation and results in protease deregulation: implications for atopic dermatitis*. 2012. **21**(19): p. 4187-4200.
52. Lee, K.H., et al., *Filaggrin knockdown and Toll-like receptor 3 (TLR3) stimulation enhanced the production of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) from epidermal layers*. 2011. **20**(2): p. 149-151.
53. Kezic, S., et al., *Filaggrin loss-of-function mutations are associated with enhanced expression of IL-1 cytokines in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis and in a murine model of filaggrin deficiency*. 2012. **129**(4): p. 1031-1039. e1.
54. Guttman-Yassky, E., et al., *Broad defects in epidermal cornification in atopic dermatitis identified through genomic analysis*. 2009. **124**(6): p. 1235-1244. e58.
55. Paternoster, L., et al., *Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis*. 2012. **44**(2): p. 187.
56. Esparza-Gordillo, J., et al., *A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis*. 2009. **41**(5): p. 596.
57. Portelli, M.A., et al., *Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association*. 2015. **45**(1): p. 21-31.
58. Saunders, S.P., et al., *Tmem79/Matt is the matted mouse gene and is a predisposing gene for atopic dermatitis in human subjects*. 2013. **132**(5): p. 1121-1129.
59. Proksch, E., et al., *Role of the epidermal barrier in atopic dermatitis*. 2009. **7**(10): p. 899-910.
60. Kuo, I.-H., et al., *The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis*. 2013. **131**(2): p. 266-278.
61. Kuo, I.-H., et al., *Activation of epidermal toll-like receptor 2 enhances tight junction function: implications for atopic dermatitis and skin barrier repair*. 2013. **133**(4): p. 988-998.
62. De Benedetto, A., et al., *Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects?* 2009. **129**(1): p. 14-30.
63. Kong, H.H., et al., *Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis*. 2012. **22**(5): p. 850-859.
64. Macias, E.S., et al., *Superantigens in dermatology*. 2011. **64**(3): p. 455-472.
65. Fallon, P.G., et al., *A homozygous frameshift mutation in the mouse Flg gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming*. 2009. **41**(5): p. 602.
66. Leung, D.Y., E.J.J.o.A. Guttman-Yassky, and C. Immunology, *Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches*. 2014. **134**(4): p. 769-779.

67. Takai, T.J.A.I., *TSLP expression: cellular sources, triggers, and regulatory mechanisms*. 2012. **61**(1): p. 3-17.
68. Sokol, C.L., et al., *A mechanism for the initiation of allergen-induced T helper type 2 responses*. 2008. **9**(3): p. 310.
69. Liu, Y.-J.J.J.o.E.M., *Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation*. 2006. **203**(2): p. 269-273.
70. Gao, P.-S., et al., *Genetic variants in thymic stromal lymphopoietin are associated with atopic dermatitis and eczema herpeticum*. 2010. **125**(6): p. 1403-1407. e4.
71. Margolis, D.J., et al., *Thymic stromal lymphopoietin variation, filaggrin loss of function, and the persistence of atopic dermatitis*. 2014. **150**(3): p. 254-259.
72. Lyons, J.J., et al., *Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment*. 2015. **35**(1): p. 161-183.
73. Rudikoff, D. and M. Lebowitz, *Atopic dermatitis*. Lancet, 1998. **351**(9117): p. 1715-21.
74. Deleuran, M. and C.J.B.J.o.D. Vestergaard, *Clinical heterogeneity and differential diagnosis of atopic dermatitis*. 2014. **170**: p. 2-6.
75. Baron, S., et al., *Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema*. 2012. **37**: p. 7-12.
76. de Bruin Weller, M., et al., *Evaluation of the child with atopic dermatitis*. 2012. **42**(3): p. 352-362.
77. Breuer, K., et al., *Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis*. 2004. **34**(5): p. 817-824.
78. Dai, Y.-S.J.C.r.i.a. and immunology, *Allergens in atopic dermatitis*. 2007. **33**(3): p. 157-166.
79. Sidbury, R., et al., *Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches*. 2014. **71**(6): p. 1218-1233.
80. Gutgesell, C., et al., *Comparison of different activity parameters in atopic dermatitis: correlation with clinical scores*. 2002. **147**(5): p. 914-919.
81. Hijnen, D., et al., *Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) levels in allergic diseases: TARC and CTACK are disease-specific markers for atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol, 2004. **113**(2): p. 334-40.
82. Fujisawa, T., et al., *Serum measurement of thymus and activation-regulated chemokine/CCL17 in children with atopic dermatitis: elevated normal levels in infancy and age-specific analysis in atopic dermatitis*. 2009. **20**(7): p. 633-641.
83. Charman, C.R., A.J. Venn, and H.C.J.A.o.d. Williams, *The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective*. 2004. **140**(12): p. 1513-1519.
84. Oranje, A., et al., *Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score*. 2007. **157**(4): p. 645-648.
85. Simonsen, A.B., et al., *Children with atopic dermatitis may have unacknowledged contact allergies contributing to their skin symptoms*. 2018. **32**(3): p. 428-436.
86. Thorsteinsdottir, S., et al., *Genetic, clinical, and environmental factors associated with persistent atopic dermatitis in childhood*. 2019. **155**(1): p. 50-57.
87. Kim, J.P., et al., *Persistence of atopic dermatitis (AD): a systematic review and meta-analysis*. 2016. **75**(4): p. 681-687. e11.
88. Hoeger, P.H.J.P.a. and immunology, *Antimicrobial susceptibility of skin-colonizing S. aureus strains in children with atopic dermatitis*. 2004. **15**(5): p. 474-477.

