

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

ATOPIK EKZEMALİ OLGULARDA STRATUM KORNEUMUN İŞLEVSEL ANALİZİ

DR. ALİ ATAHAHAN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2007

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

ATOPIK EKZEMALİ OLGULARDA STRATUM KORNEUMUN İŞLEVSEL ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ALİ ATAHAHAN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ŞEBNEM AKTAN

TEŞEKKÜR

Tez danışmanlığımı yapan ve tezimin her aşamasında yardımlarını ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Şebnem Aktan'a, uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum sayın hocalarım Prof. Dr. Ali Tahsin Güneş, Prof. Dr. Şebnem Özkan, Prof. Dr. Oktay Avcı, Prof. Dr. Emel Fetil, Doç Dr. Turna İlknur'a, sayın uzmanlarım Uzm. Dr. Ergün Kuşku ve Uzm. Dr. Sevgi Akarsu'ya, istatistik konusunda deneyim ve desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Raika Durusoy Onmuş'a, dostluklarını ve desteklerini esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ekim 2007

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	i
RESİM LİSTESİ.....	i
ŞEKİL LİSTESİ.....	i
KISALTMALAR.....	ii
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	3
GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
GENEL BİLGİLER.....	5
GEREÇ ve YÖNTEM.....	21
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA.....	32
ÖZET.....	36
KAYNAKLAR.....	37
EKLER.....	42

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kserozis derecelendirme skalası.....	23
Tablo 2. Grupların cinsiyet dağılımı.....	25
Tablo 3. Grupların yaş dağılımı.....	26
Tablo 4. Atopik ekzema süresi.....	26
Tablo 5. Atopik ekzemalı olgularda saptanan Hanifin-Rajka major kriterleri dağılımı.....	26
Tablo 6. Atopik ekzemalı olgularda saptanan Hanifin-Rajka minor kriterleri dağılımı.....	27
Tablo 7. Atopik ekzemalı hastalarda normal deri ölçümleri ile kontrol grubu ölçümlerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 8. Atopik ekzemalı hastalarda lezyonel deri ölçümleri ile normal deri ölçümlerinin karşılaştırılması.....	28
Tablo 9. Atopik ekzemalı hastalarda lezyonel ve normal deri alanlarında ölçülen sebumetre, tewametre, korneometre ve pH-metre değerlerinin birbirleri ile korelasyonu.....	29
Tablo 10. Hastaların lezyonel ve normal derilerinde ölçülen sebumetre, tewametre, korneometre ve pH-metre değerleri ile SCORAD, pruritus görsel analog skala, atopik ekzema şiddeti görsel analog skala, uykusuzluk görsel analog skala değerleri ve kserozis derecelerinin korelasyonu.....	30
Tablo 11. Hastalarca tanımlanan atopik ekzema şiddeti, uykusuzluk ve pruritus görsel analog skalaları ile SCORAD ve kserozis derecelerinin korelasyonu.....	31

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Atopik ekzemalı bir olguda klinik görünüm.....	15
--	----

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. SCORAD atopik ekzema şiddet indeksi.....	22
--	----

KISALTMALAR

SCORAD	Atopik ekzema şiddet indeksi
<i>M. furfur</i>	<i>Malessezia furfur</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
PgE2	Prostoglandin E2
IFN-gamma	İnterferon-gamma
CLA	kutan limfosit antigen
TNF	tumor nekrozis faktör
GM-CSF	granulosit-monosit uyarıcı faktör
VCAM-1	vasküler hücre adezyon molekülü-1
ICAM-1	intersellüler adezyon molekülü-1

ÖZET

Atopik Ekzemalı Olgularda Stratum Korneumun İşlevsel Analizi

Dr. Ali ATAHAN,

Dermatoloji AD, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Inciraltı/İZMİR

Atopik ekzema süregen, relapslarla karakterize, atopi ile birliktelik gösteren inflamatuvar bir dermatozdur. Atopik bireylerde epidermis lipid tabakasında bozukluklar tanımlanmış; stratum korneumun su bağlama kapasitesinde azalma ve transepidermal su kaybında artma bildirilmiştir. Stratum korneum, su içeriği ve deri yüzey lipidleri ile bağlantılı olarak deri işlev ve görünümünde önemli rol oynar ve temel bariyeri oluşturur.

Bu çalışmada atopik ekzema tanısı alan hastaların deri işlevsel ölçümlerinin birbirleriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırılması; atopik ekzemalı hastaların ölçüm sonuçlarının klinik bir değerlendirme sistemi olan SCORAD indeksi ve pruritus, kserozis ve uykusuzluk ile ilişkisinin ortaya konması amaçlandı.

Atopik ekzema tanısı alan 30 hasta ve 30 sağlıklı kontrol olgusunda Corneometer CM 825, Tewameter TM 300, pH-meter PH 905 ve Sebumeter SM 815 problemleri kullanılarak epidermal nem, transepidermal su kaybı, pH ve deri yüzey sebum ölçümleri yapıldı. Atopik ekzemalı olguların deribilimsel bakıları yapılarak atopik ekzema şiddet indeksi (SCORAD) belirlendi; pruritus, kserozis ve uykusuzluk özellikleri kaydedildi.

Bu çalışmada atopik ekzemalı hastalarda deri yüzeyi sebum düzeyi ile stratum korneum hidrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı; ve bu ölçümlerle ekzema şiddeti ve uykusuzluk arasında anlamlı korelasyon dikkati çekti. Stratum korneum hidrasyonu azalırken deri pH düzeyi ve transepidermal su kaybının arttığı belirlendi.

Sonuçlarımız atopik ekzemalı olgularda epidermal bariyer işlevinin bozulduğunu göstermiştir. Bazı deri işlev ölçümleri ile ekzema şiddeti arasında anlamlı bir ilişkinin olması da bunu desteklemektedir. Yine transepidermal su kaybının pruritus ile

anlamalı korelasyon göstermesi bu ölçümün pruritus şiddetini belirleyebilecek bir gösterge olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: Atopik ekzema, transepidermal su kaybı, epidermal hidrasyon, pH, sebum, SCORAD, pruritus, uykusuzluk.

SUMMARY

Functionality Analysis of Stratum Corneum in Atopic Dermatitis Cases

Ali ATAHAN MD,

Department of Dermatology, University of Dokuz Eylül, İnciraltı/İZMİR

Atopic eczema is a chronic inflammatory dermatitis associated with atopy and characterized with relapses. In atopic individuals; disorders in lipid layer of epidermis, reduction of water binding capability in stratum corneum, and an increase in transepidermal water loss have been reported. Stratum corneum plays an important role in appearance and functionality of skin due to its water content and its association with skin surface lipids, and constitutes a fundamental barrier.

In the present study, we aimed to compare the skin functionality measurement results of patients diagnosed as atopic eczema with each other and also with the control group, and intended to reveal the relation of those functionality results, with atopic eczema severity index (SCORAD), pruritus, xerosis, and insomnia.

Epidermal moisture, transepidermal water loss, pH, and skin surface sebum measurements were applied by using Corneometer CM 825, Tewameter TM 300, pH-meter PH 905 and Sebumeter SM 815 probs in 30 controls and 30 patients diagnosed as atopic eczema. Atopic eczema severity index (SCORAD) was determined by dermatological examinations of the cases with atopic eczema; symptoms such as pruritus, xerosis, and insomnia were noted.

In the present study, statistically significant decreases were determined in skin surface sebum level and stratum corneum hydration of patients with atopic eczema; these measurements revealed a significant correlation between severity of eczema and insomnia. While stratum corneum hydration was decreasing, skin pH level and transepidermal water loss were determined to be elevating.

Our results revealed a disruption in epidermal barriers of cases with atopic eczema. Presence of correlation between several skin functionality measurements and eczema severity supported this result. Moreover, presence of a significant

correlation between transepidermal water loss and pruritus, demonstrated this measurement as a possible indicator for pruritus severity.

Key words: Atopic dermatitis, transepidermal water loss, epidermal hydration, pH, sebum, SCORAD, pruritus, insomnia.

GİRİŞ VE AMAÇ

Atopik ekzema son yıllarda insidansında dramatik bir artış bildirilen kronik seyirli bir dermatozdur (1). Bu tablonun patogeneğinde genetik, çevresel, deri bariyer, farmakolojik ve immunolojik etmenlerin karmaşık etkileşimleri rol oynamaktadır (1,2). Atopik ekzemalı olgularda deride stratum korneum su içeriği, deri lipidleri ve derinin hidro-lipid tabakasındaki su bağlayıcı maddelerden oluşan bariyerin bozulması “kuru deri” olarak tanımlanabilen dermatolojik bir duruma yol açmakta ve hem lezyonel hem de normal deride derinin bariyer işlevi bozulmaktadır. Atopik bireylerde epidermis lipid tabakasında bozukluklar tanımlanmış; stratum korneumun su bağlama kapasitesinde azalma ve transepidermal su kaybında artma bildirilmiştir (3,4). Bu kronik dermatozun şiddetinin belirlenmesinde değişik klinik ölçekler kullanılmakta olup, tam standardizasyon sağlanamamıştır (5). En çok kullanılan klinik değerlendirme sistemi, lezyonların morfolojik özellikleri, tutulmuş olan vücut alanı ve hastaların semptomlarını birleştiren öznel bir indeks olan atopik ekzema şiddet indeksidir (SCORAD) (6).

Amaç:

Atopik ekzema tanısı alan hastaların lezyonlu ve lezyonsuz derilerinde transepidermal su kaybı miktarı, deri lipidleri, pH ve epidermal hidrasyon düzeylerinin ölçümünü içeren deri işlevsel parametre değerlerinin birbirleriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırılması ve atopik ekzemalı hastaların ölçüm sonuçlarının klinik bir değerlendirme sistemi olan SCORAD indeksleri ile beraber pruritus, kserozis ve uykusuzluk ile ilişkisinin ortaya konması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Atopik ekzema süregen, relapslarla karakterize, atopi ile birliktelik gösteren inflamatuvar bir dermatoz olup; immunologik, genetik, çevresel ve farmakolojik faktörlerin beraber etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Sıklıkla ailesel veya kişisel solunumsal alerji ve atopik hastalık öyküsü bulunanlarda görülür. Çoğu kez çocukluk döneminde ortaya çıkar. (1, 7)

Atopik ekzema ilk kez 1808 yılında Robert Willan tarafından prurigo benzeri bir dermatoz olarak tanımlanmıştır. 1844 yılında Hebra pruritik dökülerin fleksural dağılımına dikkat çekmiş, 1891 yılında Brocq ve Jacquet tarafından emosyonel stresin neden olduğu pruritus ve likenifikasyo ile seyreden bu hastalığa neurodermitis terimini kullanılmıştır. 1892 yılında Besnier, atopik ekzemayı prurigo grubu hastalıklardan ayırmış, allergik rinit ve astma ile birlikteliğini tanımlamış ve bu hastalığın ailesel geçiş özelliğine sahip olduğunu vurgulamıştır. Ayrıca bünyesel olarak yatkın kişilerde ortaya çıktığını belirtmiştir. 1923 yılında Coca ve Cooke astma ve allergik rinit gibi hipersensitivitenin klinik belirtilerini alışılmış sınıflamanın dışında kalmış, bir yere ait olmayan anlamında atopi terimini kullanmışlardır. 1930'lu yıllarda Sulzberger ve arkadaşları dissemine neurodermitis yerine atopik dermatit teriminin kullanılmasını öne sürmüşlerdir. (8, 9)

Atopik ekzema insidansında son yıllarda bir artış belirlenmiştir. Bu artışın genel popülasyonda %20'ye varan oranlarda olduğu saptanmıştır (1). Ev içi allergenler, anne sütü ile beslenmede azalma, hastalığın daha kolay tanınabilir bir duruma gelmesi sıklığın artmasında suçlanan faktörlerdir. Endüstriyel ülkelerde çocuklardaki prevalans %1,7 ile %23 arasında değişmektedir. Atopik ekzema olguların %50'sinde ilk yıl içinde, %90'dan fazlasında 5 yaşından önce ortaya çıkar. Çok nadir olarak hayatın ilk ayında başlangıç gösterebilir. Yine olguların %60'nda ailesel atopi öyküsü bulunur. Tüm yaş gruplarında erkek kadın oranı 1.2/1 şeklindedir. İkizler arasında belirgin bir uyum oranı saptanmıştır. Bu oran homozigotlarda %60-79, heterozigotlarda %30 civarındadır (1, 7, 10, 11). Astmalı hastalarda IgE reaktivitesini inceleyen bir çalışmada atopik hastalıkların otozomal dominant geçiş yapabileceği üzerinde durulmuştur (7). Her iki ebeveynin atopik olduğu bireylerde hastalığın ortaya çıkma riski oldukça yüksektir. Birinci derece akrabalarda atopi öyküsü bulunmayan hastaların oranı daha düşük seyretmektedir (12). 1994 yılında İngiltere'de yaşları 3-11 arası değişen 1104 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, yaşam boyu hastalığa yakalanma riskinin %20 olduğu belirtilmiş, son bir yıl içinde aktif hastalık prevalansının %12 civarında olduğu belirlenmiştir (13).

Etyopatogenez

Allergik hastalıklarda 20'nin üzerinde etkilenmiş gen saptanmıştır. IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 ve granulosit-monosit uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi sitokinleri kodlayan genlerin 5. kromozomun uzun kolunda yer aldığı belirlenmiştir. IL-4'ü kodlayan genlerin bulunduğu bölgede serum IgE düzeyleri ile ilişkili bir bölge saptanmıştır. IL-4 gen ekspresyonu atopik karakteri belirlemede kritik rol oynar. 11. kromozomun q kolu ile IgE reaktivitesi arasında bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Bir başka çalışmada mast hücre kimaz geninde spesifik polimorfizmle atopik ekzema arasında ilişki olduğu gösterilmiş, aynı ilişki astma ve allergik rinit ile bulunamamıştır. Bu bulgu derideki mast hücrelerinden salgılanan bir serin proteaz olan bir mast hücre kimazının organa özgü bir etkisinin olabileceğini ve atopik ekzemanın ortaya çıkışındaki genetik riske katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (7,14).

Atopik hastalıklar tip 1 hipersensitivite reaksiyonu sonucu spesifik antigenlere (allergenlere) karşı IgE antikorlarının artmış yapımı sonucu ortaya çıkmaktadır. Ancak atopik ekzema patogenezinde tip IV reaksiyonların da rol aldığı bilinmektedir. Atopik ekzema, respiratuar allergi ve allergik rinitle beraber major atopik hastalıklar arasında yer alır. Atopik ekzema sıklıkla respiratuar allergi ile birliktelik göstermektedir. Atopik ekzemalı olguların %50'nde astma, %75 kadarında allergik rinit eşlik etmektedir. Atopik ekzemanın primer olarak allergenlerin tetiklediği bir hastalık mı yoksa respiratuar allergi ile birlikte bulunan basit bir inflamatuvar deri hastalığı mı olduğu konusunda ciddi tartışmalar bulunmaktadır. Ancak son bilgiler atopik ekzemanın allergik bir hastalık olduğunu ve astmaya immunolojik olarak paralellik gösterdiğini doğrulamaktadır (7, 15).

Atopi çevresel etkenlere karşı deri ve mukozanın ailesel geçişe sahip hipersensitivite özelliği göstermesi olarak tanımlanabilir. Artmış IgE üretimi ile birliktedir. Ancak atopik ekzemalı tüm olgularda allergik reaksiyonlar rol oynamamaktadır. Atopik ekzemalı hastaların küçük bir subgrubunda (<%30) normal IgE düzeyleri mevcuttur, allergik hastalık öyküsü bulunmaz ve spesifik IgE antikorları yoktur. Primer immun yetmezliği bulunan hastalarda artmış IgE düzeyleri, eozinofili ve atopik ekzemadan ayırt edilemeyen deri lezyonlarının saptanması patogenezdaki immun temeli desteklemektedir. Atopik ekzema kemik iliği kökenli hücrelerin aracılık ettiği mekanizmalar sonucu ortaya çıkmaktadır. Wiskott-Aldrich sindromunda kemik

iliği transplantasyonu sonrasında deri lezyonlarında gerileme belirlenmiştir. Buna ek olarak atopik olmayan alıcılara atopik donörlerden yapılan kemik iliği transplantasyonu sonrasında erken deri allergi testlerinde pozitiflikler saptanmış, atopik özellikli semptomları belirlenmiştir (7, 15).

Spesifik IgE antikorları plazma hücreleri tarafından oluşturulmaktadır. Spesifik allergenlere karşı artmış IgE sekresyonu olmaktadır. Allergenlerin indüklediği reaksiyonlar IgE bağımlı bifazik cevap sonucu ortaya çıkar. Allergene spesifik IgE taşıyan mast hücreleri allergenle temastan sonra 15-60 dakika içinde ortama çeşitli sitokinler ve lökosit kemotaktik faktörler salgılar. Histamin yanında trombosit aktive edici faktör, eozinofil kemotaktik faktör ve kallikrein de salgılanır. Bu erken reaksiyon kendini klinik olarak eritem ve pruritus olarak gösterir. Erken reaksiyondan 3-4 saat sonra IgE bağımlı geç faz reaksiyonu başlar. Önce post kapiller venul endotelyumunda lökosit adezyon molekül ekspresyonu görülür. Bunu eozinofil, nötrofil ve mononükleer hücre infiltrasyonu izler. Granulositer serinin maksimum infiltrasyonu 6-8. saatlerde görülür. Geç faz reaksiyonunun başlangıcından 24-48 saat sonra hücresel infiltrat dominant olarak mononükleer hücreleri içerir. Geç faz reaksiyonlarında artmış IL-3, IL-4, IL-5 ve GM-CSF ekspresyonları görülür ancak interferon-gamma (IFN-gamma) ekspresyonu görülmez. Bu da allergenle tetiklenen geç faz reaksiyonundaki T limfosit infiltrasyonunun Th2 hücreler tarafından meydana getirildiğini gösterir. IL-1 ve tumor nekrozis faktör (TNF) gibi sitokinlerin artmış salgısı IL-4 ile birlikte E-selektin, vasküler hücre adezyon molekülü-1, intersellüler adezyon molekülü-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır (1, 7).

Atopik ekzemada deri lezyonlarında bulunan Langerhans hücreleri ve makrofajların da yüzeylerinde IgE taşıdıkları görülür. Langerhans hücrelerinde yüksek affiniteli IgE reseptörleri, makrofajlar üzerinde düşük affiniteli IgE reseptörleri gösterilmiştir. Allergenler IgE taşıyan makrofajları aktive ederler, lökotrien, trombosit aktive edici faktör, IL-1 ve TNF salgısını uyarırlar. Atopik ekzemalı hastaların serumlarında IgE'ye karşı autoantikorlar bulunabilir. Bu antikorlar IgE bağlı makrofajları uyabilirler (7).

Son çalışmalar IgE autoreaktivitesinin de atopik ekzemada patojenik bir faktör olabileceğini öne sürmektedir. Bu hastaların çoğunun serumunda insan proteinlerine karşı IgE tipi antikorlar bulunmuştur. Bunun sonucunda IgE immun cevaplarının

çevresel antigenlerle başladığını, allergik inflamasyonun ise endogen insan antigenleri ile devam ettirildiğini göstermektedir (7, 16).

Atopik ekzemada serum IgE düzeyleri ile klinik bulgular arasında korelasyon bulunur. Astma veya allergik rinitin de eşlik ettiği olgularda serum IgE düzeyleri daha yüksek bulunmaktadır. Deri tutulumunun şiddeti ile serum IgE yüksekliği arasında sıklıkla paralellik gösterir (8, 16).

Atopik ekzemada pruritus allergenlerle karşılaştıktan sonra çok çeşitli mediyatörlerin salınımına bağlı olarak gelişmesine karşılık ekzema benzeri deri lezyonlarının gelişimi kaşımaya bağlı oluşan travma nedeniyle olmaktadır. Kaşıma keratinositleri uyarak çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin salınması ile deri inflamasyonuna katkıda bulunmaktadır. IL-1, TNF-alfa, IL-4 gibi sitokinler adezyon moleküllerinin ekspresyonunun indüksiyonu yanında limfosit, makrofaj ve eozinofil infiltrasyonlarını düzenler (7, 16).

Atopik ekzemada çok çeşitli allergenler suçlanmıştır. Bunlar arasında polenler, mantar sporları, yiyecekler, mikrobiyal etmenler ve ev tozu akarları yer alır.

Yiyecekler: Olguların az bir kısmında şiddetlenmeye neden olur. Çocuk ve infantlarda en sık süt, yumurta, hububat, bazı sebze ve meyvelere karşı reaksiyon saptanmıştır. Bu allergenlerin eliminasyonu ile deri lezyonlarında gerileme ve bazofil histamin salınımında azalma olduğu saptanmıştır. Bağırsaktan emilen yiyecek antigenleri dolaşıma karışıp spesifik IgE ile sensitize edilmiş mast hücrelerine bağlanırlar. Histamin ve diğer mediyatörlerin salınımı eritem ve pruritusa sebep olur. Atopik ekzemalı olgularda bu allergenlerin oral alınımı urtikarya gelişmesine sebep olabilmektedir (1, 8, 9, 16).

Aeroallergenler: Polenler, mantar sporları, hayvan döküntüleri, ev tozu akarları atopik ekzemayı tetikleyici ajanlar arasında yer alır. Olgularda respiratuvar allergi eş zamanlı bulunabilir ve erken bronşial reaksiyon görülebilir. Aeroallergenlerin inhalasyonu veya deri teması atopik ekzema patogeneğinde rol oynar. İnhalan allergenlerle yapılan epidermal yama testleri bu antigenlerin rolünü anlamaya yardımcı olur (8, 16).

Mikrobiyal etmenler: Atopik ekzema fungal, bakteriyel ve viral deri infeksiyonları ile artabilir. Atopik bireylerde *Trichophyton rubrum* ve *Pityrosporum ovale* gibi yüzeyel mantar infeksiyonlarına sık rastlanır. Maya mantarı olan *Malessezia furfur*'a karşı IgE

antikorları özellikle baş ve boyun lezyonları bulunan hastaların serumunda sıklıkla bulunur. Epidermal yama testinde maya mantarlarına karşı pozitif yanıt bulunur. *M. furfur*'dan elde edilen bazı allergenler klonlanmış ve bu rekombinant polipeptidlerin serum IgE bağlama özelliğinin mevcut olduğu saptanmıştır. *M. furfur* ve diğer dermatofit infeksiyonlarının önemi antifungal sağaltımın ardından atopik ekzema lezyonlarının şiddetinde gerileme olmasıdır. *Staphylococcus aureus* hastaların derisinde %90 oranında bulunurken normal bireylerde bulunma oranı %5 kadardır. Atopik derinin *S. aureus* ile yaygın kolonizasyonu sürekli bir allergenik veya toksik uyarı kaynağı oluşturur. *S. aureus*'un ürettiği superantigen olarak sınıflandırılan bir grup toksin T-limfositleri ve makrofajları stimule eder. Birçok hastada derilerinde bulunan *Staphylococcus* toksinlerine karşı spesifik IgE üretimi saptanmıştır. Atopik ekzemanın şiddeti ile bu IgE düzeyleri arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir. Bu superantigenlerin ayrıca kortikoid direncine de neden olduğu gösterilmiştir. Superantigenler IL-12 yapımını uyararak T-limfosit infiltrasyonunu arttırlar. Atopik ekzemada deride üretilmiş superantigenler inflame deriden penetre olmakta ve epidermal makrofaj veya Langerhans hücrelerini IL-1, TNF ve IL-12 salgılamak üzere stimule etmektedir. Lokal IL-1 ve TNF üretimi vasküler endotelde E-selektin ekspresyonuna neden olur ve kutan limfosit antigen (CLA) pozitif hücre infiltrasyonu gerçekleşir. Atopik ekzemalı çocuklarda periferik mononükleer hücrelerin *S. aureus* enterotoksin B'ye daha fazla çoğalma yanıtı verdikleri, bunun yanında IFN-gamma salgılarının azaldığı, IL-4 üretimlerinin arttığı saptanmıştır. Superantigenler allergen spesifik IgE sentezini uyarabilirler, böylece *Staphylococcus* toksinleri atopik ekzemayı mast hücre ve bazofilleri aktive ederek arttırabilirler. Protein A ve alfa toksin gibi diğer *Staphylococcus* proteinleri de keratinositlerden TNF-alfa salınımını uyararak yada keratinositler üzerinde direkt sitotoksik etki yaparak deri inflamasyonuna katkıda bulunabilirler (7).