89. Higaki, S., et al., *Comparative study of staphylococci from the skin of atopic dermatitis patients and from healthy subjects*. 1999. **38**(4): p. 265-269.
90. Matsui, K., A.J.C. Nishikawa, and E. Allergy, *Percutaneous application of peptidoglycan from Staphylococcus aureus induces an increase in mast cell numbers in the dermis of mice*. 2005. **35**(3): p. 382-387.
91. Leung, A., et al., *Severe atopic dermatitis is associated with a high burden of environmental Staphylococcus aureus*. 2008. **38**(5): p. 789-793.
92. Balma-Mena, A., et al., *Colonization with community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in children with atopic dermatitis: a cross-sectional study*. 2011. **50**(6): p. 682-688.
93. Niebuhr, M., T.J.C.o.i.a. Werfel, and c. immunology, *Innate immunity, allergy and atopic dermatitis*. 2010. **10**(5): p. 463-468.
94. Schmitt, J., et al., *Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. 2011. **164**(2): p. 415-428.
95. Cathcart, S. and A.J.D.t. Theos, *Inpatient management of atopic dermatitis*. 2011. **24**(2): p. 249-255.
96. Engler, R.J., et al., *Smallpox vaccination: risk considerations for patients with atopic dermatitis*. 2002. **110**(3): p. 357-365.
97. Glatz, M., et al., *The role of Malassezia spp. in atopic dermatitis*. 2015. **4**(6): p. 1217-1228.
98. Chen, J.J., et al., *Atopic keratoconjunctivitis: a review*. 2014. **70**(3): p. 569-575.
99. Pattnaik, L. and L.J.L.s. Acharya, *A comprehensive review on vernal keratoconjunctivitis with emphasis on proteomics*. 2015. **128**: p. 47-54.
100. Yaghmaie, P., et al., *Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis*. 2013. **131**(2): p. 428-433.
101. Schmitt, J., A. Buske-Kirschbaum, and V.J.A. Roessner, *Is atopic disease a risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder? A systematic review*. 2010. **65**(12): p. 1506-1524.
102. Chen, M.-H., et al., *Is atopy in early childhood a risk factor for ADHD and ASD? A longitudinal study*. 2014. **77**(4): p. 316-321.
103. Cheng, C.-M., et al., *Risk of developing major depressive disorder and anxiety disorders among adolescents and adults with atopic dermatitis: a nationwide longitudinal study*. 2015. **178**: p. 60-65.
104. Saeki, H., et al., *Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2016*. 2016. **43**(10): p. 1117-1145.
105. Anderson, P.C. and J.G.J.C.o.i.p. Dinulos, *Are the new moisturizers more effective?* 2009. **21**(4): p. 486-490.
106. Andersen, R.M., J.P. Thyssen, and H.I.J.A.d.-v. Maibach, *The role of wet wrap therapy in skin disorders—a literature review*. 2015. **95**(8): p. 933-940.
107. Eichenfield, L.F., et al., *Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies*. 2014. **71**(1): p. 116-132.
108. Simpson, E.L.J.C.m.r. and opinion, *Atopic dermatitis: a review of topical treatment options*. 2010. **26**(3): p. 633-640.
109. Hoare, C., A.L.W. Po, and H.J.H.t.a. Williams, *Systematic review of treatments for atopic eczema*. 2000. **4**(37): p. 1.