Hücrel immunité: Atopik ekzemada akut IgE reaksiyonlarından çok hücre aracılı yada gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu görülür. Langerhans hücreleri yüksek affiniteli IgE reseptörleri taşırlar. Antigen sunan Langerhans hücreleri regional limf nodlarında antigene karşı Th2 üretimini uyarırlar. Artmış IL-4 ve azalmış IFN-gamma salgısı da Th2 üretiminde rol oynar. IL-4 IFN-gamma yapımını baskılamakta ve Th1 hücre differansiasyonunu bozmaktadır. Th2 hücrelerce sentezlenen IL-5

artmış eozinofil ve eozinofil major protein düzeylerini açıklar. Eozinofil major protein sitotoksik özellikleri yanında bazofil mast hücre degranulasyonunu uyarıcı etkisiyle patogeneizde rol alır. Serumdaki eozinofil katyonik protein düzeyleri hastalık şiddetiyle paralellik gösterir. Son yapılan çalışmalarda T-hücre aktivasyonunun bifazik patterne sahip olduğu gösterilmektedir. Akut deri inflamasyonu olarak tanımlanan ve 3 günden az süren eritemli atopik ekzema lezyonlarında IL-4 ve IL-3 ekspresyon dominansı, kronik inflamasyon olarak tanımlanan ve 2 haftadan uzun süren lezyonlarda IL-5 ve IFN-gamma dominansı saptanmıştır. Bu gözlemler başlangıçta allergenle uyarılmış Th2 hücrelerinin rol aldığı, kronik inflamatif cevapta IL-12 eksprese eden eozinofil ve makrofajların neden olduğu Th1 infiltrasyonunun rol aldığını göstermektedir. Hücrel infiltrattaki tüm T hücreleri artmış miktarda kutan limfosit antigen ve vasküler adezyon molekül ligandı E-selektin eksprese ederler. Mast hücreleri, monosit, langerhans hücreleri ve keratinositlerden kaynaklanan TNF-alfa ve IL-1 salgısı E-selektin yapımını uyarır. Deride bulunan T hücrelerinin lezyonlu bölgeye göçünü VCAM-1 ve CD-54 gibi adezyon molekülleri sağlamaktadır. IL-4 ve IL-13 tarafından uyarılan VCAM-1 ekspresyonu eozinofil ve mononükleer hücre infiltrasyonunu sağlar. Hücrel immun defekte atopik ekzemalı hastalarda %80'e varan oranlarda rastlanmaktadır. Bu hastalarda ciddi viral ve bakteriyel deri infeksiyonlarına yatkınlık saptanır (1, 7, 8).

Vasküler reaksiyonlar: Beyaz dermographismus atopik ekzemanın en önemli göstergesidir. Deri künt bir cisimle çizildiğinde vasodilatasyon yerine vasokonstruksiyon meydana gelir. Benzer şekilde topikal nikotinic asit esterleri normal deriye uygulandığında eritem meydana gelirken atopik ekzemalı hastalarda lökantem görülür. Asetilkolin gibi kolinerjik ajanların injeksiyon bölgesinde de eritem yerine lökantem izlenir. Atopik ekzemalı bireylerde özellikle akral bölgelerde deri ısısında düşüklük saptanır. Soğuğa yanıt olarak deri damarları daha çok konstrükte olur. Atopik ekzemada rastlanan çoğu fizyolojik ve farmakolojik değişikliklerin beta adrenerjik reseptör blokajı sonucu ortaya çıktığı düşünülmüştür. Szentivayni atopinin beta adrenerjik blokaj teorisini ortaya atmıştır. Beta reseptör blokajı, alfa adrenerjik yanıtta ve vasküler düz kas duyarlılığında artışa neden olur. Ter bezleri ve bazofillerin kolinerjik uyarılara artmış hassasiyeti bozulmuş adrenerjik stimülasyon ile ilgilidir. Atopik ekzemalı hastaların lökositleri artmış cAMP ve fosfodiesteraz enzim

aktivasyonu gösterir. In vivo IgE ve IL-4 üretiminde fosfodiesteraz enzim inhibisyonu ile azalma sağlanabildiği gösterildiğinden beri bu hücresel anormalliğin B hücrelerinden IgE sentezi ve T-hücrelerinden IL-4 üretimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Atopik ekzemada monositlerde aktif fosfodiesteraz izoenzimi bulunur. Monositlerdeki artmış cAMP ve fosfodiesteraz, IL-10 ve prostoglandin E2 (PgE2) sekresyonunda artmaya neden olur. Bunun yanında B hücrelerinden artmış IgE sentezi, T hücrelerinden artmış IL-4 sentezi, bazofillerden artmış histamin salınımına neden olurken T-hücrelerinden IFN-gamma üretimini azaltır (1, 7, 8).

Pruritus: Atopik ekzemalı hastalar için en büyük problemi oluşturur. Deneysel olarak pruritus histamin, lökotrien ve proteolitik enzimlerin intrakutan enjeksiyonu ile kimyasal olarak oluşturulabilir. Atopik ekzemada pruritus sadece histamin salınımı sonucu ortaya çıkmaktadır. Rajka 2 tip pruritus tanımlamıştır. Birincisi, inflamatuvar mediyatörlerin ve proteolitik enzimlerin salınımı sonucu çeşitli immun ve immun olmayan uyarılar sonucu provoke edilen pruritus; ikincisi, azalmış pruritus eşiği nedeniyle ortaya çıkan pruritusdur. Allergenler, azalmış nem, aşırı terleme, yünlü giysiler, deterjan, sabun gibi iritanlar pruritusu arttırabilmektedir. Özellikle akşamüzeri ve gece saatlerinde pruritus daha şiddetlidir (8).

Kuru deri: Atopik bireylerin derisi kserotiktir. Temizleyici ajanlar ve su ile sık temas tabloyu kötüleştirir. Stratum korneumun su bağlama kapasitesi belirgin azalmıştır. Ayrıca transepidermal su kaybı artmıştır. Stratum korneum, maddelerin deriye diffuzyonunda temel bariyeri oluşturur. Epidermal diffuzyon bariyerini oluşturan diğer bir komponent stratum korneumdaki intersellüler lipidlerdir. Stratum basale ve stratum spinosum hücrelerinin major lipid içeriği fosfolipidlerdir. Sfingolipidlerin subgrubu olan seramidler stratum korneum lipid içeriğinin %40'ını oluşturur. Atopik ekzemada epidermis lipid tabakasında defektler tanımlanmıştır. Korneositler seramid, sterol ve serbest yağ asitleri gibi intrasellüler yağlardan oluşur. Atopik ekzemada epidermis seramid miktarında azalma gözlenir. Sfingomiyelinin seramid yerine sfingofosforilkoline parçalanmasını sağlayan sfingomiyelin deasiklaz enzim ekspresyonunda artış mevcuttur. Atopik ekzemalı olguların bakteriyel deri florasının seramidaz sentezlediği bunun da seramidi sfingozin ve serbest yağ asitlerine dönüştürüp stratum korneum bariyer fonksiyonunu etkilediği görülmüştür (8, 17).

Anormal terleme: Neredeyse tüm atopik ekzema hastaları aşırı terlemenin pruritusu neden olduğundan yakınır. Atopik ekzema, allergik rinit ve astmalı hastalar asetilkoline atopik olmayan kontrol grubuna göre daha fazla terleme yanıtı ile cevap verirler. Atopik ekzemada stratum korneum, ter salgısının deri dışına çıkışını önler ve birikmiş ter salgısı inflamatif bir cevaba neden olur. Ter salgısı IgE ve diğer mediyatörleri içerir, urtikaryal reaksiyonlara ve eriteme sebep olur (1, 8) .

Emosyonel faktörler: Atopik ekzema emosyonel bir stresle ortaya çıkabilir veya artış gösterebilir. Ancak santral sinir sistemi, biyokimyasal süreçler ve derideki değişiklikler arasındaki bağlantı tam olarak açıklanamamıştır. P maddesi gibi proinflamatuvar nöropeptidlerin patogeneizde rol aldığı üzerinde durulmaktadır (1, 8) .

Klinik bulgular

Atopik ekzemada, yaşla değişkenlik gösteren farklı tiplerde klinik bulgulara rastlanır. Genç yaşlarda hastalık daha eksudatif lezyonlarla seyreder. Lezyonlar genelde eritemli, vezikülar ve krustalıdır. İleri dönemlerde likenifikasyon, prurigo papulaları gibi daha kronik değişiklikler ön plana çıkar. Değişmeyen bulgu pruritus ve ekskoriasyonlardır. Başlangıç lezyonları ani IgE cevabı ile oluşmaktayken ileri dönemdeki değişiklikler hücresel immün yanıtta bozukluğu yansıtır. Akut deri lezyonları eritemli zeminde kaşıntılı, kızamık papulalarla karakterizedir, yaygın ekskoriasyon, erozyo ve seroz eksuda mevcuttur. Kronik lezyonlarda likenifiye plaklar, hiperkeratotik papulalar bulunur (1, 7) .

İnfantil dönem: Sıklıkla 3 ay civarında ortaya çıkar. Bu dönemde erkeklerde tutulum kızlara göre daha fazladır. Daha sonraki dönemlerde ise kız çocuklarında daha çok görülür. Erken lezyonlar sıklıkla yanaklarda ve saçlı deride yerleşir. Pruritik eritemli papulovezikular plaklar ekskoriye edilirler ve üzerleri krusta ile kapanır. Krusta ve skuamlar sarı-beyaz renkte olup saçlı derideki görünümü kesilmiş süt manzarası (krusta lactea) olarak isimlendirilmektedir. Sekonder infeksiyonlara rastlanabilir. Lezyonlar birkaç aydan birkaç yıla kadar sürebilir. Emekleme döneminde dizlerde de görülebilir. Ekstremitelerin ekstansor bölgeleri daha sık tutulur. %50'sinde 2 yıl sonunda iyileşme gözlenir (1) .

Çocukluk dönemi: Bazı çocuklarda infantil formun devamı şeklinde görülebilirken bazılarında lezyonlar ilk kez bu dönemde başlar. Antekubital fossa,

popliteal fossa gibi fleksural alanlar, el ve ayakların dorsal yüzleri sıklıkla tutulur. Ense, yüz ve göz kapaklarında sıklıkla tutulan bölgeler arasındadır. Lezyonlar simetrik yerleşir, düzensiz sınırlı, üzerlerinde krusta izlenen ekskoriye, hiperemik papulalardan meydana gelir. Fleksural alanlarda likenifikasyon izlenir. Tırnak yatağında tutulum onikodistrofiye neden olabilir. Dudak yalamaya bağlı olarak atopik cheilitis gelişebilir (1, 8).

Adolesan ve adult dönem: Bu dönemlerde göz kapakları, alın, ağız çevresi, ense, boyun, gövde üst kısmı ve omuzlar, fleksural fossalar ve el sırtları en sık tutulum gözlendiği bölgelerdir (Resim 1). Deride yaygın kserozise rastlanır. Yaygın kızarıklık, deride kalınlaşma, deri çizgilerinde belirginlik ve deskuamasyon izlenir. Post inflammatif hiperpigmentasyon özellikle göz çevresinde görülebilir. Boyun bölgesinde gri kahverengi retiküler renk değişikliği izlenebilir. Pruritus bu dönemde de en önemli sorundur. (1, 8).

Atopik ekzemada tutulan bölgelere göre farklı klinik bulgular izlenebilir;

Saçlı deri: Ekskoriasyona bağlı küçük hemoragik krustalar, pityriaziform skuamalar görülür. Saçlar incelmış, alın bölgesindeki saç çizgisi aşağı ilerlemiştir. Bu değişiklik travmatik hipertrikozisin göstergesi sayılabilir. Saçlarda dökülme izlenebilir (1, 8, 9) .

Göz kapakları: Birçok hastada özellikle kadınlarda tekrarlayan göz kapağı dermatiti şeklinde ortaya çıkabilir. Bu bölge derisinin ince olmasına bağlı olarak likenifikasyon göreceli olarak daha hızlı oluşur (1, 8) .

Periorbital deri: Gözaltı çizgilerinde belirginleşme (Dennie-Morgan çizgisi) atopik ekzemanın klasik işaretleri arasındadır. Erken yaşlarda daha sık görülür. Göz altında birden fazla deri kıvrımı bulunur. Kaşların lateral kısımlarında dökülme Hertoghe işareti olarak bilinir. Kronik ödem ve inflamasyona sekonder göz etrafındaki deride hiperpigmentasyon görülebilir (1, 8, 9)

Ense: Bazı hastalarda bu bölgede lokalize persistan likenifikasyon izlenebilir. Bazı görüşler saçlı deri ve ensedeki atopik ekzema lezyonlarında Pityrosporum ovale'nin rol oynadığını ve imidazol içeren krem ve şampuanların lezyonların gerilemesinde etkin olduğunu savunur (1, 9)

Meme başı: Bilateral memebaşı ekzemasında mutlaka atopik ekzema düşünülmelidir (8).



Resim 1. Atopik ekzematı bir olgumuzda klinik görünüm

Dudaklar: Özellikle kış aylarında kserozis ve deskuamasyo izlenir. Tipik olarak alt dudak ortasında derin bir fissura gözlenebilir. Angular keilitis de klinik tablonun bir parçası olabilir (1, 8, 9) .

Vulva: Erişkin kadınlarda vulvada likenifiye atopik ekzema sık görülür. Labia major ve labia minor dış kısmı mukozal özelliklerini yitirirler, bu bölgelerde likenifikasyo ve hipertrofi izlenir (1, 9) .

Eller: El bilek sırtlarında likenifikasyo en sık rastlanan görünümdür. Parmaklarda eritemli zeminde fissuralar ve krustalar bulunur. Atopik ekzema el sırtlarında nummular diskoid gösteriler şeklinde ortaya çıkabilir (1, 9) .

Avuçlar: Avuç içi çizgilerinde artış, pullanma ve bazı olgularda iktiyozis bulunur. Atopik ekzemalı bireylerin %20-30'nda iktiyozis vulgaris bulunduğu ileri sürülmektedir (1, 9) .

El ve ayak tırnakları: Pulpitis sikka parmak pulpalarında veya terminal falanksların ventral kısımlarındaki deride kserozisi tanımlamak için kullanılmaktadır. Çocuklarda daha sık görülür. Parmak uçlarında eritem, pullanma mevcuttur. Onikodistrofi ve sekonder bakteriyel paronişi görülebilir (1, 9) .

Beyaz dermografizm: Normal bireylerde künt bir cisimle çizilen deride kısmen veya tam olarak Lewis'in üçlü yanıtı ortaya çıkar. Ancak bazı bireylerde bu üçlü yanıtın son aşamasında beyaz dermografizm gelişir. Reaksiyonda eritem yanıtının yerine beyazlaşma gelişmesinin sebebi lokal ödem nedeniyle derialtı damarlarına ait rengin kaybolmasıdır. Bu reaksiyon çizildikten hemen sonra gelişen kırmızı rengin yerini 15-60 saniye sonra alır. Bu nedenle yanıt hemen okunmamalıdır (15, 18). Beyaz dermografizmin gövde alt kısmında üste göre daha iyi olduğu bildirilmiştir. Reaksiyon 30 yaş altında daha kolay ortaya çıkmaktadır. Beyaz dermografizm atopik ekzema için spesifik bir bulgu değildir. Diğer bazı inflamatuvar dermatozlarda da görülebilir (15, 18).

Atopik ekzemada eşlik edebilen diğer değişiklikler

Prurigo: Atopik ekzemalı erişkinlerde ekstremitelerin ekstansor yüzlerinde pruritik papulalar görülebilir. Bazılarında prurigo nodularis benzeri döküler görülebilir. Çocuklarda periumblikal papulalar daha sık gözlenir (1, 8) .

Pitiriyazis alba: Sıklıkla genç atopik hastalarda gözlenir. Yanaklarda ve ekstremitelerde hipopigmentasyon ve üzerinde pityriasiform skuamlar şeklinde görülür. Şiddetli, kronik likenifiye lezyonları olan olgularda vitiligoya da rastlanabilir (1, 8, 9).

Liken spinulosus: Grube hiperkeratotik follikuler tıkaçlar gözlenir. Genelde kolların ekstansor yüzleri, femoral bölge lateral kısımları, gluteal bölge ve gövdedeki simetrik yerleşir, kaşıntılı olabilir (1, 8) .

Keratozis pilaris: Ekstansor bölgelerde ve kolların üst dış kısımlarında görülür. Follikuler tıkaçların çevresi eritemlidir. Deride kuruluğa bağlı ortaya çıkar. Follikuler tıkaçlar yüzde görüldüğünde akne ile karıştırılabilir (1, 8) .

Göz bulguları: Atopik ekzematılı olguların küçük bir kısmında katarakta rastlanır. Anterior subkapsüler katarakt en sık rastlanan formudur. Tipik olarak ikinci dekada meydana gelir. Hızlı gelişir ve bilateralidir. Keratokonus ve retinal anomaliler de bildirilmiştir ancak son derece nadirdir. Vernal konjunktivit ve korneal abrazyon görülebilir (1, 8, 9) .

Coğrafi dil: Atopiye eşlik edebilir (8) .

Eksfoliatif eritrodermi: Eritem, indurasyo ve deskuamasyo ile seyreder. Atopik ekzema olgularının %1'nden daha azında eritrodermiye ilerleyiş görülür. Hayatı tehdit eden bir durumdur (1, 8) .

Friksiyonel likenoid dermatit: Çocuklarda diz ve dirseklerde görülen likenoid papular erupsiyondur. Sıklıkla erkek çocuklarda 4-12 yaşları arasında ve yaz aylarında görülür. Diz, dirsek, el sırtları ve gluteal bölgelerde grube küçük parlak papulalar görülür. Sıklıkla kendiğilinden iyileşir (1) .

Histopatoloji

Atopik ekzema tanısı koymak için nadiren biyopsi gerekli olur, ancak diğer tanıları dışlamak için biyopsi gerekebilir. Hastalığın klinik evresine bağlı olarak spongiotik dermatit ya da kronik gidişe bağlı reaktif epidermal değişiklikler görülebilir. Akut lezyonlarda epidermisde ortokeratoz, spongiyoz yanında intrasellüler ödem, limfosit infiltrasyonu, dermisde perivenüler limfosit, monosit, makrofajlardan oluşan bir infiltrasyonu izlenir. Degranülasyonun değişik evrelerinde, normal sayıda mast hücresi bulunur. Akut lezyonlarda eozinofil, bazofil ve nötrofiller seyrek olarak

bulunur. Kronik likenifiye lezyonlarda epidermiste belirgin hiperkeratoz, minimal spongiyoz, epidermis Langerhans hücre sayısında artış, dermisde monosit ve makrofaj infiltrasyonu mevcuttur. Nadir olarak küçük intraepidermal spongiyotik vezikülalar görülebilir. Mast hücreleri sayıca artmıştır ancak degranulasyon görülmez. Rete sırtlarında uzama izlenir. Kronik atopik ekzema lezyonlarında artmış miktarda eozinofil ve eozinofilik major protein bulunur. Parakeratoz izlenen lezyonların elektron mikroskopik incelemesinde epidermis üst kısmındaki keratinositlerin lizozom miktarlarında artış olduğu belirlenmiştir. Lizozomların hücresel hasara yanıt olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (7) .

Tanı

Atopik ekzema tanısı temel olarak klinik özelliklerinden yararlanılarak konur. Kesin tanısal değeri olan bir klinik veya laboratuvar bulgu bulunmamaktadır. Erken başlangıç yaşı, tipik morfoloji ve atopi öyküsü tanıya yaklaştıır. Son yıllarda atopik ekzema için çeşitli tanı kriterleri önerilmiştir (11). Bunların başlıcaları aşağıdadır. 1980 yılında Hanifin ve Rajka, Hanifin ve Lobitz'in 1977 yılında önerdikleri kriterleri modifiye etmişlerdir (19, 20). Buna göre:

Major özellikler (3 veya daha fazla olmalı)

1. Pruritus
2. Tipik morfoloji ve lokalizasyon
 - i. Erişkinlerde fleksural likenifikasyo
 - ii. Çocuklarda yüz ve ekstansör alanların tutulumu
3. Kronik, tekrarlama eğilimi gösteren ekzema
4. Kişisel veya ailesel atopi öyküsü

Minör kriterler (3 veya daha fazla olmalı)

1. Erken tipte allegi deri testi pozitiflikleri
2. Beyaz dermatografismus
3. Kserozis
4. İktiyoz/avuç içi çizgilerinde artış/keratozis pilaris
5. Pitiriazis alba
6. Yüzde solukluk
7. İnfraorbital deri rengine koyulaşma

8. Dennie-Morgan çizgisi
9. Artmış serum IgE düzeyleri
10. Erken başlangıç (%90'ı 5 yaş altı)
11. Keratokonus
12. Tekrarlayan deri infeksiyonlarına eğilim
13. Anterior subkapsular katarakt
14. Meme başı ekzeması
15. Rekürren konyunktivit
16. Terlemeye bağlı kaşıntı
17. Besin intoleransı
18. Yüzde pallor/eritem
19. Perifoliküler belirginleşme
20. Yün/tekstil ürünleri ile deri geçimsizliği
21. Keilit

1987 yılında Hanifin, Koswick ve Seymour, süt çocukları için tanı kriterleri önerdiler (21). Buna göre;

a) Major kriterler

- 1- Ailesel atopi öyküsü
- 2- Tipik morfoloji ve dağılımı
- 3- Pruritus

b) Minör kriterler

- 1- Kserozis, iktiyozis, hiperlinear el ayası
- 2- Perifoliküler belirginleşme
- 3- Postauriküler fissürler
- 4- Saçlı deride pullanma

Tanı için en az 2 major veya 1 major 1 minör kriter gereklidir.

1994 yılında İngiliz atopik ekzema çalışma grubu basitleştirilmiş bir tanı kriteri serisi önermişlerdir (22). Mutlaka bulunması gereken pruritusa ek olarak aşağıdaki kriterlerden en az 3 tane bulunmalıdır.

- Tipik morfoloji ve dağılım
- Kişisel ve/veya ailesel atopi hikayesi
- Genel deri kuruluğu

- İki yaşından önce başlamış olması

Bu kriterlerin özgünlüğü %96, duyarlılığı %85 civarındadır. 1999 yılında Beltrani (23), tanı kriterlerini daha da basitleştirmiş, tanı için evrensel kriterlerin; atopi öyküsü, pruritus ve ekzema olması gerektiğini ve bu 3 kriterin yeterli olduğunu belirtmiştir. Beltrani'ye göre parmak, gözkapağı, memebaşı, göğüs ve saçlı deri ekzemaları gibi lokalize ekzemalar ve tipik morfoloji ve dağılımlı ekzemalar atopik ekzemanın temel özellikleridir. Lokalize, tekrarlayıcı ve pruritik bir ekzeması olan ve atopi öyküsü veren bir hastada dikkatli bir anamnez ve fizik muayene ile atopik ekzemanın diğer bulgularını belirlemek mümkün olacaktır (23).

İngiliz Atopik Ekzema Çalışma Grubu, keratozis pilaris, ince saç, gözaltı deri renginde koyulaşma, kserozis ve ekstansor yerleşimli ekzemaların tanısallık gerekliliği konusunda fikir birliğine varamamıştır. Ancak, folliküler belirginleşme, perioral dermatit ve keilitin tanısallık gerekliliği konusunda anlaşmışlardır (24). Nagaraja (25), pitiriazis alba, iktiyozis, memebaşı ekzeması, keilit, keratokonus ve kataraktın spesifik olmadığını ve yaş gruplarına göre değişebileceğini savunmuştur. Bohme (26), süt çocuklarında Hanifin ve Rajka kriterlerinden sadece kserozis, çevresel faktörlerden etkilenen klinik seyir ve fasiyal eritemin tanısallık değeri olduğunu öne sürmüştür. Mevorah (27), meme başı ekzeması, keilit, pitiriazis alba, yün geçimsizliği, beyaz dermografizm ve kulak arkası fissürasyonlarının tanısallık değeri açısından önemli olduğunu ancak, Dennie-Morgan çizgileri ile ön boyun kıvrımlarının tanısallık açısından önemli olmadığını bildirmiştir. Diepgen (28), Dennie-Morgan kıvrımları, keilit ve pitiriazis albanın çok önemli bulgular olduğunu bildirmiştir. Atopik ekzema ile ilgili kriterlerin tanısallık önemi konusunda görüş ayrılıkları devam etmekte olup, bu farklılıkların yaş, ırk ve iklimsel farklılıklarla açıklanabileceği düşünülmektedir (11). Atopik ekzema tanısında serum total IgE yüksekliğinin veya eozinofilinin tanısallık değeri çok sınırlıdır ve hastalık aktivasyonunun izlenmesi için de yeterli değildir. Ayrıca eozinofil kaynaklı toksik proteinlerin ve vasküler adezyon moleküllerinin de (E-selektin, VCAM-1) aktivasyon göstergesi olarak değerleri tartışmalıdır. Klinik skorlamanın aktivasyonu daha iyi yansıttığı kabul edilmektedir (11,29).

Aeroallerjenlerle temasla klinik alevlenme gösteren ve lezyonları daha çok açık yerlerde bulunan olgulara atopi yama testi, yani yaygın aeroallerjenlerle yama testi

uygulanmaktadır (11, 29, 30, 31) Ayrıca klinik alevlenmeye neden olduğundan şüphe edilen besinlerle de atopi yama testi yapılabilir (11, 32).

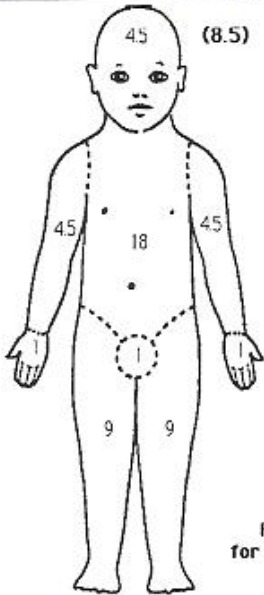
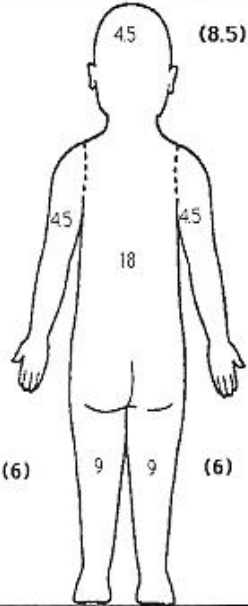
GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran ve Hanifin ve Rajka kriterlerine göre atopik ekzema tanısı alan 30 olgu ve ekzema öyküsü ve/veya yakınması bulunmayan benzer yaş dağılımlı sağlıklı 30 kontrol olgusu alındı. Çalışma için ilgili etik kuruldan onay alınarak ve tüm olgulara çalışma konusunda bilgi verilerek bilgilendirilmiş olur formları imzalatıldı.