110. Berth-Jones, J., et al., *Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study*. 2003. **326**(7403): p. 1367.
111. Tollefson, M.M. and A.L.J.P. Bruckner, *Atopic dermatitis: skin-directed management*. 2014. **134**(6): p. e1735-e1744.
112. Breuer, K., T. Werfel, and A.J.A.j.o.c.d. Kapp, *Safety and efficacy of topical calcineurin inhibitors in the treatment of childhood atopic dermatitis*. 2005. **6**(2): p. 65-77.
113. Queille-Roussel, C., et al., *The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study*. 2001. **144**(3): p. 507-513.
114. Kang, S., et al., *Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children*. 2001. **44**(1): p. S58-S64.
115. Arellano, F.M., et al., *Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis*. 2007. **127**(4): p. 808-816.
116. Breneman, D., et al., *Intermittent therapy for flare prevention and long-term disease control in stabilized atopic dermatitis: a randomized comparison of 3-times-weekly applications of tacrolimus ointment versus vehicle*. 2008. **58**(6): p. 990-999.
117. Nicol, N.H., et al., *Wet wrap therapy in children with moderate to severe atopic dermatitis in a multidisciplinary treatment program*. 2014. **2**(4): p. 400-406.
118. Hon, K., et al., *Efficacy of sodium hypochlorite (bleach) baths to reduce Staphylococcus aureus colonization in childhood onset moderate-to-severe eczema: A randomized, placebo-controlled cross-over trial*. 2016. **27**(2): p. 156-162.
119. Ertam, İ., et al., *The Turkish guideline for the diagnosis and management of atopic dermatitis-2018*. 2018. **52**(1): p. 6-23.
120. Klein, P.A. and R.A.J.A.o.d. Clark, *An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis*. 1999. **135**(12): p. 1522-1525.
121. Der-Petrossian, M., et al., *Half-side comparison study on the efficacy of 8-methoxypsoralen bath-PUVA versus narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients with severe chronic atopic dermatitis*. 2000. **142**(1): p. 39-43.
122. Wollenberg, A., et al., *ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients*. 2016. **30**(5): p. 729-747.
123. Waxweiler, W.T., R. Agans, and D.S.J.P.d. Morrell, *Systemic treatment of pediatric atopic dermatitis with azathioprine and mycophenolate mofetil*. 2011. **28**(6): p. 689-694.
124. El-Khalawany, M.A., et al., *Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt*. 2013. **172**(3): p. 351-356.
125. Dvorakova, V., G.M. O'regan, and A.D.J.P.d. Irvine, *Methotrexate for severe childhood atopic dermatitis: clinical experience in a tertiary center*. 2017. **34**(5): p. 528-534.
126. Heller, M., et al., *Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients*. 2007. **157**(1): p. 127-132.
127. Grundmann-Kollmann, M., et al., *Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis*. 2001. **137**(7): p. 870-873.
128. Paller, A.S., et al., *Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial*. 2020. **83**(5): p. 1282-1293.
129. Kabashima, K., et al., *Trial of nemolizumab and topical agents for atopic dermatitis with pruritus*. 2020. **383**(2): p. 141-150.