Atopik ekzemalı olguların hastalıklarıyla ilgili ayrıntılı öykü, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri kaydedildi; deribilimsel bakıları yapılarak atopik ekzema şiddet indeksleri (SCORAD) hesaplanarak fotodökümantasyonları yapıldı. SCORAD; bir klinik değerlendirme sistemi olup, lezyonların morfolojik özellikleri, tutulmuş olan vücut alanı ve hastaların semptomlarını birleştiren öznel bir indekstir (33) (Şekil 1). Hastalara pruritus sıklığı ve şiddeti sorularak görsel analog skala (0-10 arasında değişen değerlere sahip) üzerinde şiddet derecesinin işaretlenmesi istendi. Pruritusa bağlı olarak hastaların uykuya dalmakta zorlanması ve pruritus nedeniyle uyanması ile ilgili sorular sorularak kaydedildi. Hastaların pruritus nedeniyle yaşadığı uykusuzluk oranını, derecesi 0-10 arasında değere sahip görsel analog skala üzerinde işaretlemesi sağlandı.

Hastaların inflamatuvar olmayan bölgelerinde kserozis derecelendirme skalası kullanılarak kserozis derecesi kaydedildi (34). Kserozis derecelendirme skalası Tablo 1'de verilmiştir.

Deri işlevsel ölçümleri bilgisayar eşliğinde çalışan çok sayıda prob içeren invaziv olmayan bir sistem olan MPA 5 (Multiprobe Adapter System, Courage-Khazaka Electronic GmbH, Cologne, Almanya) kullanılarak, standart ortamda 21 ° C ve % 40-45 nem düzeyindeki bir odada yapıldı ve ölçüm öncesi olgulara odaya uyum sağlamaları için süre verildi. Tüm ölçümler diurnal değişiklikleri önlemek için saat 14:00-15:00 arasında aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Olguların ölçümden önceki 1 hafta içinde derilerine herhangi bir topikal ajan uygulamamaları ve ölçüm günü yıkanmamaları sağlandı.

SCORAD EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS		INSTITUTION																						
Last Name	First Name	PHYSICIAN																						
		Topical Steroid used: Potency (brand name) Amount / Month (6) Number of flares / Month																						
Date of Birth:	DD/MM/YY																							
Date of Visit:																								
																								
Figures in parenthesis for children under two years																								
A: EXTENT Please indicate the area involved																								
B: INTENSITY		C: SUBJECTIVE SYMPTOMS PRURITUS+SLEEP LOSS 																						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">CRITERIA</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">INTENSITY</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td style="padding: 2px;">Erythema</td><td style="padding: 2px;"> </td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Edema/Papulation</td><td style="padding: 2px;"> </td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Oozing/crust</td><td style="padding: 2px;"> </td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Excoriation</td><td style="padding: 2px;"> </td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Lichenification</td><td style="padding: 2px;"> </td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Dryness *</td><td style="padding: 2px;"> </td></tr> </tbody> </table>	CRITERIA	INTENSITY	Erythema		Edema/Papulation		Oozing/crust		Excoriation		Lichenification		Dryness *		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">MEANS OF CALCULATION</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td style="padding: 2px;">INTENSITY ITEMS</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">(average representative area)</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">0= absence</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">1= mild</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">2= moderate</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">3= severe</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">* Dryness is evaluated on uninvolved areas</td></tr> </tbody> </table>		MEANS OF CALCULATION	INTENSITY ITEMS	(average representative area)	0= absence	1= mild	2= moderate	3= severe	* Dryness is evaluated on uninvolved areas
CRITERIA	INTENSITY																							
Erythema																								
Edema/Papulation																								
Oozing/crust																								
Excoriation																								
Lichenification																								
Dryness *																								
MEANS OF CALCULATION																								
INTENSITY ITEMS																								
(average representative area)																								
0= absence																								
1= mild																								
2= moderate																								
3= severe																								
* Dryness is evaluated on uninvolved areas																								
SCORAD $A/5 + 7B/2 + C$																								
Visual analog scale (average for the last 3 days or nights)																								
<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 40%;">PRURITUS (0 to 10)</td> <td style="width: 10%; text-align: center;"> </td> <td style="width: 50%; text-align: center;"> 0 10 </td> </tr> <tr> <td>SLEEP LOSS (0 to 10)</td> <td style="text-align: center;"> </td> <td style="text-align: center;"> 0 10 </td> </tr> </table>			PRURITUS (0 to 10)		0 10	SLEEP LOSS (0 to 10)		0 10																
PRURITUS (0 to 10)		0 10																						
SLEEP LOSS (0 to 10)		0 10																						
TREATMENT:																								
REMARKS:																								

Şekil 1. SCORAD atopik ekzema şiddet indeksi (33).

0.0	kuruluk yok
0.5	belli belirsiz kuruluk; ince beyaz çizgilenmeler
0.0	ince çizgilenme, beyaz pudramsı görünüm ve/veya vücut yüzeyinin %30'dan azında hafif kalkan pullanmalar
1.5	vücut yüzeyinin %30-50'sini tutan uniform pullanma
1.0	vücut yüzeyinin %50'den fazlasını tutan uniform belirgin pullanma veya yer yer lokalize skuamasyon
2.5	hafif-orta derecede skuamasyon
2.0	orta şiddette skuamasyon; yer yer skuam dökülmesi
3.5	şiddetli skuamasyon, hafif fissurasyon
4.0	şiddetli skuamasyon; şiddetli fissurasyon

Tablo 1. Kserozis derecelendirme skalası (34)

Epidermal nem düzeyi Corneometer CM 825 probu (Courage-Khazaka Electronic GmbH, Cologne, Almanya), transepidermal su kaybı Tewameter TM 300 probu (Courage-Khazaka Electronic GmbH, Cologne, Almanya), pH değeri Skin pH-meter PH 905 probu (Courage-Khazaka Electronic GmbH, Cologne, Almanya) ve deri yüzey lipidleri Sebumeter SM 815 probu (Courage-Khazaka Electronic GmbH, Cologne, Almanya) kullanılarak lezyonal alandan üzere ölçümler yapıldı ve tüm ölçümler 2 kez yapılarak ortalama değer belirlendi. Her hasta için 4 ayrı normal deri alanından ölçülen değerlerin ortalaması alındı. Normal deri alanları olarak el sırtı, ön kol, alın ve sternal bölge seçildi.

Sebumetre ile derinin sebum miktarı $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ cinsinden ölçülmektedir. Alet 50-300 μg arasındaki değerleri okuyabilmektedir. Ölçüm prensibi; opak bir cam tabakanın veya plastik şeritin yüzeyinin lipidlerle teması sonucu daha şeffaf hale geçmesi ve bu şeffaflığın ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Her ölçüm öncesinde ölçüm probunun başındaki şerit yenilenerek sıfır ayarı yapıldı. Prob içerisindeki plastik şerit deriye 30 sn uygulandıktan sonra alet üzerindeki yerine takılarak ışık geçirgenliğindeki artış ekrandan okundu. Okunan bu değer $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ cinsinden sebum miktarı olarak değerlendirildi.

Korneometre ile derinin nem içeriği kapasitans esasına göre saptanmaktadır. Bu alette birbirinden vakum, hava, cam, plastik gibi bir ortamla ayrılan ve yalıtılan 2

metal plaka içeren bir kapasitör bulunur. Sisteme elektrik akımı uygulandığında plakalar arasında elektrik akışı olur ve elektronlar fazla olan bölgede (-), az olan bölgede ise (+) yükle yüklenir. Elektrik akımı kesilse bile sistem yüklü halini korur. Bu yükü saklayabilme yeteneğine kapasite adı verilir. Derinin nemi arttıkça iletkenlik ve kapasitans artar, buna karşılık elektrik geçişine karşı direnç azalır. Buna dayanarak deriye belli bir oranda elektrik verilerek derinin gösterdiği direnç ölçülür ve nem miktarı saptanır. Korneometrenin probu deri üzerine dik olarak yerleştirilip hafifçe bastırıldığında alet aktive edilir ve 1 sn içinde ölçüm yapılır. Ekranda önce hidrasyonu simgeleyen H harfi arkasından da okunan değer görülür. Bu değer 2 dakika ekranda kaldıktan sonra yeni bir ölçüm yapılmaz ise alet kendini otomatik olarak kapatır. Ölçüm sırasında oluşan elektrik akımı derinin ilk tabakalarına penetre olur ve bu bölgenin dielektrik sabiti ölçülür (35).

Tewametre TM 300 probu ile transepidermal su kaybı ölçümü Adolf Fick tarafından 1855'te keşfedilen difüzyon yasasına göre yapılmaktadır. Bu yasa sadece yaklaşık olarak içi boş bir silindir tarafından biçimlendirilmiş homojen difüzyon alanları için geçerlidir. Son yoğunluk eğimi dolaylı indirekt olarak 2 sensör tarafından ölçülmekte (sıcaklık ve bağıl nem) ve bir mikro işlemci tarafından analiz edilmektedir. Sıcaklık ve nem sensörleri ölçüm için gerekli elektronik aksam ve kalibrasyon bilgileri ile birlikte sondanın içinde bulunmaktadır. Sondanın ölçüm yapan baş kısmı hava tribülansı etkilerini minimize etmek amacıyla dar içi oyuk bir silindir şeklindedir (36).

Deri pH-metresi PH 905 probu ile Ph değerinin ölçümü deri yüzeyine uygulanan cam bir elektrot ile yapılmaktadır. Bu elektrotta ölçülen çözeltinin etki etmediği tekrar üretilebilir bir potansiyel geliştirmek çok önemlidir. Cam elektrodun içinde bir iç tampon bulunmaktadır. bu iç tampon ölçülen çözeltiden özel bir tür cam perde ile ayrılmıştır ve cam perdenin iç kısmın potansiyelini taşır. Referans elektrodu adı verilen kısım da cam perdenin çözeltiyle temas eden dış tarafındaki potansiyeli taşır. Referans elektrodu elektrolit ile doldurulmuştur ve bir perde ihtiva etmektedir. Böylece iyonların iç tampon ve ölçülen çözelti arasında geçişi sağlanırken iki maddenin karışması önlenmektedir.

İstatistiksel analiz

Çalışma sonunda elde edilen veriler SPSS for Windows 11.5 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Veri dağılımının normal dağılıma uymaması nedeniyle istatistiksel analiz yöntemi olarak nonparametrik testler kullanıldı. Yaş ve cinsiyet dağılımı X^2 testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında farklılıkları saptamak amacıyla Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hastaların normal deri alanları ile lezyonlu deriden yapılan transepidermal su kaybı miktarı, deri lipidleri, pH ve epidermal hidrasyon düzeyleri Wilcoxon işaretli sıralar testi ile karşılaştırıldı. Atopik ekzematılı olguların lezyonel ve normal deri alanlarındaki transepidermal su kaybı miktarı, deri lipidleri, pH ve epidermal hidrasyon düzeyleri ölçüm değerleri birbirleri, kserozis derecesi, pruritus, uykusuzluk değerlendirmeleri ve SCORAD indeksleri ile Spearman sıra korelasyon analizi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz sonucunda p değeri $<0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 3 ile 48 arasında değişen, 30 hasta ve 30 kontrol olmak üzere 60 hasta alındı. Hastaların %56,7'si (n=17) kadın, %43,3'ü (n=13) erkek idi. Kontrol grubunda bu oranlar kadınlarda %63,3 (n=19), erkeklerde %36,7 (n=11) şeklindeydi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($X^2=0,069$, $p=0,792$). (Tablo 2)

		Kadın	Erkek	Toplam
Kontrol	sayı	19	11	30
	%	63,3	36,7	100
Hasta	sayı	17	13	30
	%	56,7	43,3	100
Toplam	sayı	36	24	60
	%	60	40	100

Tablo 2. Grupların cinsiyet dağılımı

Hastaların yaşları 3 ile 48 arasında olup ortalaması 12,4 ($\pm 10,5$), kontrol grubunun yaşları ise 3 ile 40 arasında ve ortalaması 12,2 ($\pm 9,6$) olarak belirlendi.

Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (M-W U=441,5 ve p=0,90) (Tablo 3).

Hasta grubunda atopik ekzema süresi ortalama 4,42 ($\pm$ 4,48) yıl olarak saptandı (Tablo 4).

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
Kontrol	30	3	40	12,2	9,6
Hasta	30	3	48	12,4	10,5

Tablo 3. Grupların yaş dağılımı

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
Atopik ekzema süresi (yıl)	30	0,3	20	4,42	4,48

Tablo 4. Atopik ekzema süresi

Atopik ekzemalı olgularda saptanan Hanifin-Rajka major ve minor kriterlerinin dağılımı Tablo 5 ve Tablo 6'da verilmiştir.

Hastaların normal derileri ile kontrol grubunda ölçülen deri yüzey lipidleri ölçümleri karşılaştırıldı. Hasta grubunda deri yüzey lipidlerinde kontrol grubuna göre ile istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu (M-W U=189,0 ve p=0,000). Hastaların normal derilerinde yapılan transepidermal su kaybı ölçümü değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (M-W U=344,0, p=0,117). Epidermal nem düzeyinin ise hastaların normal derilerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığı belirlendi (M-W U=314,5, p=0,045). Deri pH değerleri hastaların normal derisi ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (M-W U=319,5, p=0,054) (Tablo 7).

Major kriterler	Sayı	Yüzde
Pruritus	29	96,7
Tipik morfoloji ve dağılım	25	83,3
Kronik, tekrarlama eğilimi gösteren ekzema	23	76,7
Kişisel veya ailesel atopi öyküsü	27	90

Tablo 5. Atopik ekzemalı olgularda saptanan Hanifin-Rajka major kriterleri dağılımı

Minor kriterler	Sayı	Yüzde
Beyaz dermografismus	1	3,3
Kserozis	29	96,7
İktiyoz / Avuç içi çizgilerinde artış / Keratosis pilaris	10	33,3
Pitiriyazis alba	7	23,3
Yüzde solukluk	8	26,7
İnfraorbital deri renginde koyulaşma	23	76,7
Dennie-Morgan çizgisi	19	63,3
Artmış serum IgE düzeyleri	8	26,7
Erken başlangıç (5 yaş altı)	16	53,3
Tekrarlayan deri infeksiyonlarına eğilim	1	3,3
Tekrarlayan konyunktivit	4	13,3
Perifolikular belirginleşme	2	6,7
Yün /tekstil ürünleri ile geçimsizlik	14	46,7
Keilit	11	36,7
Terlemeye bağlı kaşıntı	12	40

Tablo 6. Atopik ekzemalı olgularda saptanan Hanifin-Rajka minor kriterleri dağılımı

	Atopik ekzema	Kontrol	p değeri
Sebumetre	49,54±50,23	103,28±52,65	0.000*
Tewametre	16,27±9,74	14,49±10,77	0.117
Korneometre	36,74±12,01	42,24±14,17	0.045*
pH-metre	3,01±1,17	3,33±0,71	0.054

Tablo 7. Atopik ekzemalı hastalarda normal deri ölçümleri ile kontrol grubu ölçümlerinin karşılaştırması (Ortalama±standart sapma, Mann-Whitney U testi. *: p<0,05)

Hastaların lezyonel deri alanlarında ölçülen sebum ve startum korneum hidrasyon değerlerinin normal deri değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdiği belirlendi. Transepidermal su kaybı ve pH ölçüm değerleri ise

lezyonel deride normal deriye göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi (Tablo 8).

	Lezyonlu alan	Normal alan	p değeri
Sebumetre	29,26±49,56	49,54±50,23	0,015*
Tewametre	41,62±18,68	16,27±9,74	0,000*
Korneometre	17,91±14,29	36,74±12,01	0,000*
pH-metre	4,23±1,24	3,01±1,17	0,000*

Tablo 8. Atopik ekzemalı hastalarda lezyonel deri ölçümleri ile normal deri ölçümlerinin karşılaştırması (Ortalama±standart sapma, Wilcoxon işaretli sıralar testi. *: p<0,05)

Atopik ekzemalı olgularda normal deri transepidermal su kaybı ile epidermis hidrasyonu arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r=-0.369$ ve $p=0.045$). Yine klinik olarak normal görünümlü deri hidrasyonu ile lezyonlu derinin hidrasyonu arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($r=0.435$ ve $p=0.016$). Atopik ekzemalı olgularda lezyonel deri ile normal deride yapılan stratum korneum ölçüm değerlerinin korelasyonu ile ilgili veriler Tablo 9'da verilmiştir.

Hasta grubunda noninflamatuvar deri alanlarında ölçülen sebum düzeyleri ile hastalarca görsel analog skala kullanılarak tanımlanan atopik ekzema şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.457$, $p=0.011$). Yine görsel analog skala aracılığıyla elde edilen uykusuzluk derecesi ile lezyonlu bölgede ölçülen korneometre değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p=0.019$). Görsel analog skala aracılığıyla hastaların tanımladığı pruritus şiddeti ile hem lezyonsuz hem lezyonlu alandan ölçülen tewametre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon belirlendi (sırasıyla $p=0.038$, $p=0.005$). (Tablo 10).

Hasta grubunda saptanan SCORAD indeks değerleri ile hastalarca görsel analog skalada tanımlanan atopik ekzema şiddeti ve uykusuzluk derecesi arasında anlamlı pozitif korelasyon belirlendi (sırasıyla $p=0.003$ ve $p=0.010$). SCORAD indeksi ile kserozis dereceleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p=0.000$).

Spearman rho testi (r) (N=30)	Sebumetre	Sebumetre lezyon	Tewametre	Tewametre lezyon	Korneometre	Korneometre lezyon	pH-metre	pH-metre lezyon
Sebumetre								
r	1,000	0,538	0,174	0,195	0,165	0,051	0,633	0,413
p	.	0,002*	0,357	0,301	0,384	0,790	0,000*	0,023*
Sebumetre (lezyon)								
r	0,538	1,000	0,089	-0,192	0,213	0,280	0,126	0,126
p	0,002*	.	0,639	0,309	0,258	0,133	0,508	0,508
Tewametre								
r	0,174	0,089	1,000	0,257	0,369	0,239	-0,236	-0,071
p	0,357	0,639	.	0,170	0,045*	0,204	0,210	0,710
Tewametre (lezyon)								
r	0,195	-0,192	0,257	1,000	-0,220	-0,028	0,210	0,310
p	0,301	0,309	0,170	.	0,243	0,884	0,265	0,096
Korneometre								
r	0,165	0,213	-0,369	-0,220	1,000	0,435	-0,256	-0,080
p	0,384	0,258	0,045*	0,243	.	0,016*	0,173	0,676
Korneometre (lezyon)								
r	0,051	0,280	0,239	-0,028	0,435	1,000	-0,370	-0,145
p	0,790	0,133	0,204	0,884	0,016*	.	0,044*	0,445
pH-metre								
r	0,633	0,126	-0,236	0,210	-0,256	-0,370	1,000	0,511
p	0,000*	0,508	0,210	0,265	0,173	0,044*	.	0,004*
pH-metre (lezyon)								
r	0,413	0,126	-0,071	0,310	-0,080	-0,145	0,511	1,000
p	0,023*	0,508	0,710	0,096	0,676	0,445	0,004*	.

Tablo 9. Atopik ekzemalı hastalarda lezyonel ve normal deri alanlarında ölçülen sebumetre, tewametre, korneometre ve pH-metre değerlerinin birbirleri ile korelasyonu. (Spearman rho testi. *: p<0,05)

Görsel analog skala aracılığıyla hastaların tanımladığı atopik ekzema şiddeti ile uykusuzluk şiddeti ve pruritus şiddeti arasında anlamlı pozitif korelasyon izlendi (p=0.032, p=0.000). Atopik ekzemalı olgularda pruritus nedeniyle uyanma sıklığı ile lezyonel alan stratum korneum hidrasyonu arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon belirlendi (r=0.409, p=0.025) (Tablo 11).

Spearman rho testi N=30		SCORAD	Pruritus şiddeti görsel analog skala	Uykusuzluk görsel analog skala	Kserozis dereceleri	Atopik ekzema şiddeti görsel analog skala
Sebumetre	r	0,145	0,188	0,135	-0,073	0,456
	p	0,444	0,317	0,476	0,697	0,011 *
Sebumetre (lezyon)	r	-0,194	0,035	0,052	-0,272	0,07
	p	0,302	0,851	0,781	0,144	0,711
Tewametre	r	-0,128	0,493	0,231	-0,332	0,324
	p	0,499	0,005 *	0,218	0,072	0,08
Tewametre (lezyon)	r	0,235	0,379	0,198	0,106	0,172
	p	0,21	0,038 *	0,292	0,574	0,36
Korneometre	r	0,025	0,323	0,103	-0,093	0,248
	p	0,895	0,081	0,585	0,623	0,186
Korneometre (lezyon)	r	-0,061	0,357	0,426	-0,188	0,066
	p	0,748	0,052	0,018 *	0,319	0,727
pH-metre	r	0,165	-0,083	-0,021	0,083	0,204
	p	0,381	0,662	0,908	0,662	0,277
pH-metre (lezyon)	r	0,197	0,284	0,052	0,332	0,212
	p	0,295	0,127	0,781	0,072	0,259

Tablo 10. Hastaların lezyonel ve normal derilerinde ölçülen sebumetre, tewametre, korneometre ve pH-metre değerleri ile SCORAD, pruritus görsel analog skala, atopik ekzema şiddeti görsel analog skala, uykusuzluk görsel analog skala değerleri ve kserozis derecelerinin korelasyonu. (Spearman rho testi; * : p<0,005)

Spearman rho testi n=30		SCORAD	Atopik ekzema şiddeti görsel analog skala	Uykusuzluk görsel analog skala	Pruritus şiddeti görsel analog skala	Kserozis derecesi
SCORAD	r	1	0,522	0,464	0,440	0,757
	p	.	0,003*	0,010*	0,015*	0,000*
Atopik ekzema şiddeti görsel analog skala	r	0,522	1	0,392	0,623	0,200
	p	0,003*	.	0,032*	0,000*	0,290
Uykusuzluk görsel analog skala	r	0,464	0,392	1	0,677	0,297
	p	0,010*	0,032*	.	0,000*	0,112
Pruritus şiddeti görsel analog skala	r	0,440	0,623	0,677	1	0,219
	p	0,015*	0,000*	0,000*	.	0,244
Kserozis derecesi	r	0,757	0,200	0,297	0,219	1
	p	0,000*	0,290	0,112	0,244	.

Tablo 11 . Hastalarca tanımlanan atopik ekzema şiddeti, uykusuzluk ve pruritus görsel analog skalaları ile SCORAD ve kserozis derecelerinin korelasyonu. (Spearman rho testi. *:p<0,05)

TARTIŞMA

Atopik ekzemalı olgularda stratum korneum su içeriği, deri lipidleri ve derinin hidro-lipid tabakasındaki su bağlayıcı maddelerden oluşan epidermal bariyerin bozulması; kuru deri, irritasyon eşiğinde azalma ile irritan ve allergen ajanların deriden daha kolay emilimine yol açmaktadır. Atopik bireylerde epidermis lipid tabakasında bozukluklar tanımlanmış, ayrıca stratum korneumun su bağlama kapasitesinde azalma ve transepidermal su kaybında artma bildirilmiştir. Günümüzde atopik ekzemalı olgularda morbiditenin değerlendirilmesinde kullanılan ölçüm kriterlerinin temelini hasta öyküsü ve klinik skorlama oluşturmaktadır. Son zamanlarda deri morfolojisi ve fonksiyonu objektif ve uygulanabilir olarak noninvaziv ölçüm teknikleri ile değerlendirilmeye çalışılmıştır. Bu yöntemle atopik olgularda normal görünümlü ve ekzemalı deri ile kontrol grubundaki sağlıklı deri arasındaki farkın değerlendirilmesi, ekzema şiddetinin belirlenmesi ve hafif ekzemanın normal deriden ayrılmasının mümkün olabildiği belirtilmiştir (37-41).