130. Zane, L.T., et al., *Crisaborole topical ointment, 2% in patients ages 2 to 17 years with atopic dermatitis: A Phase 1b, Open-Label, Maximal-Use Systemic Exposure Study*. 2016. **33**(4): p. 380-387.
131. Glover, M., D.J.C. Atherton, and E. Allergy, *A double-blind controlled trial of hyposensitization to Dermatophagoides pteronyssinus in children with atopic eczema*. 1992. **22**(4): p. 440-446.
132. Mastrandrea, F., et al., *Specific sublingual immunotherapy in atopic dermatitis. Results of a 6-year follow-up of 35 consecutive patients*. 2000. **28**(2): p. 54-62.
133. Darsow, U.J.C.o.i.a. and c. immunology, *Allergen-specific immunotherapy for atopic eczema: updated*. 2012. **12**(6): p. 665-669.
134. Van Gool, C., M. Zeegers, and C.J.B.j.o.d. Thijs, *Oral essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis—a meta-analysis of placebo-controlled trials*. 2004. **150**(4): p. 728-740.
135. Bamford, J.T., et al., *Oral evening primrose oil and borage oil for eczema*. 2013(4).
136. Taghavi Ardakani, A., et al., *The effects of melatonin administration on disease severity and sleep quality in children with atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial*. 2018. **29**(8): p. 834-840.
137. Just, J., et al., *Natural history of allergic sensitization in infants with early-onset atopic dermatitis: results from ORCA Study*. 2014. **25**(7): p. 668-673.
138. Turjanmaa, K., et al., *EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test*. 2006. **61**(12): p. 1377-1384.
139. Davis, M.D., et al., *Changing trends and allergens in the patch test standard series: a Mayo Clinic 5-year retrospective review, January 1, 2001, through December 31, 2005*. 2008. **144**(1): p. 67-72.
140. Tezcan, I., et al., *Sağlıklı Türk çocukları ve erişkinlerde turbidometrik yöntemle bakılan serum immunoglobulin düzeyleri*. 1996. **39**: p. 649-656.
141. Asher, M.I., et al., *Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys*. 2006. **368**(9537): p. 733-743.
142. ULUTAŞ, A., et al., *Atopik dermatitli hastalarımızın değerlendirilmesi*. **45**(4): p. 197-203.
143. Sendrasoa, F., et al., *Epidemiology and associated factors of atopic dermatitis in Malagasy children*. 2020. **16**(1): p. 1-5.
144. Larsen, F.S., T. Diepgen, and Å.J.J.o.t.A.A.o.D. Svensson, *The occurrence of atopic dermatitis in north Europe: an international questionnaire study*. 1996. **34**(5): p. 760-764.
145. Dotterud, L., et al., *A survey of atopic diseases among school children in Sør-Varanger community. Possible effects of subarctic climate and industrial pollution from Russia*. 1994. **74**(2): p. 124-128.
146. Yuksel, H., et al., *Characteristics and prognosis of childhood atopic dermatitis: a multicenter study in Turkey*. 2010. **152**(4): p. 362-367.
147. Kelly, C. and V.J.J.o.a. Gangur, *Sex disparity in food allergy: evidence from the PubMed database*. 2009. **2009**.
148. Reh binder, E.M., et al., *Predicting skin barrier dysfunction and atopic dermatitis in early infancy*. 2019.
149. Papathoma, E., et al., *Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood*. 2016. **27**(4): p. 419-424.
150. Barbarot, S., et al., *Lower risk of atopic dermatitis among infants born extremely preterm compared with higher gestational age*. 2013. **169**(6): p. 1257-1264.
151. Yosipovitch, G., et al., *Itch characteristics in Chinese patients with atopic dermatitis using a new questionnaire for the assessment of pruritus*. 2002. **41**(4): p. 212-216.

152. Gürz, A.A., et al., *Birinci Basamakta Hışiltılı Çocuğa Yaklaşım*. 2013. **7**(2).
153. Wadonda-Kabondo, N., et al., *Association of parental eczema, hayfever, and asthma with atopic dermatitis in infancy: birth cohort study*. 2004. **89**(10): p. 917-921.
154. Wen, H.J., et al., *Predicting risk for early infantile atopic dermatitis by hereditary and environmental factors*. 2009. **161**(5): p. 1166-1172.
155. Somani, V.J.I.J.o.D., Venereology, and Leprology, *A study of allergen-specific IgE antibodies in Indian patients of atopic dermatitis*. 2008. **74**(2): p. 100.
156. Hu, Y., et al., *Clinical relevance of eosinophils, basophils, serum total IgE level, allergen-specific IgE, and clinical features in atopic dermatitis*. 2020. **34**(6): p. e23214.
157. Laske, N., B.J.P.a. Niggemann, and immunology, *Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels?* 2004. **15**(1): p. 86-88.
158. Hon, K.-I.E., et al., *Skin prick testing in atopic eczema: atopic to what and at what age?* 2012. **8**(2): p. 164-168.
159. Akan, A., et al., *Risk factors of severe atopic dermatitis in childhood: single-center experience*. 2014. **56**(2).
160. Kulig, M., et al., *Serum IgE levels during the first 6 years of life*. 1999. **134**(4): p. 453-458.
161. Weber, M.B., et al., *Evaluating the relation between pruritus, serum IgE levels and severity of clinical manifestations in atopic dermatitis patients*. 2005. **80**(3): p. 245-8.
162. Werfel, T., et al., *Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN*. 2007. **62**(7): p. 723-728.
163. Emeksiz, Z.Ş., et al., *Food Hypersensitivity in Atopic Dermatitis During Infancy: Skin Prick Testing for Whom?* 2017. **15**(1): p. 32-37.
164. Bergmann, M.M., et al., *Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis*. 2013. **1**(1): p. 22-28.
165. Dharma, C., et al., *Patterns of allergic sensitization and atopic dermatitis from 1 to 3 years: Effects on allergic diseases*. 2018. **48**(1): p. 48-59.
166. Kulig, M., et al., *Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life*. 1999. **103**(6): p. 1173-1179.
167. Moghtaderi, M., et al., *Specific IgE to common food allergens in children with atopic dermatitis*. 2012. **9**(1): p. 32-38.
168. Calvani, M., et al., *Non-IgE-or Mixed IgE/Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in the First Years of Life: Old and New Tools for Diagnosis*. 2021. **13**(1): p. 226.
169. Kose, S.S., et al., *Atopy patch test in children with cow's milk and hen's egg allergy: Do clinical symptoms matter?* 2020. **48**(4): p. 323-331.
170. Celiksoy, M.H., et al., *Relationship between hypogammaglobulinemia and severity of atopic dermatitis*. 2014. **113**(4): p. 467-469.
171. Breslin, M.E., et al., *Transient hypogammaglobulinemia and severe atopic dermatitis: Open-label treatment with immunoglobulin in a case series*. 2016. **7**(2): p. ar. 2016.7. 0164.
172. Wang, A.S., M.G. Liang, and L.C.J.P.d. Schneider, *Severe atopic dermatitis and transient hypogammaglobulinemia in children*. 2012. **29**(1): p. 73-78.
173. Yasuno, T., et al., *Atopic dermatitis and transient hypogammaglobulinemia of infancy improved simultaneously*. 2007. **49**(3): p. 406-408.
174. Boyano-Martínez, T., et al., *Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy*. 2002. **110**(2): p. 304-309.
175. Sicherer, S.H., et al., *The natural history of egg allergy in an observational cohort*. 2014. **133**(2): p. 492-499. e8.

176. Fishbein, A.B., et al., *Update on atopic dermatitis: diagnosis, severity assessment, and treatment selection*. 2020. **8**(1): p. 91-101.
177. Tsakok, T., et al., *Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review*. 2016. **137**(4): p. 1071-1078.



EK 1. VERİ KAYIT FORMU

Atopik Dermatit Tanısı ile İzlenen Hastalar

Bu formda Hanifin ve Rajka kriterlerine göre Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Polikliniği ICD-10 tanı kodu ile atopik dermatit (L.20) tanısı alan hastaların dosyaları incelenerek, retrospektif olarak verilerin toplanması amaçlanmıştır.

1. Hasta no:
2. Hasta adı, soyadı:
3. Cinsiyeti:
 - ☐ 1 Erkek
 - ☐ 2 Kadın
4. Doğum tarihi:
5. Başvuru tarihi / ay :
6. Başvuru yakınması:
 - ☐ 1.Döküntü
 - ☐ 2.Kaşıntı
 - ☐ 3.Cilt kuruluğu
7. Doğum şekli:
 - ☐ 1. NSVY
 - ☐ 2. C/S
 - ☐ 3. Bilinmiyor
8. Doğum haftası
 - ☐ 1.Miad
 - ☐ 2.Prematür
 - ☐ 3.Bilinmiyor

9. Anne s t  kullanım :

- ☐ 1. Yok
- ☐ 2. Anne s t  +mama
- ☐ 3. Sadece anne s t 

10. Anne s t  kullanım s resi?

- ☐ 1. < 6 ay
- ☐ 2. 6 ay- 1 yıl
- ☐ 3. 1 yıl-2 yıl
- ☐ 4. > 2 yıl

11. Ek gıdaya geçiş zamanı ? (ay)

- ☐ Kaç aylıkken?

12. Hastanede yatış var mı ?

- ☐ 1. Var
- ☐ 2. Yok
- ☐ Yatıř nedeni:

13. D k nt ye eşlik eden

- ☐ 1. GIS semptomları
- ☐ 2. Solunum semptomları
- ☐ 3. Ek semptom yok

14. Solunum semptomu var ise;

- ☐ 1. ≥ 3 bronşiolit
- ☐ 2. < 3 bronşiolit

15. Ailede atopi, astım, alerjik rinit, egzema y s  ?

- ☐ 1. Var
- ☐ 2. Yok
- ☐ Varsa hastalığın adı:

16. Hemogramda eozinofili sayısı?

- ☐ 1. < 470
- ☐ 2. ≥ 470

17. Eozinofili yüzdesi?

- ☐ 1. < %4
- ☐ 2. ≥ %4

18. Total Ig E düzeyi ?

- ☐ Sayı olarak yazınız.

19. İmmünglobulin düzeyleri?

- ☐ IgA:
- ☐ IgG:
- ☐ IgM:

20. Spesifik Ig E düzeyleri

☐ 1. Süt sp

- ☐ 0 - 0.35
- ☐ 0.35 - 0.7
- ☐ 0.7 - 3.5
- ☐ 3.5 - 17.5
- ☐ 17.5 - 52.5
- ☐ 52.5 - 100

☐ 2. Yumurta akı sp

- ☐ 0 - 0.35
- ☐ 0.35 - 0.7
- ☐ 0.7 - 3.5
- ☐ 3.5 - 17.5
- ☐ 17.5 - 52.5
- ☐ 52.5 - 100

☐ 3. Gıda karışım FX5

- ☐ 0 - 0.35
- ☐ 0.35 - 0.7
- ☐ 0.7 - 3.5
- ☐ 3.5 - 17.5
- ☐ 17.5 - 52.5
- ☐ 52.5 - 100

☐ 4. İnhalen sp

☐ 5. Yok

21.Deri testi

☐ 1. Var

☐ 2. Yok

22.Deri testi sonucu açık şekilde yazınız.

23.Yama testi:

☐ 1. Var

☐ 2. Yok

24.Yama testi açık şekilde yazınız.

25. Tedavi

☐ 1. Var

☐ 2. Yok

26.Tedavi varsa

☐ 1. Nemlendirici

☐ 2. Nemlendirici+ Topikal kortikosteroid

☐ 3. Nemlendirici+ Kalsinörin inhibitörü

☐ 4. Nemlendirici+ topikal kortikosteroid+ kalsinörün inhibitörü

27.Besin duyarlılığı saptananlarda diyet uygulanmış mı?

☐ 1. Var

☐ 2. Yok

28. Oral provokasyon testi uygulanmış mı?

☐ 1. Var

☐ 2. Yok

29.Alerjisi olduğu besini izlemde tolere etmiş mi?

☐ 1. Evet

☐ 2. Hayır

30.Tolerasyon olmuş ise kaç yaş? ay

EK 2. ETİK KURUL ONAYI