Epidermal bariyer fonksiyonunun en iyi belirtecinin transepidermal su kaybı oranı olduğu ileri sürülmüştür. Bu bariyer fonksiyon gebeliğin 32-34. haftalarında oluşmaya başlar. Çeşitli dermatozlar ve bazı irritan ajanlara maruz kalınması deri bariyer fonksiyonunda değişikliklere neden olmaktadır (38). Transepidermal su kaybının prematur infantlarda normal yenidoğan ve erişkinlere göre daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte çoğu araştırmacı normal yenidoğan ile erişkinlerin transepidermal su kaybı miktarında benzerlik olduğunu kabul etmektedir. Atopik ekzemalı çocuk olguların ekzematöz ve normal klinik görünümlü derilerinde transepidermal su kaybı miktarı artmış olarak saptanmıştır (39). İyileşmiş atopik ekzema olgularının normal görünümlü derilerinde transepidermal su kayıp oranının normal populasyondan farklılık göstermediği bildirilmiştir (40). Yine Holm ve arkadaşlarınca 101 hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubunda transepidermal su kaybı ölçülmüş, atopik ekzemalı hastaların, klinik olarak tutulmamış deri alanlarında kontrol grubuna göre transepidermal su kaybı oranında anlamlı fark bulunmadığı raporlanmıştır (41). Holm ve arkadaşlarınca yapılan bir diğer çalışmada ise transepidermal su kaybı ile atopik ekzema şiddet

indeksi (SCORAD) arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (42). Lee ve arkadaşları tarafından 75 atopik ekzemalı olgunun değerlendirildiği bir araştırmada sayrılığın şiddeti pruritus şiddetini de içeren SCORAD indeksi ile ölçülmüş ve transepidermal su kaybı oranı ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada transepidermal su kaybı ile pruritus şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon olduğu bildirilmiş ve transepidermal su kaybının pruritus şiddetinin belirleyicisi olduğu öne sürülmüştür (43). Bizim çalışmamızda literatür verileriyle uyumlu olarak atopik ekzemalı olgular ile sağlıklı kontrol grubu arasında transepidermal su kaybı ölçümleri açısından anlamlı bir fark saptanmamış, ancak atopik ekzema grubunda lezyonlu bölgelerde normal klinik görünümlü bölgelere göre transepidermal su kaybında anlamlı bir artış belirlenmiştir. Yine transepidermal su kaybı ile SCORAD arasında bir ilişki saptanmazken, transepidermal su kaybı ile pruritus şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Epidermal bariyeri oluşturan bir diğer komponent olan stratum korneum hidrasyonu deri nemi ile ilişkilidir (39). Atopik ekzemalı erişkin olgularda lezyonlu ve normal klinik görünümlü deride stratum korneum hidrasyonunun azaldığı gözlenmiştir (38, 39, 44, 45). Eberlein-König ve arkadaşlarıncı yapılan bir çalışmada 45'i atopik ekzemalı olan 377 çocuk olguda epidermal hidrasyon ölçümü yapılmış; atopik ekzemalı çocuk olguların lezyonlu bölgelerindeki hidrasyon derecesinde aynı olguların normal görünümlü derisi ve sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma saptanmıştır (39). Matsumoto ve arkadaşları iyileşmiş atopik ekzemalı olguların normal klinik görünümlü derilerinde stratum korneum hidrasyonu oranının normal popülasyondan farklılık göstermediğini gözlemlemişlerdir (40). Holm ve arkadaşlarıncı yapılmış bir çalışmada yine atopik ekzemalı olguların klinik olarak tutulmamış deri alanlarında kontrol grubuna göre stratum korneum hidrasyonunda anlamlı bir fark bulunmadığı gösterilmiştir (41). Holm ve arkadaşlarıncı yapılan bir başka çalışmada ise stratum korneum hidrasyonu ile atopik ekzema şiddet indeksi (SCORAD) arasında negatif bir korelasyon belirlenmiştir (42). Sator ve arkadaşları tarafından yapılmış çalışmada, 48 atopik ekzemalı olguda alın, suprasternal bölge ve el sırtından ölçülen epidermal hidrasyon ve deri yüzeyi sebum düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu belirlenmiştir

(45). Bizim çalışmamızda literatür verileriyle uyumlu olarak atopik ekzemalı olgularda normal görünümlü deri hidrasyonunun sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca lezyonlu alanın hidrasyonu ile klinik olarak normal görünümlü derinin hidrasyonu arasında ve lezyonlu alanlarındaki hidrasyon derecesi ile hastaların uykusuzluk düzeyi arasında anlamlı bir pozitif korelasyon belirlenmiştir. Yine stratum korneum hidrasyonu ile transepidermal su kaybı arasında negatif bir ilişki belirlenmiştir. Bu bulgular ekzematöz deriden normal deriye doğru düzelme olması ve kserozisin gerilemesi durumunda, deri hidrasyonunun yüksek iken transepidermal su kaybının azaldığının bir göstergesidir.

Derinin asit mantosu yaşamın ilk haftalarında meydana gelir (38). Stratum korneum pH'nın patojenik mikroorganizmalara karşı koruyucu mekanizmada rol aldığı düşünülmektedir (46). Deri yüzeyi pH değeri cinsiyetler arasında fark göstermemektedir. 18 ay-80 yaş arası bireylerde alın derisinin pH değeri 4.0-5.5 ve yanak pH değeri 4.3-5.9 olarak belirlenmiştir (47). Bazı araştırmacılar 2 hafta-16 ay yaş grubundaki bireylerde bu oranın daha yüksek olduğunu bildirmiştir (39). Yapılan çalışmalarda atopik ekzemalı infantlarda kutan asiditenin sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek seviyede seyrettiği gösterilmiştir (38). Ayrıca deri inflamasyonu ve/veya travmaların deri yüzeyi pH değerini yükselttiği belirtilmiştir (39,47). Eberlein-König ve arkadaşlarıncı yapılan çalışmada 45'i atopik ekzemalı 377 çocuk olguda deri yüzeyi pH değerleri ölçümü yapılmış, atopik ekzemalı olgularda hem etkilenmiş deri hem normal görünümlü deride deri yüzeyi pH değerlerinde sağlıklı kontrol grubuna göre artış belirlenmiştir (39). Çalışmamızda atopik ekzemalı olgular ile sağlıklı kontrol grubu arasında deri pH düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte atopik ekzemalı olguların lezyonlu derilerinin pH düzeyi normal görünümlü deri alanlarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca bir başka çalışmada yüksek pH düzeyinin transepidermal su kaybı yüksekliği ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (47). Bizim çalışmamızda atopik ekzemalı olguların lezyonlu ve normal derilerinde yapılan ölçümlerde, deri pH düzeyi ile transepidermal su kaybı oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir. Bununla birlikte atopik ekzemalı olguların hem normal

deri hem de lezyonlu deri pH seviyesi ile normal deri sebum düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon belirlenmiştir. Yine olguların yaşı ile deri yüzey pH değeri arasında anlamlı bir pozitif ilişki saptanmıştır.

Epidermal diffuzyon bariyerini oluşturan diğer bir komponent stratum korneumdaki intersellüler lipidlerdir. Stratum bazale ve stratum spinosum hücrelerinin mayor lipid içeriği fosfolipidlerdir. Sfingolipidlerin alt grubu olan seramidler stratum korneum lipid içeriğinin %40'ını oluşturur. Atopik ekzemada epidermis lipid tabakasında bozukluklar tanımlanmıştır. Korneositler seramid, sterol ve serbest yağ asitleri gibi intrasellüler yağlardan oluşmaktadır. Atopik ekzemada epidermis seramid miktarında azalma gözlenir. Sfingomiyelinin seramid yerine sfingofosforilkoline parçalanmasını sağlayan sfingomiyelin deasiklaz enzim ekspresyonunda artış mevcuttur. Atopik ekzemalı olgularda bakteriyel deri florası tarafından sentezlenen seramidaz enziminin seramidi sfingozin ve serbest yağ asitlerine dönüştürüp stratum korneum bariyer fonksiyonunu etkilediği görülmüştür (8, 17, 45, 48). Firooz ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada 10 yaş üzeri 30 atopik ekzemalı olgu ile 30 sağlıklı kontrol grubunda deri yüzeyi sebum seviyeleri ölçülerek karşılaştırılmış ve atopik ekzemalı olgularda sağlıklı kontrol grubuna göre sebum seviyesinde önemli bir azalma saptanmıştır (44). Sator ve arkadaşları ise yaş ile lipid düzeyleri arasında bir korelasyon olduğunu bildirilmiştir (45). Yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada 6. aya kadar farklı evrelerde yapılan ölçümlere göre deri yüzeyi lipid seviyesinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (49). Bu çalışmada da benzer olarak atopik ekzema grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre deri sebum seviyesinde anlamlı bir azalma ile birlikte, yaş ile sebum seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda pozitif korelasyon belirlenmiştir.

Sonuç olarak; atopik ekzemalı olgularda deri yüzeyi sebum düzeyi ile stratum korneum hidrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmış olup, bu ölçümlerle ekzema şiddeti ve uykusuzluk arasında anlamlı korelasyon dikkati çekmiştir. Ayrıca stratum korneum hidrasyonu azalırken deri pH düzeyi ve transepidermal su kaybının arttığı belirlenmiştir. Transepidermal su kaybının pruritus ile anlamlı korelasyon göstermesi bu ölçümün pruritus şiddetini belirleyebilecek bir gösterge olabileceğini düşündürmüştür.

ÖZET

Bu çalışmadan alınan sonuçlar atopik ekzemalı olgularda epidermal bariyer işlevinin bozulduğunu göstermiştir. Bazı deri işlev ölçümleri ile ekzema şiddeti arasında anlamlı bir ilişkinin olması da bunu desteklemektedir. Yine transepidermal su kaybının pruritus ile anlamlı korelasyon göstermesi bu ölçümün pruritus şiddetini belirleyebilecek bir gösterge olabileceğini düşündürmüştür.

KAYNAKLAR

1. Falco O.B, Plewig G, Wolff H.H, Winkelman R.K. Atopic Dermatitis in Dermatology. 2nd Berlin, Springer-Verlag. 2000: 499-509
2. Leung DY. Pathogenesis of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: S99-S108.
3. Sator PG, Schmidt JB, Hönigsmann H. Comparison of epidermal hydration and skin surface lipids in healthy individuals and in patients with atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2003; 48: 352-8
4. Loden M, Andersson A-C, Lindberg M. Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizing cream (Canoderm®). Br J Dermatol 1999; 140: 264-7.
5. Charman C, Williams H. Outcome measures of disease severity in atopic eczema. Arch Dermatol 2000; 136: 763-9.
6. European Task Force on Atopic dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index (consensus report of the European Task Force on atopic dermatitis). Dermatology 1993; 186: 23-31.
7. Leung D.Y, Soter N.A. Cellular and immunologic mechanism in atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2001;44:1-12
8. Leung Donald Y.M, Rhodes A.R, Geha R.S. Atopic Dermatitis. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, 6th New York: McGraw Hill, 2003:1180-93
9. Hanifin J.M. Atopic Dermatitis. In: Dermatology. Moschella S.L, Hurley H.J. 3. edition Philadelphia. W.B Saunders. 1992; 441-464
10. Schafer T. Epidemiology of Atopic Eczema. In: Handbook of Atopic Eczema. Ruzicka T, Ring J, Przybilla B (Eds). 2nd Berlin, Springer-Verlag. 2006; 21-30
11. Harmanyeri Y, Karabudak Ö. Atopik dermatit. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006, 2(48):17-25
12. Paller AS. Clinical features of atopic dermatitis. Clin rew Allerg 1993; 11:429-46

13. Kay j et all. Prevalance of the childhood atopic eczema in a general population. J Am Acad Dermatol 1994; 30:35-9
14. Ruzicka T, Ring J, Przybilla B. Pathophysiology of Atopic Eczema. In: Handbook of Atopic Eczema. 2nd Berlin, Springer-Verlag. 2006; 233-430
15. Savaşkan H. Atopik Dermatit. Dermatoloji'de. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir E.H, Baransü O. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri 1994; 257-265
16. Akdis AC, Akdis M, Bieber T et all. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. Allergy 2006;61:969-87
17. Linde Y. W Dry skin in atopic dermatitis. Acta Derm Venereol 1992;suppl. 177:9-13
18. Deleuran M, Olesen AB. Clinical symptoms of atopic dermatitis. In: Handbook of Atopic Dermatitis. Ruzicka T, Ring J, Przybilla B (Eds). 2nd Berlin, Springer-Verlag. 2006; 37-44
19. Hanifin JM, Lobitz WC. Newer concepts of atopic dermatology Arch Dermatol 1977;113:663-70
20. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Dermatol Venereol 1980;92:44-7.
21. Seymour JL, Keswich BH, Hanifin JM. Clinical effects of diaper types on the skin of normal infants and infants with atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 1987;17:988-97
22. William HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The UK Working Party's diagnostic critera for atopic dermatitis. III.Independent hospital validation. Br J Dermatol 1994;131:406-16.ez 19
23. Beltrani VS. The clinical spectrum of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1999;104:87-98.(suppl.)
24. Williams HC, Burney PG, Strachan D, Hay RJ. The UK Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. II Observer variation of clinical diagnosis and signs of atopic dermatitis. Br J Dermatol 1994;131:394-405.

25. Nagaraja, Kanwar AJ, Dhar S. Frequency and significance of minor clinical features in various age-related subgroups atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol* 1996;13:10-3
26. Bohme M, Svensson A, Kull I, Wahlgren CF. Hanifin and Rajka's minor criteria for atopic dermatitis which do 2 year-olds exhibit? *J Am Acad Dermatol* 2000;43:785-92.
27. Mevorah B, Frenk E, Weietlisbach V, Carrel CF. Minor clinical features of atopic dermatitis; evaluation of their diagnostic significance. *Dermatologica* 1998;177:360-4.
28. Diepgen TL, Fartasch M, Hornstein OP. Evaluation and relevance of atopic basic and minor features in patients with atopic dermatitis and in the general population. *Acta Derm Venerol* 1989;144:50-4
29. Gutgesell C, Heise S, Seubert A. Comparison of different activity parameters in atopic dermatitis: Correlation with clinical scores. *Br J Dermatol* 2002;147:426-9.
30. Ring J, Darsow U, Gfesser M, Vieluf D. The atopy patch test in evaluating the role of aeroallergens in atopic eczema. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:379-83.
31. Langeveld-Wildschut EG, Bruijnzeel PL, Mudde GC. Clinical and immunological variables in skin of patients with atopic eczema and either positive or negative atopy patch test reaction. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1280-4.
32. Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT)-a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000;55:281-5.
33. European Task Force on Atopic dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index (consensus report of the European Task Force on atopic dermatitis). *Dermatology* 1993; 186: 23-31).
34. El-Kadi KN, Rawlings AV, Feinberg C, Watkinson A, Nunn CC, Battaglia A, Chandar P, Richardson N, Pocalyko DJ. Broad specificity alkaline proteases efficiently reduce the visual scaling associated with soap-induced xerosis. *Arch Dermatol Res.* 2001;293:500-7.

35. Berardesca F. EEMCO guidance for the assessment of stratum corneum hydration: electrical methods. *Skin Res Technol* 1997;3:126-32
36. Rugiers V. EEMCO guidance for the assessment of transepidermal water loss in cosmetic sciences. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001;14:117-28
37. Hagstromer L, Kuzmina N, Lapins J, Talme T, Emtestam L. Biophysical assessment of atopic dermatitis skin and effects of a moisturizer. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31:272-7.
38. Giusti F, Martella A, Bertoni L, Seidenari S. Skin barrier, hydration, and pH of the skin of infants under 2 years of age. *Pediatr Dermatol*. 2001;18:93-6.
39. Eberlein-Konig B, Schafer T, Huss-Marp J, Darsow U, Mohrenschlager M, Herbert O, Abeck D, Kramer U, Behrendt H, Ring J. Skin surface pH, stratum corneum hydration, trans-epidermal water loss and skin roughness related to atopic eczema and skin dryness in a population of primary school children. *Acta Derm Venereol*. 2000; 80:188-91.
40. Matsumoto M, Sugiura H, Uehara M. Skin barrier function in patients with completely healed atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2000;23:178-82
41. Holm EA, Wulf HC, Thomassen L, Jemec GB. Instrumental assessment of atopic eczema: validation of transepidermal water loss, stratum corneum hydration, erythema, scaling, and edema. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:772-80
42. Holm EA, Wulf HC, Thomassen L, Jemec GB. Assessment of atopic eczema: clinical scoring and noninvasive measurements. *Br J Dermatol*. 2007;157:674-80.
43. Lee CH, Chuang HY, Shih CC, Jong SB, Chang CH, Yu HS. Transepidermal water loss, serum IgE and beta-endorphin as important and independent biological markers for development of itch intensity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2006;154:1100-7
44. Firooz A, Gorouhi F, Davari P, Atarod M, Hekmat S, Rashighi-Firoozabadi M, Solhpour A. Comparison of hydration, sebum and pH values in clinically normal skin of patients with atopic dermatitis and healthy controls. *Clin Exp Dermatol*. 2007; 32:321-2.

45. Sator PG, Schmidt JB, Honigsmann H. Comparison of epidermal hydration and skin surface lipids in healthy individuals and in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:352-8.
46. Rippke F, Schreiner V, Doering T, Maibach HI. Stratum corneum pH in atopic dermatitis: impact on skin barrier function and colonization with *Staphylococcus Aureus*. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5:217-23.
47. Dikstein S, Zlotogorski A. Measurement of skin pH. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1994;185:18-20.
48. Kang K, Stevens SR. Pathophysiology of atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2003;21:116-21.
49. Kikuchi K, Kobayashi H, O'goshi K, Tagami H. Impairment of skin barrier function is not inherent in atopic dermatitis patients: a prospective study conducted in newborns. *Pediatr Dermatol*. 2006;23:109-13.

EKLER

EK 1.

ATOPIK EKZEMALİ OLGULARDA STRATUM KORNEUMUN İŞLEVSEL ANALİZİ Hasta değerlendirme formu

Adı soyadı:

Tarih:

Yaş:

Adres:

Protokol numarası:

Telefon:

Atopik ekzema öykü süresi:

- ☐ Atopi öyküsü
 - ☐ Kişisel veya ailesel atopi öyküsü: ...
 - ☐ Yiyecek allergi öyküsü
 - ☐ Pruritus
niteliği: ...
 - ☐ Yün, deterjan gibi maddelere artmış deri hassasiyeti
 - ☐ Önceden saptanmış artmış IgE düzeyleri öyküsü...
 - ☐ Solunum yoluyla alınan allergenlere hassasiyet öyküsü
- ☐ Ailede
 - ☐ Ekzema
 - ☐ Astma
 - ☐ Urtikarya
 - ☐ Pollinozis
 - ☐ Diğer

Hanifin-Rajka kriterleri

- ☐ Mayor özellikler (≥ 3)
 - ☐ Pruritus
 - ☐ Erişkinlerde fleksural likenifikasyon
 - ☐ Çocuklarda yüz ve ekstansör alanların tutulumu
 - ☐ Kronik, tekrarlama eğilimi gösteren ekzema
 - ☐ Kişisel veya ailesel atopi öyküsü
- ☐ Minor özellikler (≥ 3)
 - ☐ Erken tipte allergi deri testi pozitiflikleri
 - ☐ Beyaz dermografismus
 - ☐ Kserozis
 - ☐ İktiyoz / Avuç içi çizgilerinde artış / Keratosis pilaris
 - ☐ Pitiriazis alba
 - ☐ Yüzde solukluk
 - ☐ İnfraorbital deri renginde koyulaşma
 - ☐ Dennie-Morgan çizgisi
 - ☐ Artmış serum IgE düzeyleri
 - ☐ Erken başlangıç (5 yaş altı)
 - ☐ Keratokonus
 - ☐ Tekrarlayan deri infeksiyonlarına eğilim
 - ☐ Anterior subkapsular katarakt
 - ☐ Meme başı ekzeması
 - ☐ Rekürren konjunktivit
 - ☐ Terlemeye bağlı kaşıntı
 - ☐ Besin intoleransı
 - ☐ Yüzde pallor/eritem
 - ☐ Perifolikular belirginleşme
 - ☐ Yün /tekstil ürünleri ile geçimsizlik
 - ☐ Keilit

SCORAD (SCORing index Atopic Dermatitis) (0-103): A/5 + 7B/2 + C (Şekil 1)

A. Yaygınlık (0-100): Önlü arkalı çizilen insan şekli üzerinde hastanın inflamatuvar lezyonları 9'lar kuralına göre toplanır, deri kuruluğu (kserozis) hesaplamaaya alınmaz.

☐ Baş-boyun: ...

☐ >2 yaş ise ☐ ön (4,5) ☐ arka (4,5)

☐ < 2 yaş ise ☐ ön (8,5) ☐ arka (8,5)

☐ Üst ekstremiteler: ...

☐ sağ ön (4,5) ☐ sağ arka (4,5) ☐ sol ön (4,5) ☐ sol arka (4,5)

☐ Gövde: ...

☐ ön yüz (18) ☐ arka yüz (18)

☐ Alt ekstremiteler: ...

☐ >2 yaş ise ☐ sağ ön (9) ☐ sağ arka (9) ☐ sol ön (9) ☐ sol arka (9)

☐ < 2 yaş ise ☐ sağ ön (6) ☐ sağ arka (6) ☐ sol ön (6) ☐ sol arka (6)

☐ Genital bölge: 10

B. Şiddet (0-18)

Eritem	Ödem/papula	Sulanti/krusta	Ekskoriyasyon	Likenifikasyon	Kserozis*	Toplam
0: yok						
1: hafif						
2: orta						
3: şiddetli						

(*noninflamatuvar deride değerlendirilir)

C. Öznel semptomlar (0-20): Pruritus+ uykusuzluk ; Görsel analog skalası (0-10 cm) kullanılarak değerlendirilir. Son 3 gün/gece için sorulan;

☐ Pruritus: 0-10 arasında bir değer verilir.

En az

En çok

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

☐ Uykusuzluk: 0-10 arasında bir değer verilir.

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

EKZEMA ATOPİKUM ŞİDDETİ

☐ Hafif şiddetli ekzema: SCORAD-D ≤ 15

☐ Orta şiddetli ekzema: SCORAD-D: >15 ≤ 40

☐ Şiddetli ekzema: SCORAD-D: > 40

**Olgunun ve/veya ebeveynin son 3 gün içindeki atopik ekzemanın şiddeti ile ilgili tanımı (0-10)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Tarih:

Ölçümler	AE normal (alın)	AE normal (sternal)	AE normal (el sırtı)	AE normal (önkol leksor)	AE lezyonal**
Sebumetre (ortalama)					
Sebumetre (minimum)					
Sebumetre (maksimum)					
TEWL (ortalama)					
TEWL (minimum)					
TEWL (maksimum)					
Korneometre (ortalama)					
Korneometre (minimum)					
Korneometre (maksimum)					
pH (ortalama)					
pH (minimum)					
pH (maksimum)					

** lezyonel alan lokalizasyonu: (önkol fleksural alanda lezyon varsa tercih edilecek)

KSEROZİS DERECELENDİRME* (*noninflamatuvar deride değerlendirilir)

0.0 kuruluk yok
0.5 belli belirsiz kuruluk; ince beyaz çizgilenmeler
1.0 ince çizgilenme, beyaz pudramsı görünüm ve/veya vücut yüzeyinin %30'dan azında hafif kalkan pullanmalar
1.5 vücut yüzeyinin %30-50'sini tutan uniform pullanma
2.0 vücut yüzeyinin %50'den fazlasını tutan uniform belirgin pullanma veya yer yer lokalize skuamasyon
2.5 hafif-orta derecede skuamasyon
3.0 orta şiddette skuamasyon; yer yer skuam dökülmesi
3.5 şiddetli skuamasyon, hafif fissurasyon
4.0 şiddetli skuamasyon; şiddetli fissurasyon

PRURİTUS DEĞERLENDİRME

Şu anda pruritus yakınması var yok
Geçmişte pruritus yakınması var yok
Pruritus süresi (şu anki veya geçmişteki) _____

Pruritus sıklığı:

1. Hemen hergün
2. Her hafta
3. Her ay
4. Nadir

Pruritus şiddeti:

1. yok
2. zayıf
3. orta
4. şiddetli
5. çok şiddetli

Görsel Analog skalası

yok | _____ | Çok şiddetli

Pruritus ve uyku: 1. hemen her zaman /2. bazen /3. hiç

Uykuya dalmakta zorluk	
Pruritus ile uyanma	
Uyku ilaçları kullanımı	

Pruritusta günlük değişim

Günün her kısmı için ayrı ayrı belirtiniz

Görülme sıklığı a. Kaşıntı yok / b. Bazen / c. Sık / d. Her zaman

Süre özellikleri a. Devamlı / b. Episodik / c. Anlık

Günlük süreç	Sıklık	Özellik
sabah		
öğle		
akşam		
gece		

EK 2.

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Atopik ekzema çok değişik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan süregen seyirli bir ekzema tipidir. Atopik ekzemalı hastalarda derinin koruyucu özelliği bozulmakta ve genel bir deri kuruluğu görülebilmektedir. Bu çalışmada atopik ekzema tanısı alan hastaların ekzemalı ve normal derilerinde deri yüzeyinden kaybolan su miktarı, deri yağ düzeyleri, deri pH'ı ve deri nem düzeyleri deri yüzeyine dokunarak ölçüm yapan bilgisayara bağlı bir cihaz ile ölçülecektir. Ayrıca hastaların ekzema düzeyleri deri bakısı ile değerlendirilerek fotoğrafları çekilecektir.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar ölçümden önceki 1 hafta içinde derilerine herhangi bir ilaç uygulamayacak ve ölçüm günü yıkanmayacaklardır. Ölçümler ekzemalı ve normal deri alanlarında 4'er ayrı bölgede 2 kez yapılacaktır. Uygulanacak olan yöntemin sadece fizik bakıdan oluşması nedeniyle hastaya herhangi bir ek risk getirmediği düşünülmektedir.

Bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkınız bulunmaktadır. Çalışmaya katılmamanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhada bırakmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacının da uygun gördüğünde gönüllüyü araştırma dışında bırakabilme hakkı bulunmaktadır.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın:

Adı ve Soyadı:

Tarih:

İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin:

Adı ve Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırma yapan araştırmacının:

Adı ve Soyadı: Dr. Ali ATAHAHAN Tel: 4123881

Tarih:

İmza: