



T.C.

KAYSERİ VALİLİĞİ

İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ

KAYSERİ ŞEHİRHASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ATOPIK DERMATİTLİ HASTALARDA; HASTALIK
ŞİDDETİ İLE SERUM PLATELET KAYNAKLI
MİKROPARTİKÜL VE ÇÖZÜNEBİLİR P-SELEKTİN
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Zehra Nur CAN COŞKUN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ-2019



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ATOPIK DERMATİTLİ HASTALARDA; HASTALIK
ŞİDDETİ İLE SERUM PLATELET KAYNAKLI
MİKROPARTİKÜL VE ÇÖZÜNEBİLİR P-SELEKTİN
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Zehra Nur CAN COŞKUN

Danışman

Doç. Dr. Hatice EKE GÜNGÖR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ-2019

“Atopik Dermatitli Hastalarda; Hastalık Şiddeti ile Serum Platelet Kaynaklı Mikropartikül ve Çözünebilir P-Selektin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi" isimli tez çalışmamı destekleyen **Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Hastanesi Bilimsel Araştırma Fonu’na** teşekkür ederim (15.12.2018 Tarihli, 21 Nolu EPK kararı ile desteklenmiştir.)

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım için onur duyduğum, bilgi ve engin tecrübelerinden feyiz aldığım hocalarım Eğitim Sorumlumuz Sayın Doç. Dr. Mustafa ARGUN'a ve uzun dönem Eğitim Sorumluluğu görevini büyük özveri ile üstlenen, emeklerini bizlerden esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Yasemin ALTUNER TORUN'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez çalışmamın her aşamasında benden yardım ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım çok değerli Sayın hocam Doç. Dr. Hatice EKE GÜNGÖR'e ayrıca göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren ve değerli fikirlerini esirgemeyen hocalarım tez çalışmasındaki biyokimyasal analizleri yapan Sayın Doç. Dr. Çiğdem KARAKÜKÇÜ'ye ve mikrobiyolojik analizleri yapan Sayın Uzm. Dr. Hatice Tuna HÖRMET ÖZ'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Asistanlığım sürecinde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başasistanlarım Sayın Doç. Dr. Funda BAŞTUĞ'a, Sayın Uzm. Dr. Binnaz ÇELİK'e ve birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm asistan ve uzman doktor arkadaşlarıma ve yoğun çalışma temposunda desteklerini esirgmeden çalışan hemşirelerimize ve sağlık personelimize teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan, üzerimde sonsuz emekleri bulunan kıymetli babam merhum Abdulcelil CAN'a, sevgili annem Sebiha CAN'a, varlıklarıyla her zaman kendimi huzurlu ve güvende hissettiğim ağabeyim Muhammed Ali CAN ve kardeşim Mustafa CAN'a;

Asistanlığım boyunca ve tez yazım sürecimde bir abla şefkatiyle desteğini bizlerden esirgemeyen ve hep yanımda olan sevgili İlknur DURMAZ'a teşekkürü borç bilirim.

Zorlu çalışma süreçlerimde sevgi, sabır ve desteğiyle hep yanımda olan sevgili eşim
Uzm. Dr. Mesut COŞKUN'a;

Ve yaşama sevincimi artıran, hayattaki en değerli varlıklarım, biricik kızım Esra, canım
oğullarım Ahmet ve Kerem'e sonsuz sevgilerimi sunar ve varlıklarından dolayı teşekkür
ederim.

Dr. Zehra Nur CAN COŞKUN

KAYSERİ – 2019



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR	x
ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Atopik Dermatit.....	3
2.1.1. Tanımı	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3.Etiyoloji	4
2.1.3.1. Genetik faktörler	4
2.1.3.1.1.Epidermal bariyer bozukluğu ile ilişkili genetik yatkınlıklar	4
2.1.3.1.2.İmmün yanıt ve enflamasyon ile ilişkili genetik yatkınlıklar	6
2.1.3.2. Diğer faktörler.....	7
2.1.4. Patogenez	9
2.1.4.1.İmmünopatogenez	9
2.1.5. Atopik Marş	14
2.1.6. Klinik.....	15
2.1.6.1. Süt çocuğudönemi (infantil dönem, 2 yaş altı)	16
2.1.6.2. Çocukluk çağı/okul çağı (2-12 yaş)	16
2.1.6.3. Ergenlik/erişkin dönem (13 yaş ve üstü)	17
2.1.7.Atopik Dermatite Eşlik Eden Karakteristik Bulgular	18
2.1.7.1. Deri bulguları.....	18
2.1.7.2. Göz bulguları	19
2.1.8. Tanı	20
2.1.8.1. Tanı kriterleri	20
2.1.8.2. Laboratuvar.....	22
2.1.8.2.1. İn-vitro tanısal testler.....	22
2.1.8.2.2. İn-vivo tanısal testler	23

2.1.9. Atopik Dermatitte Klinik Ağırlığın Belirlenmesi ve Skorlama Sistemleri.....	25
2.1.9.1. Atopik dermatit şiddet skorlaması (SCORAD)	25
2.1.9.2. Hastaya yönelik SCORing atopik dermatit	26
2.1.9.3. Objektif SCORing atopik dermatit	26
2.1.9.4. Üç madde şiddet skoru [TIS(Tree Item Score)]	26
2.1.10. Atopik Dermatitin Komplikasyonları.....	27
2.1.11. Ayırıcı Tanı	27
2.1.12. Atopik Dermatit Tedavisi	30
2.1.12.1. Genel tedavi prensipleri	30
2.1.12.2. Atopik dermatitte uzun süreli tedavi ve algoritma	31
2.1.12.3. Sistemik tedavi yaklaşımları	33
2.1.12.3.1. İmmünosupresif tedaviler	33
2.1.12.3.2. İmmünomodulator tedaviler (Biyolojik ilaçlar)	35
2.1.12.4. Atopik dermatit tedavisinde fototerapi.....	35
2.1.12.5. Ekstrakorporal fotokemoterapi (Fotoferez)	36
2.1.12.6. Lökotrien reseptör antagonistleri	36
2.1.12.7. Alerjen immünoterapisi	36
2.1.12.8. Çamaşır suyu banyoları	37
2.1.12.9. Antimikrobiyal tedavi ve antiseptikler	37
2.1.12.10. Islak pansuman (sargı) tedavisi	37
2.1.12.11. Vitamin D	38
2.1.12.12. Probiyotik ve prebiyotikler.....	38
2.1.14. Endotelyal Mikropartikül ve Klinik Önemi	41
2.1.15. sP-selektin ve Klinik Önemi.....	43
2.1.16. D Vitamini ve Atopik Dermatit İlişkisi	45
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	47
3.1. Grupların Tanımlanması ve Değerlendirilmesi	47
3.2. Çalışma Numunelerinin Toplanması ve Değerlendirilmesi	48
3.2.1. Flowsitometrik Yöntemle Mikropartikül Düzey Tayini	48
4. BULGULAR.....	53
4.1. Genel Özellikler.....	53
5. TARTIŞMA.....	60

6.SONUÇLAR.....	66
KAYNAKLAR.....	68
EKLER	82
EK-1. ATOPIK DERMATİT ŞİDDETİ DEĞERLENDİRME FORMU	82
EK-2. ETİK KURUL ONAYI.....	83
EK-3. GÖNÜLLÜ ONAM FORMU	85



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Atopik dermatit gelişiminde immünolojik süreç.....	11
Şekil 2.	Değişik yaş gruplarında atopik dermatitin tipik görüntüsü ve lokalizasyonu	15
Şekil 3.	Atopik dermatitte tedavi akış şeması	33
Şekil 4.	Dolaşımdaki mikropartiküllerin flowsitometrik analizi	50
Şekil 5.	Atopik dermatitli hasta ve kontrol gruplarında mikropartikül düzeyleri dağılımı.....	54
Şekil 6.	Atopik dermatitli hasta ve kontrol gruplarında WBC, serum IgE ve eozinofil düzeyleri dağılımı.....	55
Şekil 7a.	SCORAD indeksi, eozinofili, serum IgE ve D vitamini düzeyleri arasındaki korelasyon grafikleri.7b: CD31+/CD61+ ve CD31+/CD41a-mikropartikülleri ve D vitaminidüzeyleri arasındaki korelasyon grafikleri.	56

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Atopik dermatitte genetik.....	5
Tablo 2.	Atopik dermatit lezyonlarını tetikleyen faktörler	9
Tablo 3.	Ekstrensek ve intrinsek atopik dermatitin özellikleri.....	18
Tablo 4.	Hanifin ve Rajka atopik dermatit tanı kriterleri	21
Tablo 5.	İngiliz Çalışma Grubu atopik dermatit tanı kriterleri	22
Tablo 6.	Atopik dermatitin ağırlık ölçeği (SCORAD)	26
Tablo 7.	Atopik dermatitin diğer dermatitlerle ayırıcı tanısı	28
Tablo 8.	Atopik dermatitin enfeksiyöz hastalıklar ve konjenital immün yetmezliklerle ayırıcı tanısı	29
Tablo 9.	Atopik dermatitin keratinizasyon bozuklukları ve nutrisyonel eksiklikler ile ayırıcı tanısı	29
Tablo 10.	Atopik dermatitte tetikleyiciler.....	30
Tablo 11.	Atopik dermatitli hastalar ile kontrol grubundaki çocukların bazı demografik özellikleri ile birlikte laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	53
Tablo 12.	Atopik dermatitli hastalarda SCORAD indeksi ile mikropartiküller, sP-selektin, EO%, EO#, D vitamini ve serum Ig E düzeylerinin karşılaştırılması	56
Tablo 13.	SCORAD'a göre orta ve ağır atopik dermatiti olan hasta gruplarının EO%, EO#, serum IgE, D vitamini, mikropartikül ve sP-selektin düzeylerinin karşılaştırılması.....	57
Tablo 14:	Atopik dermatitli hastaların mikropartikül düzeyleri ile EO%, EO#, D vitamini ve serum IgE düzeylerinin karşılaştırılması	57
Tablo 15.	Atopik dermatitli hastaların sP-selektin düzeyleri ile mikropartikül, EO%, EO#, D vitamini ve serum IgE düzeylerinin karşılaştırılması.....	58
Tablo 16.	Atopik dermatit tanılı çocukların yaşları ile SCORAD indeksi, sP-selektin ve mikropartikül düzeylerinin karşılaştırılması	58

Tablo 17. Atopik dermatitli hastalarda atopisi pozitif olan ve olmayan hasta grupları ile SCORAD indeksi, mikropartikül ve sP-selektin düzeylerinin karşılaştırılması.....	59
Tablo 18. Atopik dermatitli hastaların cinsiyetleri ile SCORAD indeksi, sP-selektin ve mikropartikül düzeylerinin karşılaştırılması	59



KISALTMALAR

AD	: Atopik Dermatit (Atopic Dermatitis)
AİT	: Alerjen İmmünoterapisi
AMP	: Antimikrobiyal Peptitler (Antimicrobial Peptides)
APT	:Atopi Yama Testi (Atopy Patch Test)
AR	: Alerjik Rinit (Allergic Rhinitis)
AZA	: Azatiyoprin (Azathioprine)
β-TG	: Beta Tromboglobulin (Beta-thromboglobulin)
BDT	:Bileşene Dayalı Tanı (Component Resolved Diagnosis)
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat (Cyclic Adenosine Monophosphate)
CCL	: Kemokin Ligand (Chemokine Ligand)
CLA	: Kutanöz Lenfosit İlişkili Antijen (Cutaneous Lymphocyte Antijen)
DNA	: Deoksiribonükleik Asit (Deoxyribonucleic Acid)
DPT	:Deri Prik Testi
EDC	: Epidermal Farklılaşma Kompleksi (Epidermal Differentiation Complex)
EKF	: Ekstrakorporeal Fotokemoterapi
ELISA	: Enzim Bağlı İmmünosorbent Tekiki (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)
FceR1A	: IgE Reseptörünün α-zincirini Kodlayan Gen
FDA	: Amerikan Besin ve İlaç Heyeti (Food and Drug Administration)
FLG	: Filagrin (Filament-aggregating protein)
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü (Fibroblast Growth Factors)
GM-CSF	: Granulosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor)
HBD	: İnsan Beta Defensin (Human Beta Defensin)
IA	: İmmünoadsorpsiyon (Immunoabsorption)
ICAM-1	: Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1)
IFN- γ	: İnterferon-gama (Interferon-gamma)
Ig	: İmmünglobulin (Immunoglobulin)
IL	: İnterlökin (Interleukin)

ILC	: Doğal Lenfoid Hücreler (Innate Lymphoid Cells)
LEKT1	: Lenfoepitelyal Kazal-Tip Tripsin İnhibitörü Tip 1 (Lympho-Epithelial Kazal-Type-Related İnhibitor 1)
LT	: Lökotirien (Leukotriene)
M. sympodialis	: Malessesia sympodialis
MHC	: Major Doku Uygunluk Kompleksi (Major Histocompatibility Complex)
MMF	: Mikofenolat Mofetil (Mycophenolate Mofetil)
MTX	: Metotreksat (Methotrexate)
NLR	: Nükleotid Benzeri Reseptör (Nucleotide Like Receptor /Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Like Receptor)
PASI	: Psöriazis Alan ve Şiddet İndeksi (Psoriasis Area And Severity Index)
PECAM-1	: Platelet Endotel Hücre Adezyon Molekülü (Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule)
PDE	: Fosfodiesteraz (Phosphodiesterase)
PDMPs	:Platelet Kaynaklı Mikropartiküller (Platelet Derived Microparticles)
PF4	: Platelet Faktör 4 (Platelet Factor 4)
PGE E2	: Prostaglandin E2
PPRs	: Patern Tanıyıcı Reseptörler (Pattern Recognition Receptors)
P-Selektin	: Platelet Selektin (Platelet Selectin)
PSGL-1	: P-selektin Glikoprotein-1 Ligandı (P-selectin Glycoprotein Ligand-1)
PUFA	: Uzun Zincirli Esansiyel Yağ Asitleri (Polyunsaturated Fatty Acids)
RANTES	: Aktivasyon ile Düzenlenen, Ekspres Edilen ve Salgılanan Normal T Hücresi (Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted)
RNA	: Ribonükleik Asit (Ribonucleic Acid)
S.aureus	:Stafilokokus aureus (Staphylococcus aureus)
SAg	: Süperantijen(Superantigen)
SCORAD	:Atopik Dermatit Skorlaması (Scoring Atopic Dermatitis)
sIgE	: Spesifik İmmünglobulinE (Specific Immunoglobulin E)
SKS	: Sistemik Kortikosteroidler
sP-Selektin	: Çözünabilir Platelet Selektin (Soluble Platelet Selectin)

SP-A	: Siklosporin A (Cyclosporine A)
SPINK5	: Serin Peptidaz İnhibitörü Kazal Tip 5 (Serine Peptidase Inhibitor Kazal Type 5)
SPRR	: Prolinden Zengin Küçük Protein (Small Proline Rich Protein 3)
Th	: Yardımcı T hücresi (T helper Cell)
TIS	: Üç Madde Şiddet Skoru (Tree Item Score)
TJ	: Sıkı Bağlantı (Tight Junction)
TKİ	: Topikal Kalsinörin İnhibitörü
TKS	: Topikal Kortikosteroidler
TLR	: Toll Benzeri Reseptör (Toll Like Receptor)
TNF-a	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa (Tumor Necrosis Factor-alpha)
Treg	: Düzenleyici T hücreleri (T regulatuar)
Ts	: Supresör T hücresi (T Suppresor Cell)
TSLP	: Timik Stromal Lenfopoietin (Thymic Stromal Lymphopoietin)
UV	: Ultraviyole (Ultraviolet)
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1)
VDRs	: D vitamini reseptörleri
VEGF	: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor)

ATOPIK DERMATİTLİ HASTALARDA; HASTALIK ŞİDDETİ İLE SERUM PLATELET KAYNAKLI MİKROPARTİKÜL VE ÇÖZÜNEBİLİR P-SELEKTİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Platelet kaynaklı mikropartiküller (PDMP), plateletlerin aktivasyonu sırasında yüzeylerinde gelişen tomurcuklanmadan oluşan veziküllerdir; enflamatuvar ve immün süreçlerde rol oynarlar. Endotelyal mikropartiküller (EMP) aktif veya apoptotik endotel hücrelerinden dökülen veziküler yapılardır; pıhtılaşma, iltihaplanma, endotel fonksiyonu ve anjiyogeneizde rol oynarlar. sP-selektinler ise plateletlerin a-granüllerinin zarlarında bulunan bütünleyici zar glikoproteinleridir; platelet aktivasyonu sırasında plazmaya salınırlar. Bu çalışmada atopik dermatitli hastalarda PDMP, EMP ve sP-selektin düzeylerinin ölçülmesi ve hastalık şiddeti ile olan ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Hastalar ve Metotlar: Çalışmaya 4-24 ay yaş aralığında, atopik dermatit tanısı olan 54 hasta ve sağlıklı 29 süt çocuğu olmak üzere toplam 83 olgu alındı. AD'li olguların hastalık şiddeti atopik dermatit skoruması yöntemi (SCORAD) ile belirlendi. Tüm olgulardan kan örnekleri alınarak; CD31+/CD41a+, CD31+/CD61+ platelet kaynaklı mikropartiküller (PDMP) ve CD31+/CD41a- endotelyal mikropartikül (EMP) düzeyleri flowsitometri yöntemiyle, sP-selektin düzeyleri ise immünoassay (ELİSA) yöntemiyle ile çalışıldı. Eozinofil, serum IgE ve D vitamini düzeyleri ölçüldü. Bulunan değerler SCORAD indeksi ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Atopik dermatitli olgularda PDMP (CD31+/CD41a+ ve CD31+/CD61+) ve EMP (CD31+/CD41a-) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Mikropartikül düzeyleri ile SCORAD indeksi arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. sP-selektin düzeyleri ile hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark olmadığı ve SCORAD indeksi ile korelasyon bulunmadığı saptandı. Gruplar karşılaştırıldığında WBC, eozinofil ve serum IgE düzey ortalamalarının hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu bulundu. Tüm parametreler SCORAD indeksi ile kıyaslandığında eozinofil, D vitamini ve serum IgE düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal ve zayıf bir ilişki olduğu; AD'li hastaların

SCORAD indeksi arttıkça, eozinofili ve serum IgE düzeylerinin arttığı, D vitamini düzeylerinin azaldığı görüldü. Mikropartiküller ile eozinofil, serum IgE ve D vitamini düzeyleri kıyaslandığında ise AD'li hastaların CD31+/CD41a- ve CD31+/CD61+ mikropartikül düzeyleri ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı zayıf ve ters yönlü ilişki olduğu görüldü.

Sonuç: Çocukluk çağı atopik dermatitinde mikropartiküllerin enflamasyon patogenezindeki rolünü aydınlatmaya yönelik yapılan bu çalışmada PDMP ve EMP düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Çocukluk çağı atopik dermatiti patogenezinde rol oynadıkları sonucuna varıldı. Bu durum optimal tedavisi olmayan atopik dermatitte yeni tedavi seçenekleri açısından umut vericidir.

Anahtar kelimeler: Atopik Dermatit, Platelet Kaynaklı Mikropartikül, Endotelial Mikropartikül, sP-selektin, SCORAD.

ASSESSMENT OF RELATIONSHIP BETWEEN DISEASE SEVERITY AND PLATELET-DERIVED MICROPARTICLES AND SOLUBLE P-SELECTIN LEVELS IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

ABSTRACT

Objective: Platelet-derived microparticles (PMP) are vesicles which develop at the surface of platelets during activation by budding and are involved in inflammatory and immune processes. Endothelial microparticles (EMP) are vesicular structures spilling from active and apoptotic endothelial cells, which play role in clotting, inflammation, endothelium function and angiogenesis. sP-selectin is integrated membrane glycoprotein localized at membranes of α -granules of platelets, which is released to plasma during platelet activation. In this study, it was aimed to determine PMP, EMP and sP-selectin levels and their relationship with disease severity in patients with atopic dermatitis.

Patients and methods: The study included 83 subjects including 54 patients (aged 4-24 months) with atopic dermatitis and 29 healthy infants. The disease severity was determined using SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) tool in patients with atopic dermatitis. The blood samples were drawn from all subjects. CD31+/CD41a+, CD31+/CD61+ platelet-derived microparticles (PMP) and CD31+/CD41a- endothelial microparticles (EMP) levels were measured by flowcytometry while sP-selectin level was measured by ELISA method. Eosinophil, serum IgE and vitamin D levels were also measured. The values obtained were compared with SCORAD index.

Findings: In cases with atopic dermatitis, PMP (CD31+/CD41a+, CD31+/CD61+) and EMP (CD31+/CD41a-) levels were found to be significantly higher when compared to controls. No significant correlation was detected between levels of microparticles and SCORAD index. It was found that there was no significant difference in sP-selectin levels between patients and controls and no significant correlation with SCORAD index. It was found that mean WBC, eosinophil and serum IgE levels were significantly higher in the patient group when compared to controls. When all parameters were compared with SCORAD index, it was found that there was a weak, linear correlation between SCORAD index and eosinophil, vitamin D and serum IgE levels. It was seen

that, eosinophilia and serum IgE levels were increased while vitamin D levels were decreased by increasing SCORAD index in patients with atopic dermatitis. When microparticles and eosinophilia, serum IgE and vitamin D levels were compared, it was seen that there was a weak, inverse correlation between CD31+/CD41a- and CD31+/CD61+ microparticles and vitamin D levels.

Conclusion: In this study aiming to clarify the role of microparticles in the pathogenesis of inflammation in childhood atopic dermatitis, PMP and EMP levels were found to be higher in the patient group when compared to controls. It was concluded that these microparticles play role in the pathogenesis of childhood atopic dermatitis. This finding is promising for development of novel therapeutic modalities in atopic dermatitis where optimal treatment is lacking.

Keywords: Atopic dermatitis, platelet-derived microparticles, endothelial microparticles, sP-selectin, SCORAD.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atopik dermatit (AD) alerjen, kimyasal madde ve enfeksiyon gibi çeşitli faktörlerle tetiklenen kronik enflamatuvar bir derihastalığıdır. Genellikle “atopik marş”ın ilk basamağıdır. Sistemik bir hastalığın cilt tutulumu olarak karşımıza çıkabilir, süt çocukluğu döneminde gıda alerjisi ve hışıltı atakları ile devam edebilir ve daha sonra astım ve alerjik rinit gelişimine neden olabilir. Klinik ağırlığı skorlandığı testler yardımı ile tespit edilir (1).

Atopik dermatit sıklığı, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşayan çocuklarda %20-25 iken, erişkinlerde bu oran %2-3 arasındadır (2-4). AD dünya genelinde yaygın ve majör bir sağlık problemi olup son çeyrek yüzyılda sosyoekonomik düzeyi yüksek olan sınıfta çeşitli faktörlerin etkisiyle sıklığı artmıştır (5).

Atopik dermatit artmış Th-2 (T helper-2) sitokin düzeyleri [interlökin-4 (IL-4), IL-5 ve IL-13 gibi], yüksek serum immünglobulin E (IgE) seviyeleri, periferik kanda eozinofili ve kaşıntı ile karakterize olabilir. AD’li hastalarda kaşıntı nedeniyle oluşan enflame cilt lezyonunda sıklıkla ekskoriasyon ve bunu takip eden platelet agregasyonu oluşur, bu durum normal bireyler ile karşılaştırıldığında AD’li hastalarda kan platetlerinin aktive olabileceğini göstermektedir (6).

Plateletlerin hemostaz ve trombozdaki işlevlerine ek olarak enflamatuvar ve immün süreçlerde rolleri olduğu giderek daha fazla anlaşılmaktadır (6-8).

Platelet kaynaklı mikropartiküller (PDMP), aktive olmuş plateletlerin yüzeylerinde gelişen ekzositotik tomurcuklanmadan PDMP’nin serbest bırakılmasıyla dolaşıma katılırlar ve düzeyleri platelet aktivasyonu ile anlamlı bir pozitif korelasyona sahiptir. PDMP’ler, enflamatuvar mediyatörlere (IL 1, IL-7 ve IL-11), adezyon moleküllerine (a5 integrinler), monositlere ve diğer hücrelere bağlanarak bu hücrelerden kemokinler de dahil olmak üzere enflamatuvar maddelerin salınmasını tetiklerler. Bu etkileri göz önünde bulundurulduğunda PDMP’ler, platelet aktivasyonunun bir göstergesi olarak kullanılabilirler. PDMP’ler, hem pro, hem de antikoagülan aktiviteye sahiptirler (6). Bu mikropartiküllerin romatoid artrit, AD, astım, psöriazis, akut koroner sendrom, diyabet veya kanser gibi birçok hastalıkta artmış olduğu gösterilmiştir (6-11).

Endotel hücreleri de aktivasyon ve apoptoz sırasında, yüzeylerinde farklı antijen epitopu taşıyan endotelyal mikropartiküller (EMP) salgılamaktadır (12). Bu mikropartiküllerin endotel disfonksiyonundaki rollerinin yanı sıra enflamasyon, tromboz, anjiyogenez ve vasküler yaralanmada da önemli biyolojik rolleri olduğu düşünülmektedir. EMP'ler akut koroner sendrom, hipertansiyon, inme, diyabet, vaskülit ve trombotik trombositopenik purpura gibi, endotel hasarı ve protrombotik durumlarla ilişkili birçok hastalıkta yükselmekte ve biyobelirteç olarak kabul görmektedirler (13).

Lökosit ekstrasvazasyonu konak defansı için bir önkoşuldur. Lökosit ekstrasvazasyonunda rol alan adezyon moleküllerinden birisi de aktive plateletlerden salınan platelet selektinidir (sP-selektin) (6,14). Diğer organlarda olduğu gibi, lökosit adezyon molekülleri ve onların ligandları, hem lökosit göçünü yönlendirerek hem de antijen sunumu üzerindeki etkileriyle kutanöz enflamatuvar olaylarda da önemli rol oynarlar(15).

Bu çalışma ile AD'li hastalarda plazma bazlı PDMP, EMP ve sP-selektin düzeylerini hastalık şiddeti ile ilişkilendirerek karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atopik Dermatit

2.1.1. Tanımı

Atopik dermatit (AD), atopi eğilimi olan kişilerde görülen, alevlenmeler ve tekrarlar ile seyreden kronik, kaşıntılı, tekrarlayıcı enflamatuvar bir deri hastalığıdır(2-4). Atopik egzema, alerjik dermatit, infatil dermatit, prurigo besnier, endojen dermatit ve nörodermitis olarak da bilinir(16).

2.1.2. Epidemiyoloji

Dünya genelinde yaygın ve majör bir sağlık problemi olan AD'nin sıklığı çeşitli faktörlerin de etkisiyle son 40-50 yıldır her 10 yılda bir 2 kat artmıştır(17). Hastalık özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ve sosyoekonomik düzeyi yüksek olan sınıfta artış göstermektedir (18).

Atopik dermatit, çocuklarda %20-25'lik bir oran ile daha sık görülürken, erişkinlerde bu oran %2-3 arasındadır (2-4). En sık 3-6 ay arasında bebeklik döneminde başlar. Hayatın erken döneminde AD saptanan çocukların %60-70'inde 15 yaşından önce bulgular düzelir. Hastaların çoğu ergenlik döneminde iyileşirken, %10-30'luk bir hasta grubunda iyileşme görülmez. Bulguları devam edenlerin yaklaşık yarısında, AD lezyonlarında ileriki yaşlarda sık yineleyen alevlenmeler görülür. AD genel olarak %70-84 oranında hafif bulgularla seyrederken, olguların yaklaşık %20'si ağır bir tablo ile karşımıza çıkar. Ağır AD tanısı ile takip edilen olguların %5'i de tüm tedavilere dirençlidir (19-21).

Batı tipi yaşam tarzı atopik hastalıklardaki artıştan sorumlu tutulmaktadır. "Hijyen hipotezi"ne göre yaşam standartlarındaki iyileşme yaşamın erken dönemlerinde mikroorganizmalarla daha az temasa, daha fazla yıkanmaya ve sabunlanmaya neden olmakta sonuç olarak derinin bariyer fonksiyonu bozulmaktadır. Ayrıca ısı kaybını önlemek için çok iyi yalıtım yapılan binalarda ev tozu akarları ve küfler gibi alerjenler çoğalmakta, sonuçta daha az enfeksiyona ve daha fazla alerjene maruziyet gelişmekte ve böylelikle atopik hastalıklara yatkınlık artmaktadır (22,23).

2.1.3.Etiyoloji

Atopik dermatit etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, çevresel ve enfeksiyöz faktörlerin etkisiyle kompleks multifaktöriyel bir etiyolojinin rol oynadığı düşünülmektedir (22,23).

2.1.3.1. Genetik faktörler

Atopik dermatit gen-gen ve gen-çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu oluşan kompleks multifaktöriyel bir hastalıktır (24).Yapılan genetik çalışmalarda, AD gelişiminde hem epidermal bariyeri hem de immün sistem yanıtını etkileyen pek çok genetik yatkınlık gösterilmiştir (25) (Tablo 1).

Çocukların büyük bir kısmında AD diğer atopik hastalıkların bir parçasıdır. Ailesinde AD'li bireyler olan çocuklarda, ailesinde astım veya alerjik rinit (AR) olanlara göre AD gelişme riski daha fazladır. Ebeveynlerin birinde AD varsa çocuklarında AD prevalansı %56 oranında gözlenirken, ebeveynlerin her ikisinde AD olması halinde prevalansı %81 oranında olmaktadır (26). AD görülme sıklığı monozigot ikizlerde % 77 iken, dizigot ikizlerde % 15'tir. Genom taramasında 3q21, 1q21, 16q, 17q25, 20p ve 3p26 bölgelerinde atopik dermatit ile ilişkili gen lokusleri saptanmıştır (27,28).

2.1.3.1.1.Epidermal bariyer bozukluğu ile ilişkili genetik yatkınlıklar

Epidermal bariyeri oluşturan epidermisin en üst tabakası stratum korneummatriks, korneodesmozomlar ve sıkı bağlantı [tight junction-(TJ)] noktalarından meydana gelir. Mikroorganizmaların ve alerjenlerin vücuda girişini önleyen, aynı zamanda derinin su kaybını da engelleyen fiziksel ve fonksiyonel bir bariyer olarak görev yapar (29,30).

a)Filagrin gen mutasyonları

Epidermal farklılaşmada anahtar görev üstlenen Filagrin (FLG) proteinini kodlayan 1q21'de lokalize genin fonksiyon kaybettirici mutasyonlarının neden olduğu epidermal bariyer bozukluğunun AD gelişiminde rol oynadığı, farklı etnik gruplarda gösterilmiştir (30). Filagrin ile beraber epidermal farklılaşmada rol oynayan 70'ten fazla protein, epidermal farklılaşma kompleksi (EDC) olarak isimlendirilen kromozom 1q21'deki gen lokusu tarafından sentezlenmektedir. Filagrin stratum korneumun esas yapısal proteindir ve profilagrinden oluşur. Bu mutasyonuna sahip AD'li hastalarda, FLG düzeyi ve onun asidik yıkım ürünlerindeki azalma ile pH ve serin proteaz aktivitesinin artışı AD'deki enflamasyonun ilk sitokin kaskadını başlatır (25). Ayrıca profilagrin molekülü içindeki FLG tekrar sayısı da AD gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (31).

Tablo 1. Atopik dermatitte genetik*

Epidermal bariyer		
	FLG	FLG fonksiyon kaybettirici mutasyonların AD ile kuvvetli ilişkisi 30'dan fazla çalışmada gösterilmiştir. FLG protein eksikliği EBF bozukluğuna ve allerjen duyarlanmasına yol açar.
	SPINK5	Serin proteazların (KLKs) aktivitesinde artışa neden olur. Bu aktivite artışı korneodesmozomların yapı proteinlerini ve lipid bariyeri oluşumunda rol alan enzimleri parçalayarak epidermal bariyer geçirgenliği artırır.
	SPRR3	SPRR3 artışı ile sonuçlanan mutasyon varlığında, lamellar cisimciklerdeki lipidlerin organizasyonu bozulur.
	TMEM79	Lameller cisimciklerin sekresyonunu düzenleyen matrin protein sentezini kodlar.
	CLDN1	Sıkı bağlantı noktası protein olan klaudin-1 kodlar. Atopik dermatitli hastaların epidermislerinde klaudin-1 ve klaudin-23 üretimi belirgin düzeyde azalır.
Doğal immün sistem		
PPRs	TLRs	TLR 2'deki A-16934T ve R753Q polimorfizimleri ağır AD, TKR 4'teki A-896G mutasyonu ağır ve komplike AD ve TLR 9'daki C-123T polimorfizmi intrinsik AD ile ilişkili bulunmuştur.
	NLRs	AD'li hastalarda NLR geninde bazı polimorfizimler (CARD4, CARD12, CARD15, NALP1, NALP12, NOD1) saptanmıştır.
AMPs	DEFB1	B-defensin-1 genindeki bazı SNP'ler AD ile ilişkili bulunmuştur, bazıları hastalık şiddeti, hipereozinofili ve spesifik IgE düzeyleri ile ilgilidir
IL-1 ailesi sitokinleri	2q12, IL-18	Doğal immün yanıtta anahtar rolünde olan IL-1 ailesi sitokinleri (IL-1α, IL-1β, IL-18, IL-33) AD patogeneze katkı sağlar. IL-1 ailesi sitokin reseptörlerini ve IL-18'i kodlayan 2q12 lokusunun GWAS çalışmalarında AD ile ilişkisi saptanmıştır
TSLP ve TSLPR	TSLP, IL-7RA	TSLP dendritik hücre aracılı Th2 tip inflamatuvar yanıtta kritik rol oynar. TSLP ve IL-7RA varyasyonları AD ile ilişkili bulunmuştur.
Vitamin D yolu	CYP27A1, CYP2R1, VDR, 20q13	Vitamin D deri immünitesinde önemli rol oynar. CYP27A1, CYP2R1, VDR, CYP24A1 varyantları AD ile ilişkili bulunmuştur.
Adaptif immün sistem		
Th2 tip immün yanıt	IL-4, IL-5, IL-13, IL-4RA, IL-5RA, IL-13RA	IL-4, IL-5, IL-13, IL-4RA, IL-5RA ve IL-13RA polimorfizimlerinin AD gelişimine katkı yaptığı etkilendiği gösterilmiştir.
	STAT6	IL-4 ve IL-13 aracılı immün yanıtta anahtar yazılım faktörü STAT6'yı kodlayan gendeki varyasyonların allerjik hastalıklarla ilişkisi bulunmuştur.
	FcεR1A	IL-31, intrinsik AD ile ilişkilidir.
Th1 tip immün yanıt	IL-12, IL-12R, IFNG, IFNGR1, IRF-2	IL-12, IL-12R, IFNG, IFNGR1, IRF-2 nin genetik varyasyonlar AD ve egzema herpetikumla ilişkilidir.
Treg hücre	11q13'deki LRRC32	LLRC32 Treg hücre aktivasyonunda özgülüdür ve GWAS çalışmasında AD ile ilişkili bulunmuştur.
Diğer sitokinler	IL-2, IL-2RA, IL-6R, IL-9, IL-9R, IL-10	IL-2, IL-6, IL-9, IL-10 ve reseptör varyasyonları AD'li hastalarda belirlenmiştir

AD: Atopik dermatit, **FLG:** Filagrin, **KLKs:** Kallikreinler, **Th:** Yardımcı T hücre, **TLR:** Toll-like reseptör, **SNP:** Tek nükleotid polimorfizmi, **IL:** İnterlökin, **GWAS:** Genom boyu ilişkilendirme çalışması, **IFN:** İnterferon, **CYP:** Sitokrom P450 enzimi, **TSLP:** Timik stromal lenfopoietin.

*Kaynak (32)

b)Kazal-Tip Serin Proteaz İnhibitör gen mutasyonları

Kazal-tip serin proteaz inhibitör5 (SPINK5) geni serin proteaz inhibitör genleriyle birlikte kromozom 5q31'de bulunur ve epitel ve mukozalarda fonksiyon gören lenfoepitelyal kazal-tip tripsin inhibitörü tip 1 (LEKT1) isimli serin proteaz inhibitörünü kodlar.LEKT1, kallikrein gibi serin proteazların aktivitesini inhibe ederek epidermal farklılaşma ve bariyer oluşumunda rol alır (33). SPINK5 mutasyonları AD ile ilişkili olup, fonksiyon kaybettirici mutasyonları sonucunda ortaya çıkan aşırı kallikrein aktivitesi, epidermal lipid bariyer oluşumunda rol oynayan lipid dönüştürücü enzimleri inhibe eder, korneodesmozomları oluşturan yapısal proteinlerin parçalanmasına neden olur (34).

c) Epidermal bariyer ile ilişkili diğer gen mutasyonları

Filagrin-2 (FLG-2), kromozom 1q21 tarafından sentezlenen FLG benzeri bir proteindir. FLG gen mutasyonunun nadir görüldüğü Afrika kökenli AD'li çocuklarda sık bulunduğu ve AD kliniğinin bu hastalarda persistan seyrettiği gösterilmiştir (35).

Prolinden zengin küçük protein 3 (SPRR3), kornifiye hücre zarı oluşumunda rol alan öncül bir proteindir ve normal deride hiç bulunmaz. Santral uçta oluşan ekstra 24 bp bozukluğunu, çerçeve içi delesyonlarını ve insersiyonlarını içeren SPRR3'deki birçok mutasyon tipi AD ile ilişkili bulunmuştur. Bu mutasyonun olduğu bireylerde artan SPRR3 üretimi kornifiye hücre zarı iskeletinin ve epidermal bariyer fonksiyonunun bozulmasıneden olur (36).

2.1.3.1.2.İmmün yanıt ve enflamasyon ile ilişkili genetik yatkınlıklar

Atopik dermatit patogenezinde epidermal bariyer fonksiyon bozukluğunun yanında deri enflamasyonu ve sistemik olarak artan alerjik yardımcı Th2ve Th17/Th22 yanıtı da önemli rol oynamaktadır. Bu immünolojik olaylar ile ilgili gen varyantları AD'deki immün yanıt ve anormal enflamasyona katkıda bulunur (37).

Patern tanıyıcı reseptörler (PPRs), mikroorganizmaların patojen ilişkili moleküler paternlerini tanıyarak konakçıyı mikrobiyal patojenlerden korur. Antimikrobiyal

peptitler ise (AMPs) konakçı derisindeki patojenlerin temizlenmesinde rol alır. PPRs ve AMPs mutasyonları AD patogenezinde rol oynar.

Toll-like reseptörler (TLRs) ve nükleotid benzeri reseptör (NLRs) mutasyonları ile AD arasında ilişki saptanmıştır. Ağır AD'li hastaların TLR2 gen polimorfizmlerine sahip olduğu, bu mutasyonların AD'li hastalarda birçok sitokinin üretimini ve TLR2 ekspresyonunu bozduğu tespit edilmiştir (38).

İnterlökin-1 ailesi sitokinleri doğal immün yanıtta ve AD patogenezinde anahtar rol oynarlar. Genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında IL-1 ailesi reseptörlerini kodlayan 2q12 lokusu AD'ye yatkınlık bölgesi olarak tanımlanmıştır (39).

Timik stromal lenfopoetin (TSLP), etkilerini IL-7R α ve TSLP reseptörleri üzerinden gösterir. AD'li hastaların lezyonlu bölgelerinde TSLP düzeyinde artış ve AD ile TSLP arasında kuvvetli ilişki gösterilmiştir (30).

Th2, immün yanıtta rol oynayan sitokinler ve yüksek afiniteli IgE reseptörünün α -zincirini kodlayan gen (Fc ϵ R1A) mutasyonları ve AD ilişkisine yönelik bilgiler Tablo-1'de verilmiştir.

Genetik faktörlerden interlökin-4 (IL-4) gen promotor bölgesindeki -590 C/t ve IL-4 almacının α alt grubu polimorfizminin ve RANTES (Aktivasyon ile düzenlenen, eksprese edilen ve salgılanan normal T hücresi) promotor kısmındaki işlevsel mutasyonun AD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20,21).

2.1.3.2. Diğer faktörler

Çevresel etkenlerin AD gelişimi ve ağırlığı üzerine etkilerinin olduğu bilinmektedir. AD gelişmiş ülkelerde yaşayanlarda, gelişmekte olan ülkelere yaşayanlara göre ve sosyoekonomik düzeyi yüksek olan çekirdek aile çocuklarında, sosyoekonomik düzeyi düşük olan kalabalık aile çocuklarına göre daha sık görülmektedir(40).

Atopik dermatitli çocuklarda besin alerjenlerine ve aeroalerjenlere duyarlılık artmıştır. Çocuk hastalarda besin alerjisi % 20-40 oranında görülür (27,41). Başlangıçta çalışmalar daha çok öyküye dayalı ve kontrolsüz iken, son birkaç on yılda, besin

provakasyon testi uygulaması yapılarak gıda alerjisinin araştırıldığı çalışmalarda prevalans % 33-63 olarak bildirilmiştir (42).

Atopik dermatitli olguların yarısı başta inek sütü, yumurta, yerfıstığı ve buğday olmak üzere aynı anda bir veya birkaç besine karşı duyarlıdırlar. Tedavisi zor orta-ağır AD'li çocukların en az 1/3'ünde besinlere karşı IgE aracılıklı alerjik yanıt görülmektedir (43).

Reaksiyona neden olan besinler yaşa göre değişmekle birlikte, çocuklarda reaksiyonların % 75-90'nı yumurta, inek sütü, buğday ve soya oluştururken; büyük çocuklarda ve yetişkinlerde yerfıstığı, fındık, ceviz, balık ve kabuklu deniz hayvanları oluşturmaktadır. Bu nedenle orta veya şiddetli ekzemalı çocukların besin alerjileri yönünden değerlendirilmeleri önerilmektedir (42).

Aeroalerjenlerin AD gelişimi ve seyri üzerindeki etkileri uzun süredir tartışılan bir konudur. Çalışmalar, aeroalerjen duyarlılığının AD gelişimine neden olmadığını ancak, var olan AD kliniğini kötüleştirdiğini düşündürmektedir. Deri prick testleri (DPT) ile aeroalerjenlere karşı duyarlılığın gösterilmesi yalnızca ileride astım gelişebilecek çocukların önceden belirlenmesinde yardımcı olmaktadır(44).

Atopik dermatitte hastalığın alevlenmesinde rol alan solunum yolu alerjenleri arasında ev tozu akarları, kedi köpek tüyü, hamam böceği, polenler, ambrosia, alternaria gibi küf mantarları yer almaktadır. Ev tozu akarları en önemlisidir. Çalışmalarda evde akar alerjenlerinin yoğun eradikasyonu ile klinik düzelme olduğu gösterilmiştir (45).

Atopik dermatiti ağırlaştıran etkenlerden olan yün, asit, çözücüler, su ile aşırı temas, hava kirliliği, sigara ve formaldehit cildin koruyucu ve engelleyici görevini azaltır ve ciltte dermatit alevlenmelerine neden olabilirler (46).

Atopik dermatit lezyonlarını tetikleyen diğer faktörler iklim özellikleri, iritanlar, emosyonel stresdir. Kışın nem azalınca deriden sıvı kaybı artar ve lezyonlar artar. Sıcak veya egzersizle terleyince lezyonlarda irritasyon ve yanma olur. İrritan özellikteki sıcak su, sabun, sigara dumanı, deterjan, dezenfektan, alkol, sentetik giysi, yün, taze meyve suları gibi faktörler alevlenmeye yol açabilir. Emosyonel stres kaşıntıyı artırır immün sistemi uyarır. AD lezyonlarını tetikleyen faktörler Tablo 2'te gösterilmiştir.

Tablo 2. Atopik dermatit lezyonlarını tetikleyen faktörler*

Aeroalerjenler	Ev tozu akarları, polenler, hayvan tüy ve döküntüleri
Besin alerjenleri	İnek sütü, yumurta, balık, fıstık, soya, buğday
Mikroorganizmalar	Bakteriler (S. aureus, streptokoklar) Mantarlar (M. furfur, Trikofiton, P. ovale, Candida) Virüsler (Herpes Simplex Virüs , Molloskum, Varisella)
İrritanlar	Sıcak su ve sabunla banyo, terleme, deterjanlar, sentetik yünlü giysiler
İklim şartları	Sıcak kuru iklim
Emosyonel stres	Panik, stresin artması

*Kaynak (42)

Kaşıntı AD'li hastanın yaşam kalitesini bozan en önemli semptomlardan biridir. Lezyonlar arttıkça kaşıntı artarak kısır bir döngü oluşur. Ayrıca, deride mekanik etki yaparak proinflatuvar sitokinlerin salınımına yol açar. Nöropeptidler, proteazlar, kininler ve sitokinler kaşıntıyı tetikler. T hücrelerinden üretilen IL-31 adlı sitokin kaşıntı patogenezinde ana faktör olduğu düşünülmektedir. AD ile ilişkili kaşıntıda histaminin rolü tartışmalıdır(28).

2.1.4. Patogeneze

2.1.4.1. İmmünopatogeneze

Atopik dermatitte yangısal lezyon gelişimiepidermal bariyer işlev bozukluğu ve immun hipotez ile açıklanılmıştır.

Atopik dermatit bifazik T hücre aracılıklı reaksiyon sonucu gelişir. T hücreleri, T helper (Th) ve T suppresör (Ts) olmak üzere iki gruba ayrılır. Th hücrelerinin Th1 ve Th2 olmak üzere fonksiyonel iki alt grubu tanımlanmıştır. Akut AD lezyonlarında Th2 profili hakimdir. Kronik lezyonlarda ise Th1 sitokin yanıtı baskındır(47).

Alerjenle temas sonrasında bölgesel lenf nodlarına göç eden antijen sunan hücreler alerjeni işleyerek küçük peptitlere çeviripMHC-II (major doku uygunluk kompleksi II) yüzey molekülleriyle antijen parçacıklarını T lenfositlere sunarlar. Atopik bireylerde T hücreleri alerjenin türü, miktarı, karşılaşma süresi, yolu ve mikroçevrenin de etkisiyle Th2 yönünde farklılaşır. Aynı zamanda başlıca IL-4 olmak üzere IL-5, IL-9, IL-13 gibi Th2 tipi sitokinlerin üretimi indüklenir ve Th2 tipi immün yanıtı eğilim görülür (48).

Atopik dermatitin immünopatogenezinde epitel hücreleri, epidermal keratinositler, antijen sunan dendritik hücreler (langerhans ve enflamatuvar dendritik epidermal

hücreler), lenfositler, mast hücreleri ve eozinofiller, doğal lenfoid hücreler ile fibrositler etkileşim içerisinde. AD'de hücre infiltrasyonunda ağırlıklı olarak CD4+ T lenfositleri ile CD8+ T lenfositleri bulunmaktadır. Bu hücreleri aeroalerjenler, besin alerjenleri, otoantijenler ve süperantijenler aktive ederek indüklemekte, ortamda bulunan deriye özgün kemokinlerin etkisiyle enflamatuvar yanıt oluşmaktadır. Özellikle mast hücreleri ve bazofillerin aktifleşerek degranüle olmasıyla histamin, prostaglandin, lökotrien, proteaz gibi mediatörler ile IL-6, IL-8, IL-31 ve TNF-a (Tümör Nekrozis Faktör-a) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ve yeniden sentezi gerçekleşir. Hasarlı deri epitel hücrelerince salgılanan TSLP de bu süreçte Th2 tip immün yanıtı daha da pekiştirir (49). Devam eden alerjen teması langerhans hücreleri ve keratinositlerden enflamatuvar sitokinler olan IL-12 ve IL-18'i salgılatırken, çeşitli kemokinler de makrofaj, bazofil, eozinofil ve nötrofillerle T hücrelerinin enflamasyon alanında toplanmasına neden olur. AD'li hastaların lezyonlarında langerhans hücreleri ve enflamatuvar dendritik epidermal hücreler bulunmaktadır (50). Langerhans hücreleri Th2 tipte immün yanıtı indükleyerek akut fazda görülen reaksiyonlara neden olup, aynı zamanda antijen sunan dendritik hücrelere kemotaktik sinyaller göndermektedir.

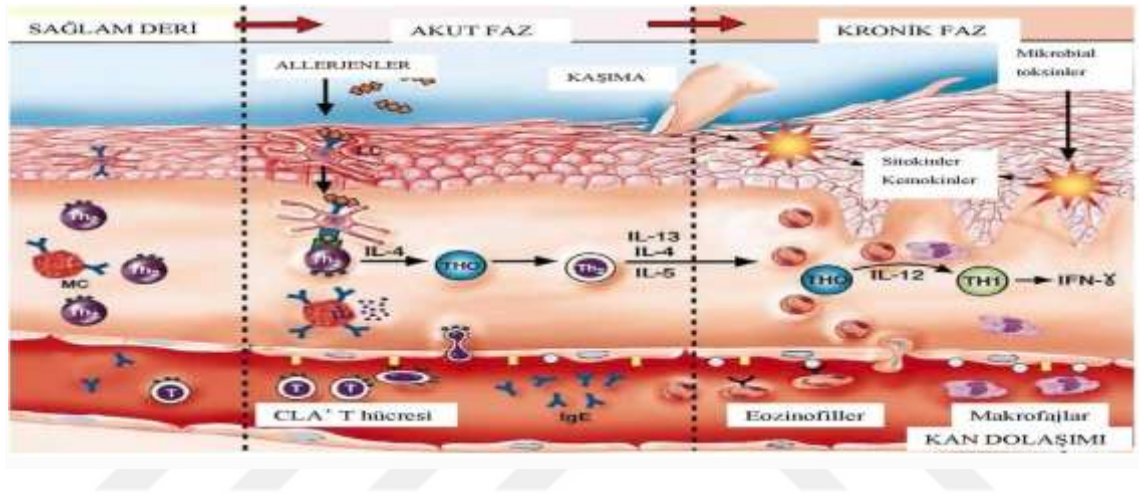
Enflamatuvar dendritik epidermal hücreler proinflamatuvar sitokin ve kemokinleri salgılayarak Th2 tipteki immün yanıtın Th1 tipe polarizasyonuna neden olmaktadır.

AD infiltrasyonunda bulunan T hücreleri genellikle CD45RO+ olup, kutanöz lenfosit ile ilintili antijen(CLA) eksprese ederler. AD'li hastaların periferik kan örneklerinde gösterilen CLA+ T hücrelerinin varlığı sistemik bir T hücre aktivasyonun sürdüğünü göstermektedir. AD'li deriden izole edilen CD4+ ve CD8+ T hücreleri ile periferik kandan elde edilen CLA+CD45RO+ T hücreleri artmış miktarlarda IL-5 ve IL-13 salgılayarak eozinofil göçü ve IgE üretimini artırır (51).

Her ne kadar AD immünopatogenezinin çeşitli basamaklarında Th1, Th2, Th17 ve Th22 tipte immün yanıtlar rol oynasa da, başlangıç akut dönemde özellikle Th2 tip immün yanıt baskın görülür. Sonrasında Th1, Th2, Th17 ve Th22 immün yanıtların etkisiyle kronikleşme oluşur(52).

Atopik dermatitte, stratum korneum tabakasında bulunan keratinositlerin arasında bulunan lipidlerin kaybı ve kolesterol-esansiyel yağ asidi-seramid arasındaki dengenin bozulduğu görülür. Keratinize olan deri tabakasının hücre dışı boşluğunda bulunan

seramidlerin yapımındaki bozulma nedeni ile deriden yoğun su kaybı olur (53). Sonrasında oluşan dehidratasyon ve cilt kuruluğu dirençli kaşıntı ve mikrofissürlere neden olur (54). Epidermisteki mikrofissürlerden geçen kimyasal ve alerjenler kronik enflamasyonun başlamasını tetikler. Enflamasyon ile keratinositlerden salgılanan TSLP ve dendritik hücrelerden salgılanan IL-10, Th2 farklılaşmasını başlatır. Bu nedenle, Th2 hücre infiltrasyonu, özellikle de yüzeyinde IL-4 ve IL-13 bulunduran Th2 hücreleri, akut enflamasyon fazında AD'li hastaların deri dokusunda sağlıklı kişilerden fazladır(55) (Şekil 1).



Şekil 1. Atopik dermatit gelişiminde immünolojik süreç

T lenfosit ve IgE bağlayan langerhans hücresi ve mast hücresi varlığı ile birlikte tutulum olmayan deride dahi Th2 immün yanıtı mevcuttur. Bu da serum IgE düzeylerinin artışı ile sonuçlanır. Kaşıma ve enflamasyon gibi faktörlerle deri bütünlüğünün bozulması sonucunda alerjenler deri içine girerek proenflamatuvar sitokinler salan keratinositleri aktive ederler. Bunlarda enflamatuvar hücrelerin göçüne ve toksik mediatörlerin salınımına yol açar. Akut lezyonlarda alerjen duyarlılığı gelişir ve Th2 ile oluşan enflamasyon baskındır. Kronik lezyonlarda ise INF- γ üretimi ile Th1 tipi enflamasyon ve IL-12 üretimi söz konusudur. Çeşitli faktörlerin tetiklediği enflamatuvar cevap, bakteriyel enfeksiyonlarla komplike hale gelir (56).

Akut alevlenme döneminde AD lezyonları kaşıntılı eritem plakları, cilt yüzeyindeki ekzoriyasyon alanları ve seröz eksudasyondan oluşur. Yüzeyinde IL-4, IL-5 ve IL-13 mRNA'sı taşıyan langerhans ve dendritik epidermal hücreler sayıca artar. Çevresel alerjenler, kaşıma, AMP'lerin azalması ve mikrobiyal toksinlerin etkisi ile keratinositler ve enflamatuvar hücrelerden çok sayıda sitokin ve kemokin salgılanır.

Kemokinlerin etkisi ile monosit, bazofil ve polimorfonükleer hücreler damarlardan deriye doğru göç ederler. Ayrıca AMP'lerin azalması süperantijen gibi etki gösteren *Stafilokokus aureus* (*S. Aureus*) kolonizasyonunu artırır; neticede sürekli T hücre aktivasyonu, proinflamatuvar sitokin salınımı ve kortikosteroid direnci gelişir. Böylece, enflamasyon tedavi edilmezse zaman içinde daha da şiddetlenir ve kronikleşir (1).

Atopik dermatitin kronik fazında, kronik enflamasyona bağlı olarak dokunun yeniden yapılanması sonucunda oluşan likenifiye deri lezyonları görülür. Kronik likenifiye AD lezyonlarında, kalınlaşmış dermatit plakları, artmış çizgilenme, kuru ve fibrotik plaklar görülür. Kronik dermatitte, epidermis dokusu içinde yüzeyinde IgE almaçları taşıyan langerhans hücreleri, dendritik hücreler, makrofajlar ve dermal hücreler artmıştır. Akut enflamasyondan farklı olarak kronik enflamasyon döneminde IL-4 ve IL-13 taşıyan hücreler azalmış; onların yerini yüzeyinde IL-5, IL-12, IFN- γ ve GM-CSF (granulosit makrofaj-koloni uyarıcı faktör) almaçları taşıyan mononükleer hücreler almıştır. Kronik safhada da, akut safhada olduğu gibi birçok sitokin ve kemokin salgılanır. Fakat, akut safhadan farklı olarak yoğun kollojen yapımı ve likenifikasyon görülür (53). Ciltte oluşan dehidratasyon ve devamlı enflamasyon sonucu, ekzoriyasyon alanları üzerine *S. aureus* veya *Malassezia* (*M.*) *sympodialis* gibi etkenlerin kolonileşmesi kolaylaşır. Bu etkenlerin deride kolonileşmesi, derinin derin tabakalarına yayılan cilt enfeksiyonlarına ve komplikasyonlara yatkınlığa neden olur (16).

2.1.4.2. Atopik dermatitte derinin enfeksiyonlara yatkınlığı

Filagrin geninde meydana gelen mutasyon ile cildin stratum granulozum tabakasında profilagrin sentezi bozulur. Profilagrin, sağlıklı kişilerde stratum granulozum tabakasında yapıldıktan sonra parçalara bölünür ve FLG haline gelerek stratum korneum tabakasında bulunan ölü yassılaşmış hücrelerde depolanır. FLG 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 kaşıntı başlar. Kaşıntı ile deri yüzeyinde mikrofissürler oluşur, kimyasallar ve

alerjenler bu çatlaklardan derinin derin tabakalarına girerek enflamasyonun ağırlaşmasına neden olur (42).

Atopik dermatitli hastalarda genetik olarak önceden belirlenmiş faktörlerle birlikte yüksek serin proteaz aktivitesi gibi faktörler deri pH'sının 5'ten 5.5'e değişimine neden olur. Takiben transepidermal su kaybı artar ve hücre dışı boşlukta su tutan seramid düzeyi azalır ve sonuçta deri bariyer fonksiyonu bozulur. Böylece alerjen ve iritanların girişini kolaylaştıran hassas ve kuru bir derinin oluştuğu düşünülmektedir (28).

Ayrıca AD'li hastaların doğal immünitelerinde defekt olduğu, bakteriyel, viral ve fungal infeksiyonlara ve deride bakteriyel kolonileşmeye duyarlılığın arttığı gösterilmiştir. Hastaların % 90'ında deride S. aureus kolonizasyonu vardır. Herpes simplex, su çiçeği gibi viral infeksiyonlar ve mantarlar bu populasyonda daha ciddi seyreder (19).

Atopik dermatitli hastaların kanlarında düzenleyici T hücreleri (Treg) sağlıklı kişilere oranla artmıştır. Bu artışta, S. aureus'tan salgılanan süperantijenlerin (SAg) ve stafilokokal enterotoksin B'nin rolü vardır. S. aureus'un, Treg'lerin bağışıklık sistemini baskılayıcı etkilerini engellediği düşünülmektedir. Sonuç olarak, AD'de kanda etkinlikleri kısmen baskılanmış Treg hücre sayısı artarken, bunun aksine deri lezyonlarında Treg sayısı azalır (1,53).

Atopik dermatitte deri enfeksiyonlarına yatkınlığın artmasında IL-17 salgılayan yardımcı Th17 hücrelerinin de rolü bulunmaktadır. Sağlıklı kişilerde, deride bakteriyel kolonileşmenin artması IL-17 seviyesini arttırmaktadır. Normal koşullarda IL-17 artışı, mikrobiyal çoğalmayı engelleyen bir protein olan insan beta defensin-2'nin (HBD-2) artmasına neden olmaktadır. Fakat, AD'li hastalarda IL-17 artışına rağmen HBD-2 ve HBD-3 salınımının yeteri kadar olmadığı gösterilmiştir. Bu durum, AD'li hastalarda eşzamanlı olarak IL-4/IL-13 artışı ve HBD-2 ve HBD-3'ün baskılanmasına bağlanmaktadır (1,54).

Epidermisin bariyer görevindeki bozulma, bakteri çoğalmasını engelleyen peptitlerde azalma, nötrofil göçünde yavaşlama ve TLR (Toll Benzeri Reseptör) eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Tüm bu karmaşık ve henüz tam olarak açıklanamamış mekanizmalar, AD'li hastalarda bakteriyel kolonileşmeye yatkınlığın açıklanmasına bir ölçüde ışık tutmaktadır (1,54).

2.1.5. Atopik Marş

Atopik dermatit yaşamın ilerleyen evrelerinde gelişecek olan diğer alerjik hastalıkların ilk belirtisi olabilir. Çocuklarda AD'ye gıda alerjisi eşlik ediyorsa, ilerleyen yaşlarda bu çocuklarda sırayla astım ve AR gelişebilir. AD ile başlayan astım ve AR ile devam eden bu klinik seyir "Atopik marş" (alerjik yürüyüş) olarak tanımlanır. Erken çocukluk döneminde başlayan AD'ye, genellikle gıda alerjisi ve/veya sık geçirilen hışıltı atakları eşlik eder. Atopi açısından yüksek riskli çocukların %30'unda astım ve %66'sında AR gelişir (28)

Sağlıklı çocuklarla kıyaslandığında ileriki yaşlarda AD'li çocuklarda astım gelişme oranı 2.14 kat fazla bulunmuştur (46 doğru). Atopik dermatitin ağırlığı da astım gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Ağır AD'si olan küçük çocukların %50'den fazlasında astım, %75'inde AR gelişmektedir (44).

Deneyisel çalışmalar, deri dermal tabakasındaki T hücreleri ve epitel hücrelerinden salgılanan TSLP duyarlaşmada kritik rol oynadığı düşündürmektedir. TSLP alergen ile duyarlaştırılmış farelerde yüksek düzeyde bulunmuş, tam tersi TSLP genindeki delesyon da atopik marşın gelişimini engellemiştir. Bu çalışma sonucunda elde edilen verilere göre, TSLP'nin derideki enflamasyonu Th 2 yönüne kaydırıldığı düşünülmektedir (57).

Atopik marşın gelişiminde belirleyici rolü ilk olarak epitelin bütünlüğünün bozulması ve sonrasında gelişen sistemik enflamatuvar olaylar üstlendiği görülmektedir. Hava yolu aşırı duyarlanmasına neden olan IL-17'nin AD'li hastalarda arttığı gösterilmiştir (46).

Diğer taraftan, AD'li hastalarda FLG mutasyonu astım ve/veya AR gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (58). FLG'nin işlevini etkileyen mutasyon, keratin yapımını bozarak epidermisin koruyucu ve engelleyici görevini zayıflatır. Erken yaşlarda başlayan AD'li çocuklarda AD'ye eşlik eden gıda alerjisi ve FLG mutasyonu olması durumunda, bu çocukların ileri yaşlarında kesin olarak astım hastası olacakları gösterilmiştir (59). Astım ve AR'li hastalarda da FLG mutasyonunun varlığı gösterilmiştir ancak, AD'nin eşlik etmediği hastalarda FLG'deki mutasyonun astıma neden olduğu gösterilememiştir (60).

2.1.6. Klinik

Egzematöz lezyonlar akut, subakut veya kronik olabilir. Akut AD lezyonları yoğun kaşıntılı, sulantılı, kabuklu eritematöz papül ile karakterizedir. Subakut fazda deri biraz daha kalın, pullu eritemli ve kabuklanmıştır. Kronik lezyonlarda ise deri daha kalın, likenifiye, hiperpigmente, kabuklu ve fibrotik papüller şeklindedir. Lezyonlar yaş ile ilişkili morfolojik dağılım gösterirler. Çocuklarda lezyonlar daha geniş alana yayılırken, erişkinlerde daha lokalizedir (41,27) (Şekil 2).



Şekil 2. Değişik yaş gruplarında atopik dermatitin tipik görüntüsü ve lokalizasyonu*

- A) Erken çocukluk döneminde yanaklarda, ekstremit ekstansör yüzeylerinde olur. Bez bölgesi tutulmaz.
B) İki yaşından itibaren ekstremit fleksör kısımlarında görülmeye başlar.
C) Ergenlerde ve erişkinlerde el bileği ve ayak bileğinde, ekstremit fleksör alanlarında, baş ve boyun, gövde üst kısmı, omuzlarda likenifiye ve kaşıntılı plaklar şeklinde görülür. Erişkinlerde kronik el egzeması veya prurigo benzeri lezyonlar görülebilir.

*Kaynak (32)

2.1.6.1. Süt çocuğudönemi (infantil dönem, 2 yaş altı)

İnfanlarda AD doğumdan sonra 2 aylık dönemde başlar (51,64). Yüz, yanaklar, alın, saçlı deri ve ekstremitte ekstansör yüzleri ve gövdede akut dönemde döküntü ve veziküler lezyonlar görülür, şiddetli olgularda seröz eksudalar ve krutlar izlenir. Kronik dönemde kaşıntılı, eritemli, skuamli ve krutlulezyonlar görülür (2-3).

En sık olarak kış aylarında, genellikle perioral, periorbital ve perinazal bölgelerin korunduğu, yanaklarda sınırlı olma eğiliminde olan tipik eritem, kuruluk ve fissürler gelişir. Ağız sekresyonlarının etkisiyle çene bölgesi sıklıkla tutulur. Sıklıkla doğumdan itibaren saçlı deride kalın, yumuşak seboreik tipte ya da pudra gibi kuru, eritemli/eritemsiz görünümde skuam vardır. Başlangıç lezyonları yanakların dışında, saçlı deri ve boyunda da olabilir. Bebek emeklemeye başladıktan sonra sürtünmeye bağlı olarak şiddetli kaşıntı bulunan erüpsiyon, bacakların ve ön kolların ekstansör yüzlerine, bileklere ve alına yayılır (61). Karakteristik olarak bez bölgesi tutulmaz, teşhistede önemli olup patognomonik değildir (62). Bu dönemdeki olguların yarısından azı ortalama 2 yaşına kadar tamamen iyileşir. Olguların geri kalan kısmı ise AD' in çocukluk dönemine geçer (63).

2.1.6.2. Çocukluk çağı/okul çağı (2-12 yaş)

Bu dönemde iki tip lezyonla karşılaşılır: 1- Papüler veya prurigo tipi lezyonlar; kaşıntılı sulu kabuklu papüller şeklinde ekstremitelerin ekstensör yüzlerinde görülür (Şekil 2). 2- Likenoid tip lezyonlar; antekubital ve popliteal fossalarda, boyun, el bileği, ayak bileği gibi fleksural bölgelerde yerleşir. Öncelikle papül olarak başlar, sonrasında erüpsiyon hızla plak haline döner ve kaşıntı nedeniyle likenifiye olur(61-63).Prurigo ve likenifikasyonun tipik kombinasyonunun yanında veziküllü, diskoid plaklar halinde gerçek egzematöz lezyonlar da görülebilir. Eksudatif lezyonlar nadir görülür. Yünlü giysilerle temas, emosyonel değişiklikler, sıcak, soğuk, kuru hava gibi faktörler lezyonları sınırlandırdığı bölgelerin dışına yayılmasına ve enflamasyonun artışına neden olur. AD 10-12 yaşından önce herhangi bir zamanda kaybolabileceği gibi devam ederek erişkin döneme de geçebilir (22,23).

2.1.6.3. Ergenlik/erişkin dönem (13 yaş ve üstü)

Erişkinlerde hastalık çok daha lokalizedir ve kronik egzematöz lezyonlar görülür. genellikle fleksural katlantılarda, yüz, el, kol, bacak ve el sırtında likenifiye eritemli çizgisel plaklar bulunur. Daha az sıklıkta baş, göz kapakları, boyun, gövde üst kısmı, omuzlar, saçlı deri ve eller hastalıktan etkilenir. Erişkinlerde hastalık kronik el egzeması veya prurigobenzeri lezyonlarla seyredebilir(2,3).

Özellikle antekübital ve popliteal fossalarda lokalize, birbirleriyle birleşerek likenifiye alanlar yapma eğiliminde olan papüller, bu dönemin karakteristik belirtileridir (Şekil 2).İrritasyon veya enfeksiyon sonucunda sulanma, eksudasyon ve krutlar oluşur. Kaşıntı nedeniyle ekzoriyasyon ve kabuklanma oluşur (17,27,62). Boyun, göz kapakları, alın, saçlı deri, göğüs, bilekler, el-ayak dorsalleri sıklıkla tutulur. Kronik ve şiddetli olgularda bölgesel lenfadenopati oluşur (22,61).

Yaş dönemlerine göre sınıflamanın dışında AD fizik muayene bulgularında fark olmasa da patofizyolojik ve immunolojik mekanizmalara göre iki grup olarak sınıflandırılır (Tablo 3). Buna göre AD; öncelikle alerjik alt yapının tetiklediği ekstresek (alerjik) ve tetiklemediği intrinsek tip (non-alerjik) olarak ayrılmaktadır.

Ekstresek AD, vakaların % 70-85'ini, intrinsek AD ise %15-30'unu oluşturmaktadır. Ekstresek AD; serum IgE yüksekliği, aeroalerjenler ve gıdalara karşı alerjen spesifik IgE pozitifliği ile ilişkili olup, yüksek IL-4 ve IL-13 düzeyleri ile seyreder (64).

İntrinsek tip AD'de ise ekstresek tipin aksine serum IgE düzeyleri genellikle normaldir, deri prik testleri negatif kalır, IL-4 ve IL-13 düzeyleri düşük olup, aeroalerjenlere ve gıdalara karşı alerjen spesifik-IgE yanıtı yoktur (64).

Ekstresek AD daha çok erken çocukluk yaşlarında görülürken, intrinsek AD genellikle geç başlangıçlıdır. İntrinsek AD vakalarına atopik zeminden gelişen astım, alerjik rinit gibi diğer alerjik hastalıklar sıklıkla eşlik etmez (65).

Tablo 3. Ekstresek ve intrinsek atopik dermatitin özellikleri*

	Ekstresek (alerjik,atopik)	İntrinssek (non-alerjik,non-atopik)
Fizik muayene	Tipik görünüm	Tipik görünüm
Görülme Sıklığı	% 70-85	%15-30
Aile öyküsü	Var	Var
Başlangıç yaşı	Erken (süt çocukluğu)	İleri yaşlarda
Diğer atopik hastalıklarla ilişkisi	Sıklıkla	Nadir
Serum IgE düzeyi	Yüksek(>150 kU/L)	Normal(<150 kU/L)
Aeroalerjenler ve gıdalara karşı deri testi pozitifliği	Pozitif	Negatif
Aeroalerjenler ve gıdalara karşı spesifik IgE pozitifliği	Var	Yok
Tetikleyici faktörler		
-Gıda	Var	Yok
-Aeroalerjenler	Var	Yok
-İrritanlar	Var	Var
Sitokin Yanıtı		
-IL-4	Yüksek	Düşük
-IL-5	Fark yok	Fark yok
-IL-13	Yüksek	Düşük
-İnterferon- γ	Fark yok	Fark yok

*Kaynak (64)

2.1.7. Atopik Dermatite Eşlik Eden Karakteristik Bulgular

Birçok belirti AD'ye eşlik edebilir. Bu belirtiler tanıya katkıda bulunurlar ve Hanifin ve Rajka bu bulguları teşhis kriterleri olarak kabul etmiştir (62).

2.1.7.1. Deri bulguları

a)Kaşıntı: AD'li hastalarda kaşıntılı deri sık görülür (22). Normal kişilerden farklı olarak AD'li hastalarda hafif dokunma, hava teması, saçların hareketi, ısı değişikliği veya deride minimal hasar gibi minor uyarılarla çılgınca bir kaşıntı nöbeti oluşabilir(22).

b) Kserozis: Cilt kuruluğu AD'li hastaların %50'sinden fazlasında görülür. Bu durum özellikle ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde belirgindir. Cildi sık yıkama ve

çözücülere maruziyet, kuru/soğuk hava, rüzgar ve düşük nem oranı kserozisi arttırır (22).

c)Keratozis pilaris: Kol ve bacakların lateral bölgelerinde görülen foliküler hiperkeratinize cilttir. Folikül çevresinde eritem belirgindir (66).

d) Pitiriazis alba: Özellikle güneş gören ve yoğun pigmentasyonu olanlarda sınırları belirsiz, parçalı hipopigmente yama alanlarıdır. Daha çok yüzde yanaklarda olmak üzere, ön kol ve gövdede de görülebilir. Genellikle deskuamasyon yoktur (62).

e)Perifoliküler belirginleşme: Koyu tenlilerde, özellikle de zencilerde kaz derisine benzer pürüklü bir cilt gelişebilir. Generalize perifolliküler belirginleşme AD için patognomonik sayılabilir(62).

f)Beyaz dermografizm: Normal deriye hafif bastırmakla gelişen, nokta şeklinde, keskin sınırlı olmayan beyaz renkte reaksiyondur. Beyaz dermografizm, yaşlılardan çok gençlerde, özellikle de 30 yaş altında daha kolay ortaya çıkar (61).

g)Dennie- Morgan Çizgisi (infraorbital katlantı): Genellikle doğumdan itibaren veya hemen sonrasında mevcut olan alt göz kapaklarının hemen altında buluna keskin bir çizgi olup atopik diatezin belirtisi olarak kabul edilir. Bu çizgi hayat boyu devam eder (67).

h)Keilitis: Özellikle üst dudakta enflamasyon AD’de spesifiktir. Alt dudakta derin fissür oluşumu da AD’de siktir (5).

ı)Saç dökülmesi: Süt çocukluğu döneminde daha çok oksipital bölgede, okul çağı ve adolesanlarda temporal bölgede saç dökülmesi görülür(61).

i)Palmar hiperlinearite: Palmar çizgi ve işaretler genelde doğuştan vardır ve hayat boyu sebat eder. Kısmen kserozise bağlıdır, kötü prognoz işareti olduğu ileri sürülmüştür (22).

j)Hertoghe belirtisi: Kaşların lateral kısmında seyrelme yada tam dökülmedir. Bu durumun derinin sürekli ovuşturulmasına sekonder geliştiği ileri sürülmüştür (61).

2.1.7.2. Göz bulguları

AD’de birden fazla göz bulgusu birlikte olabilir.

a)Katarakt: Özellikle anterior ve posterior subkapsüler katarakt bunlardan bazılarıdır. Posterior subkapsüler katarakt daha sık görülmekle birlikte anterior subkapsüler katarakt AD için daha spesifiktir. Katarakt, şiddetli dermatit olanlarda ortaya çıkar. Tablodan kronik inflamasyona bağlı gelişen oksidatif hasar sorumlu tutulmaktadır. Adölesan ve erişkinlerin % 10-16'sında gelişir (62). En çok 15-25 yaş arasında görülür. Her zaman bilateralidir (23).

b)İnfraorbital koyulaşma: Her iki orbita medial inferior kısmında menekşevi kurşuni gri renkte görülür (22). AD'li hastada orbital koyulaşma, kronik enflamasyona sekonder hiperpigmentasyon olarak yorumlanabilir (61).

c)Konjonktivit: AD'li hastalarda sık görülür. AR ile birlikte olabilir. Özellikle polenlerle oluşan tip 1 reaktivitenin göstergesi olabilir. Ektropion gelişebilir. Keratokonus ve konikal kornea nadir görülen durumlardır (22,23).

2.1.8. Tanı

Atopik dermatit kliniği hastadan hastaya farklı seyir gösterebilmektedir. Çoğu zaman tanıda kullanılan spesifik ve rutin bir laboratuvar yönteminin olmaması nedeniyle kesin ve son tanıyı koymak zor olmaktadır. Bu nedenden dolayı AD'nin farklı klinik tabloları içeren bir tür sendromlar bütünü olduğu düşünülmektedir. AD'de, klinik özellikler ve anamnez tanıyı koydurur (2,3,18).

2.1.8.1. Tanı kriterleri

AD tanısında çok sayıda tanı kriteri önerilmesine rağmen herkestarafından kabul gören bir tanı kriteri bulunmamaktadır. Bunlardan en çok bilineni 1980 yılında ortaya konan Hanifin-Rajka ölçütleridir(Tablo 4). 4 major ve 23 minor kriterden oluşmaktadır. Major kriterler kaşıntı, lezyonların morfolojik dağılımı, kronik/ tekrarlayan dermatit ve kişisel/ailevi atopi öyküsüdür. Minör kriterler ise cilt bulguları, göz bulguları, tip 1 cilt testlerinde bozukluk, başlangıç yaşı, yüksek serum IgE düzeyi, irritan/besin intoleransı ve çevresel/emosyonel faktörlerden etkilenmedir. Tanı için 3 major, 3 minor kriter gerekmektedir (4).

Tablo 4. Hanifin ve Rajka atopik dermatit tanı kriterleri*

• Majör (ana) tanı kriterleri(en az 3 tanesi bulunmalıdır):	•Minör (yardımcı) tanı kriterleri (en az 3 tanesi bulunmalıdır):
1.Kaşıntı	1. Kserozis (Ciltte kuruluk)
2.Deri lezyonlarının tipik morfolojik dağılımı	2. İktiyozis, palmar hiperlinearite (avuç içi çizgilerinde artış), keratozis pilaris
→ Erişkinlerde fleksural likenifikasyon, çizgilerde artış	3. Tip-1 deri testlerinde reaktivite
→Bebek ve çocuklarda yüz ve ekstansör bölgelerde tutulum	4. Erken başlangıç yaşı
3.Kronik ve tekrarlayan dermatit	5. Yüzde solukluk, eritem
4.Kişisel veya ailevi atopi öyküsü	6. Serum IgE düzeyinde yükseklik
	7. Meme başı egzeması
	8. Nonspesifik el ayak dermatitlerine eğilim
	9. Deri infeksiyonlarına eğilim (özellikle Herpes simpleks ve S. aureus)
	10. Keilitis
	11. Periorbital bölgede renkte koyulaşma
	12. Dennie-Morgan infraorbital çizgileri
	13. Keratokonus
	14. Tekrarlayan konjonktivit
	15. Anterior subkapsüler katarakt
	16. Pitriazis alba
	17. Beyaz dermografizm
	18. Yün ve lipid solventlere intolerans
	19. Besin intoleransı
	20. Terleme ile kaşıntı
	21. Boynun ön kısmında çizgiler oluşması
	22. Folikül çevrelerinin (perifoliküler) belirginleşmesi
	23. Çevresel ve emosyonel faktörlerden etkilenme

*Tanı için; 3 majör ve 3 minör kriter gerekmektedir. Kaynak (4,68)

Uygulamanın zaman alıcı olması nedeni ile günlük yaşamda kullanılabilmesi oldukça zordur. Bu nedenle bazı araştırma grupları farklı tanı kriterleri önermişlerdir. Bunlardan özellikle öne çıkan kriterler; İngiliz Çalışma Grubu'nun United Kingdom (UK) kriterleridir (Tablo 5). UK kriterlerine göre tanı için deride pruritik dermatoz varlığının yanı sıra diğer kriterlerden en az 3 tanesi bulunmalıdır (4).

Tablo 5. İngiliz Çalışma Grubu atopik dermatit tanı kriterleri*

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

*Tanı için ana kriterin yanı sıra diğer kriterlerin en az 3 tanesi bulunmalıdır. Kaynak (4)

2.1.8.2. Laboratuvar

Atopik dermatitin tanısında ve tetikleyici alerjenlerin saptanmasında kullanılabilecek tek bir özgül in-vivo ya da in-vitro test bulunmamaktadır. Çevresel alerjenler (aeroalerjenler, besinler ve kontakt alerjenler) AD fizyopatolojisinde ve klinik bulguların ortaya çıkmasında ya da tetiklenmesinde rol oynamaktadır (69). Alerjik duyarlılık ve AD arasındaki ilişki bilinmesine rağmen, besin ve çevresel alerjenlerin hastalıktaki rolü tartışmalıdır (32).

2.1.8.2.1. İn-vitro tanısal testler

a) Alerjene özgü IgE düzeyi: IgE kaynaklı alerjilerin tanısında ve AD'li hastalarda alerji varlığını öngörmede yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Negatif olması alerji varlığının dışlamasında yararlıdır ancak testin pozitif prediktivite değeri oldukça düşüktür (32).

b) Bileşene dayalı tanı testleri (BDT):sIgE testleri ile alerjenin içindeki tüm proteinlere karşı gelişmiş IgE antikorları ölçülürken, bileşene dayalı tanı (BDT) ile saflaştırılmış doğal ya da rekombinant alerjenler kullanılarak alerjik duyarlanmanın moleküler düzeyde belirlenmesi sağlanır. Teknolojideki gelişmeler sonucunda BDT ile alerji tanısı ve hastalığın prognozunun belirlenmesinde doğruluk oranı artmıştır. BDT testleri kullanılarak kişiye özgü tedavi ve daha etkin immünoterapi uygulanmaları yapılabilir (32).

Son yıllarda, alerjenik epitoplara karşı IgE için kullanılan mikroarray yöntemler ile yüzden fazla alerji bileşeni aynı anda çok az miktarda serum ile ölçülebilmektedir. Böylece kişinin duyarlılık profili ve çapraz reaksiyonları daha detaylı gösterilebilmektedir (32).

Atopik dermatitli hastalarda BDT yönteminin kullanıldığı bir başka alan da deride kolonize olan etkenlere karşı IgE antikorlarının varlığının gösterilmesidir. Mikroarray yöntemle stafikoksik ekzotoksinlere karşı gelişen IgE ölçülerek tedavide başarı elde edilebilir(32,70).

c)Biyobelirteçler: AD tanısı klinik olarak konmaktadır. En sık kullanılan laboratuvar bulgusu olan total IgE ve/veya sIgE yüksekliği AD'li hastaların %20'sinde yüksektir. Serum sIgE pozitifliği normal popülasyonda da sıktır. Total IgE düzeyi hastalık şiddeti ile değişmekle birlikte, güvenilir bir gösterge değildir, çünkü şiddetli hastalığı olan bazı hastalarda normal düzeylerde olabilir ve atopik olmayan durumlarda da (örneğin, parazit enfeksiyonu, belirli kanserler ve otoimmün hastalıklar) yükselebilir(3,32).

Sonuç olarak, AD'li hastalar için hastalığın tanısı ve/veya ağırlığının değerlendirilmesinde önerilebilecek özgül bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Hastalığın ağırlığının değerlendirilmesi için rutin olarak IgE düzeylerine bakılması önerilmez (32).

2.1.8.2.2. İn-vivo tanısal testler

a) Deri prik testi: DPT, IgE aracılı duyarlanmayı gösteren inhalen ve besin alerjisi tanısında uzun yıllardan beri kullanılan kolay, maliyeti düşük, hızlı sonuç veren, tekrarlanabilir bir testtir. Her yaşta hastalara uygulanabilir ancak iki yaş altındaki çocuklarda yanıt oranları düşük olabilir. Pozitif (histamin) ve negatif (salin) kontrol

solüsyonları kullanılır. Prik yani delme yöntemi uygulanır. Negatif kontrolün 3 mm ve üzeri ödem olması durumunda DPT pozitif kabul edilir. Pozitif DPT'nin pozitif prediktif değeri %50'den az iken negatif DPT'nin negatif prediktif değeri %95'tir (32,71).

Atopik dermatitli hastalarda sütçocukluğu ve erken çocukluk döneminde besin alerjisi giderek azalırken üç yaşından sonra aeroalerjenlere duyarlılıkta artış gözlenmektedir(32,72).

Atopik dermatitli hastalarda besin alerjisine tanısall yaklaşım, hastanın ayrıntılı beslenme öyküsü, DPT, serum besin sIgE düzeyleri gibi alerjen duyarlılık testleri ve pozitif testlerin değerlendirilmesinden oluşur (32).

b) Besin yükleme testi: Tanıda altın standart testlerdir. Besin eliminasyon diyeti sırasında düzelen hastalarda düzelmeye diğer faktörlerin de etki edebilme durumundan dolayı tanıyı doğrulamada besin yükleme testi yapılmalıdır. Testin çift kör plasebo kontrollü olarak yapılması önerilmektedir. Oral besin yükleme testleri deneyimli bir ekip tarafından acil müdahale için gerekli ekipmanın olduğu ortamlarda yapılmalıdır (73).

c) Atopi yama testi (APT): Deri prik testi, sIgE ve IgE ile Tip I reaksiyonlar değerlendirilirken APT ile T hücrelerinin rol aldığı geç tip reaksiyonlar değerlendirilmektedir. Atopi yama testleri protein yapısındaki alerjenlerin (besin, polen ve ev tozu akarları) epikutanöz uygulanması yolu ile yapılan bir testtir. Oniki mm çaplı alüminyum bölmeler içinde "Finn chamber" filtre kağıdına emdirilen alerjenler genellikle hastaların sırtlarına uygulanır. 48 saat sonra kaldırılarak 48. ve 72. saatte görülen reaksiyonlar değerlendirilir. Deri prik testi ile karşılaştırıldığında APT'nin özgüllüğü yüksek, duyarlılığı düşüktür (32,72). Atopi yama testi, besin alerjisinden şüphelenilen AD'li olgularda DPT veya sIgE ile tespit edilemeyen ve özellikle geç tip reaksiyonlardan sorumlu besin maddelerinin saptanmasında kullanılmaktadır. Ancak, rutin klinik pratikte kullanımı önerilmemektedir (32).

d) Eliminasyon diyeti: Alerji değerlendirilmesi sadece öykü ile değil testler ile de şüpheli olarak değerlendirilen besin maddesinin varlığında, klinik uyumu değerlendirmek için 4-6 haftalık eliminasyondiyeti pratik bir yaklaşım olabilir. Ancak,

bunun özellikle büyük çocuklarda ve erişkinlerde plasebo etkisi olabileceği, gereksiz eliminasyonların beslenme bozukluklarına ve yaşam kalitesinde bozulmaya neden olabileceği unutulmamalıdır (32,73).

2.1.9. Atopik Dermatitte Klinik Ağırlığın Belirlenmesi ve Skorlama Sistemleri

Hastalığın klinik şiddetinin belirlenmesinde çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Son yıllarda 20 farklı skorlama sistemi yayınlanmıştır. Pratikte en sık Atopik dermatit şiddet skorlaması, Hastaya yönelik SCORing atopik dermatit, Objektif SCORing atopik dermatit ve Üç madde şiddet skoru kullanılmaktadır.

2.1.9.1. Atopik dermatit şiddet skorlaması (SCORAD)

Avrupa çalışma grubu(European Task Force on Atopic Dermatitis)çocuklarda onaylanmış bir skala olan AD'nin Ağırlık Ölçeği'ni [SCORAD(SCORing Atopic Dermatitis)] 1993 yılında tanımladı (Tablo 6, Ek 1). AD hastalık şiddetskalaları arasında en çok kullanılan ölçme yöntemi SCORAD'dır. Bu skorlama sisteminde vücut yüzey tutulum alanı dokuzlar kuralına göre belirlenir (32).

Bu skorlama sistemi:

- 1) Lezyonların yaygınlığını,
- 2) Altı klinik bulgu (eritem, ödem/papülasyon, sulantı/kurut, ekskoriyasyon, likenifikasyon, kserozis) ile lezyonların şiddetini ve
- 3) Kaşıntı, uykusuzluk gibi subjektif yakınmaları

vizüel analog skala ile değerlendirmektedir.

Bu kriterler; toplamda maksimum 103 puandır. SCORAD indeksi 25 puanın altında olduğunda hafif, 25-50 puan arası orta ve 50 puan üzeri şiddetli hastalık olarak yorumlanmaktadır (32).SCORAD kombine bir skorlama olmasına rağmen bazen bu 3 kriter ayrı ayrı hesaplanabilir (4).

Tablo 6. Atopik dermatitin ağırlık ölçeği (SCORAD)*

SCORAD kriterleri	
Klinik bulgular	
1)	Eritem 0-3
2)	Ödem/papül 0-3
3)	Sulanti/kurut 0-3
4)	Ekskoriasyon 0-3
5)	Likenifikasyon 0-3
6)	Kserozis 0-3
Subjektif yakınma	
Vizüel analog skalası	
(uykusuzluk-kaşıntı) 1-10	

*SCORAD: Atopik Dermatitin Ağırlık Ölçeği. Kaynak (32)

2.1.9.2. Hastaya yönelik SCORing atopik dermatit

SCORAD indeksindeki atopik dermatit bulgularının, hasta tarafından son üç günü göz önüne alarak görsel örneklerin kullanıldığı bir anket üzerinde işaretlemesi ve doldurulan anketin skorunun, SCORAD formülüne göre doktor tarafından hesaplanması esasına dayanan bir skora sistemidir (74).

2.1.9.3. Objektif SCORing atopik dermatit

SCORAD indeksini hasta veya ailesi tarafınca skorlanan ve SCORAD değerlendirmesi içerisinde 20 puanlık son bölümünü oluşturan “subjektif semptomlarının hariç tutulmasıyla” elde edilmiştir. Sadece yaygınlık (A) ve şiddet (B) ölçülerek elde edilir (objektif SCORAD = $A/5 + 7B/2$). Maksimum skor 83’tür (74).

2.1.9.4. Üç madde şiddet skoru [TIS (Tree Item Score)]

TIS skoru SCORAD indeksinin üç yoğunluk maddesini kullanan basit bir skora sistemidir. TIS skoru eritem, ödem, kaşınmının yoğunluğunu değerlendirir. TIS, AD’in ağırlığını değerlendiren en basit skora yöntemidir. Evrensel bir skora sistemi olarak kullanılabilir, tek sorun vücut yüzey alanının değerlendirilmemesidir (74). Her madde için en belirgin lezyon seçilir ve her değerlendirme için 0-3 arası puan verilir. Toplam skor 0-9 arasında değerlendirilir.

2.1.10. Atopik Dermatitin Komplikasyonları

Atopik dermatit seyrinde infeksiyon, ödem, eritrodermi ve tedavi ilişkili komplikasyonlar gelişebilir.

a) Enfeksiyon: En iyi bilinenler ciltte bakteriyel kolonileşme (S.aureus kolonileşmesi, İnvazif S.aureus infeksiyonu) ve cilt infeksiyonlarıdır. S. aureus'un ekzotoksinleri süperantijen gibi davranarak mevcut hastalığı alevlendirici rol oynayabilir. Dermatitis herpetiformis (Egzema herpeticum), Streptokok, M. Sympodialis, Malassezia, Candida enfeksiyonları, molluscum contagiosum (Molluscum dermatitis), dermatitis vaccinatum (Egzema vaccinatum) ve eritroderma diğer bilinen komplikasyonlardır (1,75).

b) Ödem: Özellikle alt ekstremitelerde kronik inflamasyon ile ilişkili olarak gelişebilmektedir.

c) Tedaviye bağlı komplikasyonlar: Kortikosteroid kullanımı ile ilişkili olarak atrofi, ekimoz, telenjiektazi, pigmentasyon bozukluğu, akneiform döküntüler, hipertrikozis, sitria, lokal enfeksiyonlar, gecikmiş yara iyileşmesi, katarakt, glokom ve büyüme geriliği gelişebilir. Sistemik steroid kullanımı ile ilişkili komplikasyonların başında ise hipotalamopitüiter aksın baskılanması, iatrojenik Cushing sendromu, hipertansiyon, hiperglisemi ve osteoporoz gelişimi yer alır. AD olgularında tedavide kullanılan topikalere karşı iritan ve alerjik kontakt reaksiyonlar gelişebilir (66,75,76).

2.1.11. Ayırıcı Tanı

Atopik dermatit tanısı esas olarak klinik bulguların varlığında diğer hastalıkların dışlanmasıyla konulur.

Hastalığın ayırıcı tanısında enfeksiyonlar, enfestasyonlar, metabolik, genetik, otoimmün çok sayıda hastalık yer alır. Hastanın yaşına, lezyonların klinik yerleşimine göre değişir. Bebeklik döneminde Wiskott-Aldrich sendromu, hiperimmünglobülin E sendromu ekzematöz deri lezyonları ile seyrederek (76).

Tedaviye yanıt vermeyen ve ağır AD'li hastalarda beslenme yetersizliğine bağlı çinko eksikliği (akrodermatitis enteropatika), fenilketonüri, Omenn Sendromu, Netherton

Sendromu, Shwachman-Diamond Sendromu, gamaglobulin eksiklikleri, Ataksi-Telenjektazi, histiyositik hastalıklar düşünülmesi gereken diğer hastalıklardır (77).

Atopik dermatit tanısında deri biyopsisi ve IgE'yi de içeren laboratuvar testleri rutin olarak kullanılmamakta ve yapılması önerilmemektedir. Ancak seçilmiş olgularda diğer deri hastalıklarını dışlamak için deri biyopsisi, uygun laboratuvar testleri (serum IgE, potasyum hidroksit inceleme, patch-yama testi) ve genetik testler yapılabilir(3,4).

Başlıca kronik dermatozlar (kontakt dermatit, kserotik egzema, liken simpleks kronikus, psöriazis), enfeksiyöz hastalıklar, konjenital immün yetmezlikler, keratinizasyon bozuklukları ve nutrisyonel eksiklikler ayırıcı tanıda akla gelmelidir (Tablo 7, 8, 9).

Tablo 7. Atopik dermatitin diğer dermatitlerle ayırıcı tanısı*

Dermatit tipi	Görüldüğü yaş grubu	Sıklık	Klinik özellikler
Bebeklik dönemi seboreik dermatiti	Bebekler	Sık	Yaşamın ilk 6 haftasında ortaya çıkan ve tipik olarak haftalar içinde temizlenen, sıklıkla saçlı deri ve napkin bölgesinde görülen samon- kırmızı yağlı skuamlar
Erişkin seboreik dermatiti	Erişkinler	Sık	Özellikle saçlı deri, yüzün orta kısmı ve göğüs orta kısmında olmak üzere seboreik bölgelerde görülen sarı, beyaz veya grimsi skuamlı eritematöz yamalar
Numuler dermatit	Çocuklar ve erişkinler	Sık	Genellikle kaşıntısız ve yaygın olarak bacak ve kalçalarda madeni para şeklinde skuamlı yamalar
İritan kontakt dermatit	Çocuklar ve erişkinler	Sık	Genellikle temas bölgesine sınırlı akut veya kronik egzematöz lezyonlar; öyküde lokal uygulanan iritanlar risk faktörü; atopik dermatit ile birliktelik olasılığı
Alerjik egzematöz kontakt dermatit	Çocuklar ve erişkinler	Sık	Direkt temas bölgesinde en yoğun olan egzematöz lezyonlar, ancak yayılım olasılığı; öyküde lokal uygulanan iritanlar risk faktörü; atopik dermatit ile birliktelik olasılığı
Liken simpleks kronikus	Erişkinler	Nadir	Yoğun kaşıntı nedeniyle kaşımalara bağlı oluşan bir veya birden fazla lokalize sınırlı likenifiye plak
Asteotatikegzema	Erişkinler	Sık	En sık bacaklarda, kuru, skuamlı, fissüre, yamalar

*Kaynak (4)

Tablo 8. Atopik dermatitin enfeksiyöz hastalıklar ve konjenital immün yetmezliklerle ayırıcı tanısı*

Enfeksiyöz deri hastalıkları	Görüldüğü yaş grubu	Sıklık	Klinik özellikler
Dermatofit enfeksiyonu	Çocuklar ve erişkinler	Sık	Kenarı kırmızı kabarık, merkezi iyileşme gösteren bir veya birden fazla sınırlı skuamlı plaklar, değişken kaşıntı
İmpetigo	Çocuklar	Sık	Büller ile birlikte sınırlı eritematöz yamalar veya sarı bal rengi krutlar
Skabiyez	Çocuklar	Sık (özellikle gelişmekte olan ülkelerde)	Avuç içi, ayak tabanında, parmak aralarında genital bölgede, kaşıntılı yüzeysel tünel veya püstüller; sekonder egzematöz değişiklikler olasılığı
Konjenital immün yetmezlikler			
Hiper-IgE Sendromu	Çocuklar	Nadir	Yaşamın ilk yıllarında püstüler ve egzematöz döküntü; deri, sinüs ve akciğerlerde stafilokok enfeksiyonları; yüksek serum IgE; eozinofili
Wiskott-Aldrich sendromu	Çocuklar	Çok nadir	Genellikle yaşamın ilk haftalarında erkek bebeklerde atopik dermatite benzer lezyonlar; mikrotrombositopeni
Omenn sendromu	Çocuklar	Çok nadir	Erken başlangıçlı eritrodermi; diffüz skuamlı lezyonlar; kronik diyare
IgE: İmmünoglobülin E			

*Kaynak (4)

Tablo 9. Atopik dermatitin keratinizasyon bozuklukları ve nutrisyonel eksiklikler ile ayırıcı tanısı*

Keratinizasyon bozuklukları	Görüldüğü yaş grubu	Sıklık	Klinik özellikler
İktiyozis vulgaris	Çocuklar ve erişkinler	Nadir	Özellikle alt karın ve ekstansör alanlarda deri kuruluğu ile birlikte ince skuamlar; perifoliküler deri papülleri, palmar hiperlinearite; filagrin mutasyonu ile giden formu nadir, sıklıkla AD ile birliktelik
Netherton sendromu	Çocuklar ve erişkinler	Çok nadir	Çift kenarlı skuamalarla birlikte, lineer serpinjinöz patern gösteren egzematöz deri lezyonları; kıl shaft anomalileri (bambu saç); yüksek serum IgE; eozinofili
Nutrisyonel eksiklikler			
Çinko eksikliği	Çocuklar	Nadir	Sıklıkla ağız ve anüs çevresinde eritematöz skuamlı yama ve plaklar; nadir konjenital formu diyare ve alopesiye eşlik edebilir
Neoplastik hastalıklar			
Kutanöz T hücreli lenfoma	Erişkinler	Nadir	İnce skuamlı pembekahvrenge renkte makül ve plaklar; topikal kortikosteroidlere zayıf yanıt; değişken kaşıntı (erken evrelerde)

IgE: İmmünoglobülin E*Kaynak (4)

2.1.12. Atopik Dermatit Tedavisi

Atopik dermatitte tedaviyi genel olarak; hasta ve yakınlarının eğitimi, genel önlemlerin alınması, alerjenlerin saptanılması ve alerjenlerden kaçınılması, derinin nemlendirilmesi, kaşıntı-kaşıma döngüsünün kesilmesi ve psikososyal yaklaşım oluşturur. Tedavide üç ana prensip vardır.

Bunlardan bozulmuş epidermal bariyere yönelik olarak derinin nemlendirilmesi ilk ve en önemli adımdır. Mikrobiyal kolonizasyonun kontrolü, ve inflamasyonun önlenmesi ile baskılanması diğer önemli adımlardır (66,75,76).

Eğitim tedavinin önemli bir bölümüdür. Yapılan çalışmalarda ailelere verilen altı haftalık eğitim programının hastanın yaşam kalitesini düzelttiği gösterilmiştir (78).

2.1.12.1. Genel tedavi prensipleri

Atopik dermatitte iritanlar, alerjenler, mikroplar ve stres akut alevlenmeleri tetikleyen faktörlerdir (Tablo 10).Enflamasyonun önlenmesi amacıyla iritan ve alerjik maddelerden kaçınılmalı, tetikleyicilere karşı önlemler alınmalıdır.

Tablo 10. Atopik dermatitte tetikleyiciler*

İritanlar
Sabunlar, deterjanlar
Yünlü, kaba kumaşlar, terlemeye neden olacak sentetik, sıkı, deriye yapışan giysiler
Koruyucu, boya, parfüm içeren nemlendiriciler ve kozmetik ürünleri
Fazla miktarda formaldehit içeren giysiler
Çamaşır ağartıcıları ve yumuşatıcılar
Sıcak ve nemli hava
Çok sıcak su ile banyo
Ani ısı değişiklikleri
Sigara dumanı
Alerjenler
Besinler (yumurta, inek sütü, buğday, soya, kuruyemişler, kabuklu deniz ürünleri, mercimek)
Aeroalerjenler
Ev tozu akarları
Polenler
Küfler
Hayvan epiteli (kedi, köpek)
Mikroorganizmalar
Staphylococcus aureus
Malassezia
Stres

*Kaynak (32)

Genel önlem olarak pamuklu, bedeni sıkmayan ve rahat giysiler tercih edilmeli ve aşırı sıcak, nemden kaçınılmalı, terleme azaltılmalıdır. Oda ısısı 18-22°C arasında tutulmalıdır. Banyoda sabun yerine nötral pH ve minimal yağsız aktiviteli temizleyiciler kullanılmalıdır. Elbiseler ve yatak çarşafaları yumuşak deterjanlarla (sabun tozu gibi) yıkanmalı, iyi durulanmalı, ağartıcı ve yumuşatıcı kullanılmamalıdır. Nemlendiriciler düzenli kullanılmalı, kullanılan ürünler boya, parfüm veya koruyucu içermemelidir.

Aeroalerjenlere karşı çevre kontrol önlemleri alınmalı ve bilinen besin alerjenlerinden sakınılmalıdır. Amerikan Pediatri Akademisi'nin yayınladığı raporda, infantlara ilk dört-altı ay yalnızca anne sütünün verilmesinin yaşamın ilk iki yılında riskli çocuklarda atopik dermatit insidansını azalttığı bildirilmiştir (79).

Çocuklarda da stres AD'de alevlenmelere neden olabilmekte, hastalığın kontrol altına alınmasını güçleştirebilmektedir. Verilecek psikolojik destek ve hastalık hakkında eğitim; tekrarlayan alevlenmeler nedeniyle çocukta ve ebeveynlerde oluşan kaygı ve özgüven eksikliğinin azaltılmasını sağlayabilir.

2.1.12.2. Atopik dermatitte uzun süreli tedavi ve algoritma

Atopik dermatitte temel tedavi en iyi koşullarda deri bakımının sağlanmasıdır. Bariyer fonksiyonu bozuk olan, kuru, aşırı duyarlı ve geçirgen olan deri hidrate edilmeli, düzenli olarak nemlendirici/emolyentler ile desteklenmelidir (32).

Antienflamatuvar tedavide topikal kortikosteroidler (TKS) ilk seçenek ilaçlardır. Akut alevlenmeler sırasında (aktif tedavi) kullanılabileceği gibi sık tekrarlayan alevlenmelerle giden dirençli vakalarda haftada 2-3 gün olacak şekilde idame tedavisi (proaktif) olarak da uygulanabilirler. Kullanılacak TKS'nin kuvveti (zayıf, orta, güçlü), şekli (losyon, krem, pomad) ve kullanma süresi egzemanın şiddetine, derinin kalınlığına, kullanılacak yüzey alanına, derinin emebilme kapasitesine göre seçilir. Proaktif tedavide zayıf etkili olanlar, akut alevlenmelerde orta ve güçlü etkili olan TKS'ler seçilir(32).

Topikal pimekrolimus ve takrolimus topikal kalsinörin inhibitörleridir (TKİ), ikinci seçenek antienflamatuvar ilaçlardır. Sadece immün hücrelere etkili olmaları,

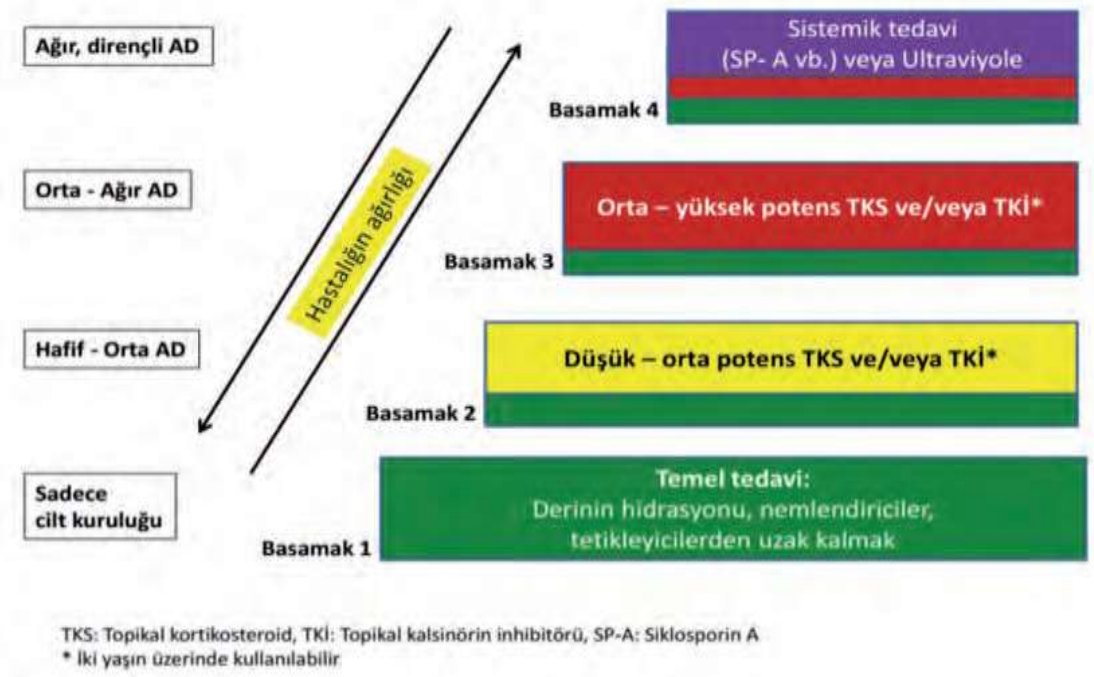
fibroblastları etkilememeleri ve deride atrofiye neden olmamaları avantaj sağlar. TKS'lerin yan etkilerinden dolayı tercih edilmediği durumlarda ve derinin ince olduğu yüz, göz kapakları, ağız çevresi, koltuk altı, genital bölge, kasık kıvrımlarında kullanılır. Bazen sürülen bölgede batma, yanma hissine neden olmalarıdır. TKİ'leri kullanılırken güneşten kaçınmak gerekir (32).

Yeni bir topikal antienflamatuvar olan crisaborole (%2) bir fosfodiesteraz 4 (PDE4) inhibitörüdür, hücresel enflamasyonu azaltır. Ayrıca Th2 kaynaklı sitokinleri de baskılar. Hafif ve orta ağırlıklı AD'li hastalarda topikal olarak kullanılmaktadır. İlk gün uygulama yerinde ağrı (yanma, batma hissi) sıklıkla olmakta ve semptomlar bir gün içinde geçmektedir (80).

Antipruritik tedavi olarak enflamasyonun TKS'lerle veya TKİ'lerle kontrol altına alınması AD tedavisinde etkilidir. Etkili olmadıkları durumlarda özellikle birinci kuşak sedatif etkili oral antihistaminikler gece kaşıntılarını önlemede kullanılmaktadır. Topikal doksepin bazı olgularda kısa sürede kaşıntıda azalma sağlasa da hastalığın kontrolü ve şiddetini azaltmada etkili değildir. Yan etki olarak sedasyon, lokal yanma, batma hissi ve allerjik kontakt dermatite neden olabilir. Topikal antihistaminikler deri duyarlanması ve fotoallerjik kontakt dermatit gelişim riski nedeniyle AD tedavisinde önerilmemektedir (3).

Atopik dermatit alevlenmelerinde sekonder S. aureusenfeksiyonu saptandığında veya viral enfeksiyonlarda kısa süreli sistemik antibiyotik veya antiviral ilaçlar kullanılır. Hem fiziksel bariyerin yetersiz olması hem de antimikrobiyal peptid üretiminin bozuk olması AD'li hastalarda deri enfeksiyonlarının daha sık görülmesine yol açmaktadır. Antimikrobiyal ajanlar sadece klinik olarak enfeksiyon bulgularının olduğu olgulara saklanmalıdır (4,81).

Alerjen spesifik immünoterapi özgül alerjen duyarlılığı saptanan olgularda denenebilir. Tedaviye yanıtız veya ciddi AD vakalarında fototerapi, sistemik immünosüpressifler, immünomodülatörler kullanılmakta ve yeni biyolojik ilaçlar denenmektedir. Ayrıca D vitamini, uzun zincirli esansiyel yağ asitleri (PUFA), oral prebiyotik ve probiyotikler destekleyici olarak kullanılmaktadır (Şekil 3) (16).



Şekil 3. Atopik dermatitte tedavi akış şeması* (Kaynak:82)

2.1.12.3. Sistemik tedavi yaklaşımları

Topikal tedavi ile hastalığın tam olarak kontrol altına alınmadığı orta ve şiddetli AD'si olan hastalarda sistemik tedavi gereksinimleri ortaya çıkabilir. AD tanısı ile takip edilen olguların yaklaşık %20'si ağır AD tanısı alır ve bu olguların %5'i de tüm tedavilere dirençlidir, bu hasta grubunda sistemik tedaviler verilebilir (83). Bu ilaçlar hastalığı kontrol altına alan endüşük dozlarda kullanılmalıdır ve idame de mümkün olan en düşük dozlarla yapılmalıdır.

2.1.12.3.1. İmmünosupresif tedaviler

Sistemik kortikosteroidler (SKS), siklosporin (SP-A), azatiyoprin (AZA), mikofenolat mofetil (MMF), metotreksat (MTX), IFN- γ ve alitretinoin tedaviye yanıtız AD tedavisinde en yaygın kullanılan ve etkinliği bilinen sistemik immünosupresif ilaçlardır (84).

a) Sistemik Kortikosteroidler: SKS'ler etkilerini hücre içi reseptörleriyle enflamatuvar yolda yer alan birçok gende translokasyona yol açarak gösterirler. Çok kısa sürede hızlı etkinlik sağlarlar. AD tedavisinde antienflamatuvar etkilerinden dolayı

kullanılırlar. Fakat, yüksek risk/fayda oranına sahiptirler. Bu nedenle idame tedavisinde kullanımı önerilmemektedir. Akut atak dönemlerinde kısa süreli tercih edilirler (83).

Ağır akut alevlenmeler için klasik seçenek metilprednizolon olabilir. Bir veya iki hafta boyunca en fazla 0,1-0,5 mg/kg/gün uygulanan SKS'ler bir ay içerisinde giderek azalan dozlar ile kesilebilir. Doz azaltımı yapılmaksızın SKS ile yapılan kısa süreli tedaviler hastalığın relaps/rebound oranlarında artışa yol açabilir (85).

b)Sistemik Antihistaminikler: Kaşıntının azaltılmasındaki etkilerikısıtlıdır. Şiddetlivakalarda eğer TKS ve nemlendiricilerle standart tedaviye yanıt vermeyen kaşıntı varsa endikedir. Şiddetli kaşıntı nedeniyle uyku bozukluğu olan hastalarda, hidrokizininve difenhidramin gibi sedatif antihistaminiklerin kısa süreli kullanımı hastanın yaşam kalitesini düzeltmeye yardımcı olur (69).

Oral antihistaminikler klasik dozlardakullanılmaktadır, ancak özellikle kaşıntı için 4 kata kadar dozyükseltilebilir(86).

c)Siklosporin A:SP-Aetkisini kalsinörinlerdeki fosfataz aktivitesini inhibisyonu vesonrasında T hücrelerinden proinflamatuvar sitokin salınımını baskılayarak gösterir. Fakat Avrupa'da SP-A çocuklarda ve erişkinlerde ağır AD'de birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır (16).

d)Mikofenolat mofetil: MMF pürin sentezinde anahtar rol oynayan inozin monofosfat dehidrogenaz enziminin selektif ve nonkompetetif inhibitörüdür. Selektif olarak B ve T hücrelerini etkiler ve enflamatuvar bozuklukları direkt tedavi eder. AD'de dirençli olgular için endikasyon dışı kullanılabilir(87).İki veya dahabüyük yaşta, şiddetli AD'li çocuk hastalarda MMF monoterapi olarak günde 2 kez kullanılır(4).

e)Azotiyopürin: AZA metabolizması sırasında oluşan aktif 6-tioguanin T ve B lenfositlerine özel afiniteye sahip olup DNave RNAsentezini ve onarım mekanizmalarını inhibe ederek immünsupresyona yol açar.AD tedavisinde şiddetli hastalarda SP-A tedavisi etkili değil veya kontrendike ise kullanımı önerilir (88).

f)Metotreksat: MTX folik asit antimetaboliti olarak etki gösteren antineoplastik birilaçtır, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA ve RNA sentezini engeller. T hücre fonksiyonlarını baskılar. AD gibi birçok endikasyon dışı kullanımı da

mevcuttur. MTX tedaviye dirençli AD'de sistemik ajan olarak önerilmektedir(32).MTX alan tüm AD'li hastalara folik asit desteği önerilmektedir (4).

g)Alitretinoin: Alitretinoin, antienflamatuvar ve antiproliferatif etkilere sahiptir. Bir çalışmada kronik el egzeması ve aynı zamanda altı AD hastasını içeren küçük bir vaka serisinde ilacın etkili olduğu gösterilmiştir (89).

h)Apremilast: Psöriazis tedavisi için Avrupa'da onay almış bir PDE-4 inhibitörüdür. Üç ve altı aylık tedavi sonrası hastaların yaşam kalitesi ile birlikte kaşıntı yakınmalarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir(90).

ı)İmmünoadsorpsiyon (İA):İA, yüksek serum total IgE düzeyi olan ağır AD'li hastalarda alternatif anti-IgE tedavisi olarak geliştirilmiştir. AD'de İA'nın potansiyel hedefi otoreaktif IgE'lerdir. Klinik kanıtlar, İA'nın yüksek serum total IgE seviyeleri olan ağır AD'li hastalar için etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir (91).

i)İnterferon-gama: IFN- γ doğal öldürücü hücre üretimini indükler ve makrofajların oksidasyonunu artırır. Şiddetli AD'de etkili görülmüştür ancak tedaviye cevap vermeyen ya da şiddetli AD'li hastalarda alternatif tedavi olarak düşünülmelidir (3).

2.1.12.3.2. İmmünomodulator tedaviler (Biyolojik ilaçlar)

a)İntravenöz İmmünoglobulin (İVİG):İVİG'ler immünomodulator ajanlardır. Ağır, tedaviye dirençli AD'li hastalarda İVİG uygulanmıştır. İVİG sadece çocuklarda şiddetli, tedaviye dirençli AD'de son tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (92).

b)Dupilumab: IL-4 reseptörünün ortak alfa alt birimine bağlanan ve böylece IL-4 ve IL-13 sinyal transdüksiyonunu inhibe eden insan monoklonal IgG4 antikorudur. AD'li hastaların semptom ve bulgularında hızlı ve belirgin bir iyileşmeye neden olmaktadır. Topikal tedaviler ile yeterince kontrol altına alınamayan orta-ağır AD'li erişkinlerin tedavisinde onay alan ilk ve tek biyolojik ajandır (93).

2.1.12.4. Atopik dermatit tedavisinde fototerapi

Nemlendirici, TKS veTKİuygulanmasına tedavide yeterli cevap alınamayan orta ve ağır AD'li hastalarda fototerapi ikinci basamak tedavi seçeneğidir ve oldukça etkindir (92).

Fototerapi ultraviyole (UV) ışınlarının tedavide kullanımına verilen bir isimdir. Ultraviyole B dalga boyları 280-320 nm aralığındadır ve tedavide iki şekilde uygulanır: Genişbant UVB (290-320 nm) ve darbant UVB (311-313 nm). Ultraviyole A ise sıklıkla topikal veya sistemik fotoduyarlandırıcı (en sık psöralen) kullanılarak uygulanır ve PUVA olarak adlandırılır. Ultraviyole (UV) A ve UVB'nin fotokarsinogenez etkisinin fazlalığı nedeniyle dar band UVB etkinlik ve güvenlik açısından günümüzde ilk planda tercih edilen tedavidir (87).

2.1.12.5. Ekstrakorporeal fotokemoterapi (Fotoferez)

Ekstrakorporeal fotokemoterapi(EKF), lökoferez ile fototerapiyi kombine eden immünomodülatör bir tedavidir. Psöralen ile etkileşime girmiş periferik kan mononükleer hücreleri UVA ile ışınlanır. Hematologlar tarafından uygulanan işlem özel bir cihaz yardımı ile vücudun dışında gerçekleştirilir. Diğer klasik tedavilerine yanıt vermeyen özellikle ağır AD için kullanılan bir tedavi yöntemidir (94).

2.1.12.6. Lökotrien reseptör antagonistleri

Lökotrienler (LT) lenfosit, bazofil, mast hücresi ve eozinofiller tarafından yapılan proenflamatuvar mediatörlerdir, araşidonik asitten 5-lipooksijenaz yolağı ile oluşurlar. AD'li hastaların derilerinde LTC4 düzeyinin, idrarlarında da LTC4 ve LTD4 metaboliti olan LTE4 miktarının artışının tespiti LT yolağının AD patogenezi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. İn-vitro ve in-vivo birçok çalışma LT'lerin AD patogenezinde önemli bir rolünün olduğunu göstermesine rağmen, montelukastın AD klinik bulgularını iyileştirmesi üzerine olumlu etkisi kısıtlıdır(32,95).

2.1.12.7. Alerjen immünoterapisi

Alerjen immünoterapisi (AİT), hastanın klinik olarak duyarlı olduğu alerjene karşı immünolojik olarak duyarsızlaştırması yöntemidir. Standart alerjen ekstraktları düşük dozlardan başlanarak aralıklarla artan dozlarda hastaya uygulanır. Alerjen ile karşılaşma sonrası ortaya çıkacak olan IgE aracılı alerjik semptomların immün tolerans oluşturularak önlenmesi, ilaç kullanımının azaltılması, yenigelişebilecek duyarlanma ve alerji hastalıklarının gidişatının değiştirilmesi amaçlanır. Günümüzde, AD ve diğer alerjik hastalıkların önlenmesi için AİT uygulaması önerilmemektedir (96).

2.1.12.8.Çamaşır suyu banyoları

Stafilokokkus aureus enfeksiyonu veya kolonizasyonu olan orta-ağır AD'li ve tekrarlayan enfeksiyonları olan hastaların tedavisi için antiseptik olarak sıklıkla çamaşır suyu (sodyum hipoklorit, NaOCl) içeren banyolar kullanılmaktadır. Çamaşır suyu banyosu olarak %0.005 konsantrasyonda sodyum hipoklorit (NaOCl) içeren banyolar güvenlidir. Uygulama, 150 litrelik küvete 125 mL (yarım kupa) %6'lık ev tipi çamaşır suyu karıştırıldıktan sonra hastanın suyun içine "batırılıp bekletilmesi" şeklinde yapılır.Yüz ve boyun küvetin içine sokulmadan yapılan 5-10 dakikalık banyo, haftada 2 kez tekrarlanır(3).

2.1.12.9.Antimikrobiyal tedavi ve antiseptikler

Antiseptikler AD'li hastalarda topikal antibiyotiklere alternatif tedavilerdir. Antiseptikler klorheksidin, oktenidin, kristal viyole %0.3'lük, dilüe edilmiş potasyum permanganat triklosandır. Antiseptikler ile bakteriyel direnç, hipersensitivite ve alerjik reaksiyon gelişimi antibiyotiklere göre daha nadirdir (97).

Atopik deride pürülan eksüda ve püstül varlığı, enflamasyon üzerinde sekonder bakteriyel enfeksiyon tanısını düşündürür. S.aerus'a bağlı süperenfeksiyon gelişirse birinci veya ikinci jenerasyon sefalosporinlerin yedi-on günlük tedavisi etkili olur. HSV enfeksiyonuna bağlihezama herpetikum ortaya çıkan hastalar sistemik asiklovir ile tedavi edilmelidir. Tekrarlayan herpetik enfeksiyonlar günlük profilaktik oral asiklovir ile kontrol altına alınabilir. Yüzeysel mantar enfeksiyonları topikal antifungal tedavi ile düzelir. S.aerusburun taşıyıcılığı olan olgularda mupirosin ya da fusidik asit kullanılabilir(27,78).

2.1.12.10.Islak pansuman (sargı) tedavisi

Islak pansuman derinin temizlenmesi, nemlendirilmesi, lezyonlar üzerine TKS uygulanması ve bu bölgelerin önce ıslak, ardından kuru gazlı bez ile kapatılmasıdır.Bazen, topikal tedavi verilmeden de uygulanabilir. Islak pansuman topikal ilacın deriye penetrasyonunu kolaylaştırır, derinin su kaybını önler, kaşıntıya karşı fiziksel bir bariyer oluşturur. Akut, sızıntılı ve eroziv lezyonlarda sızıntı geçene

kadar öncelikle ıslak pansuman uygulamaları önerilir. Hastanın tolere edebileceği kadar birkaç saat ile 24 saat arasında tutulabilir. Islak pansuman tedavisinde 7-14 günlük tedaviler güvenlidir. Islak pansuman orta ve ağır AD alevlenmelerinde kullanılması önerilen bir tedavi şeklidir (3,92).

2.1.12.11. Vitamin D

Antimikrobiyal peptitlerden human cathelicidin LL-37, human β -defensin 2 ve 3 seviyeleri AD'li hastalarda düşük bulunmuştur. Human cathelicidin LL-37 ekspresyonunun 1-25 dihidroksi vitamin D (D3) tarafından indüklendiğinin gözlemlenmesinden sonra, D vitamininin AD'deki rolü araştırılmıştır. AD hastalarında vitamin D replasmanının hastalık aktivite skoruna etkisi değişkendir. Oral D vitamini tavsiye etmek için yeterli kanıt yoktur; ancak vitamin D düzeyinde eksiklik bulunması durumunda replasmanı önerilir (98).

2.1.12.12. Probiyotik ve prebiyotikler

Probiyotikler mikrobiyotayı etkileyebilecek yeterli miktarda canlı mikroorganizma içerir. Barsak florasını değiştirerek antijen Emilimini azalttığı ve AD'de azalan Th1 immün yanıtını desteklediği düşünülmektedir. Çalışmalar arasındaki farklılıklardan dolayı yeterli kanıt düzeyine ulaşamamaktadır. Prenatal ve postnatal dönemlerde probiyotik kullanımı AD gelişimi önlemekte gibi gözükse de tedavide önerilmesi için yeterli kanıt yoktur (4,32).

2.1.13. Platelet Kaynaklı Mikropartikül ve Klinik Önemi

Plateletler, endotel hücreleri, lökositler ve eritrositler dahil birçok hücre plazma zarlarının küçük (0.1-1 μ m) parçalarını dolaşım içine dökerler. Mikropartiküller adı verilen bu mikron altı fragmanların önemli fizyolojik rolleri olduğuna dair kanıtlar artmaktadır (99).

Platelet kaynaklı mikropartiküller (PDMP), plateletlerin aktivasyonu sırasında yüzeylerinde gelişen endoplazmik retikulum kaynaklı ekzositotik tomurcuklanmadan oluşan veziküllerdir. İlk olarak platelet plazmasında trombin oluşumunu destekleyen bir aktivite olarak tanımlanmış ve "platelet tozu" olarak adlandırılmışlardır. Hem pro, hem

de antikoagülan aktiviteye sahiptirler ve boyutları 0.02 ila 0.1 µm arasında değişir (6).PDMP'ler, kan dolaşımındaki en bol mikropartiküller olup, dolaşımdaki mikropartiküllerin yaklaşık % 70-90'ını oluştururlar. Bu mikropartikül düzeylerinin romatoid artrit, akut koroner sendrom, diyabet ve kanser gibi birçok hastalıkta artmış olduğu gösterilmiştir (9,10,11,100).

Mikropartiküller yüzey antijenleri ile tanımlanırlar. Anti CD41 (veya anti CD42b) antikorları ile etiketlenmiş olanlar, platelet mikropartikülleri olarak adlandırılmıştır. CD41+ mikropartiküllerin ilk olarak aktive olmuşplateletlerden köken aldığı düşünüldü. Bazı çalışmalar sağlıklı bireylerde dolaşan CD41+ mikropartiküllerinin çoğunun doğrudan megakaryositlerden kaynaklandığını göstermektedir. CD41+ mikropartikülleryüksek PDMP seviyeleri ile karakterize çok sayıda hastalık durumunda sitoskeleton membran adezyon kaybıyla meydana gelen aktive plateletlerden oluşur. Daha güncel çalışmalar, PDMP'lerin hemostaz, tromboz, enflamasyon, malignite, enfeksiyon transferi, anjiyogenez ve immüniteye katılan biyoaktif moleküller için bir transport sistemi olarak işlev gördüğünü göstermiştir(99).PDMP'ler, aterosklerozun patogenezinde ve anjiyogenezin düzenlenmesinde de rol oynamıştır (101).

Platelet kaynaklı mikropartiküller, enflamatuvar mediyatörlere (IL 1, IL-7 ve IL-11), adezyon moleküllerine (α5 integrinler), monositlere ve diğer hücrelere bağlanarak bu hücrelerden kemokinler de dahil olmak üzere enflamatuvar maddelerin salınmasını tetiklerler (6).

Tamagawa-Mineoka ve arkadaşları yaptıkları çalışmada AD'li hastalarda erüpsiyon agrevasyonundan sonra kan plateletlerinin aktive olduğunu ve aktive plateletlerin AD patogenezinde rol oynayabileceğini düşündüklerini ifade etmişlerdir. PDMP'ler, platelet aktivasyonu ile anlamlı bir pozitif korelasyona sahiptir (6).

Aktive olmuş plateletlerden salınan mikropartiküller, alıcı hücrelere reseptör transfer ederekonları enfeksiyona duyarlı hale getiren vektörler gibi işlev görebilirler. Rozmyslowicz ve arkadaşları megakaryositlerden ve plateletlerden türetilen mikropartiküllerin, X4 HIV suşlarının girişi için gerekli olan kemokin koreseptörü CXCR4'ü, CXCR4 negatif hücrelerin yüzeyine aktarabildiğini, alıcı hücrelerinX4 HIV suşu tarafından enfeksiyona duyarlı hale geldiğini, platelet ve megakaryosit türevli

mikropartiküllerin HIV-1 enfeksiyonunun yayılmasında önemli rolleri olabileceğini göstermişlerdir (102,103).

Romatoid artrit, eklem sinoviyumu, immün hücreler ve dilate kan damarları ile enflame hale gelir. Daha önce yapılan çalışmalarda, plateletlerin romatoid artrit hastalarının eklemlerinde biriktiği ve hastaların sinovyal sıvılarında artan sayıda mikropartikül bulunduğu ileri sürülmüştür (104). Boilard ve arkadaşları, plateletlerin enflamatuvar artrit gelişiminde önemli rolleri olduğunu ve PDMP'lerin romatoid artritte enflamasyonu arttırdığını göstermişlerdir (10). Eklem boşluğunu döşeyen fibroblast benzeri hücrelerin mikropartikül salınımını tetiklediği görülmüştür. Laboratuvar bulguları ile desteklenen klinik çalışmalar, romatoid artrit hastalarının sinovyal sıvılarının PDMP içerdiğini, osteoartritli hastalarının sinovyal sıvılarının ise mikropartiküllerden yoksun olduğunu göstermiştir (101).

Plateletlerin hemostaz ve trombozdeki işlevlerine ek olarak enflamatuvar ve immün süreçlerde rolleri olduğu giderek daha fazla anlaşılmaktadır (6,7). AD'li hastalarda kaşıntı nedeniyle oluşan enflame cilt lezyonundakıllıkla ekskoriasyon ve bunu takip eden platelet agregasyonu oluşur, bu da normal bireyler ile karşılaştırıldığında AD'li hastalarda kan platetlerinin aktive olabileceği anlamına gelmektedir (6).

Plateletler AD, kontakt dermatit ve sedef hastalığı dahil olmak üzere iltihaplı deri hastalıklarının patogenezi ile yakından ilişkisi olan platelet lökosit komplekslerinin oluşturulması yoluyla endotelyumda lökositlerin yuvarlanması, lökositlerden kemokinler dahil enflamatuvar mediyatörlerin salınması, monositik apoptozun inhibe edilmesi, nötrofil fagositozunun uyarılması, iltihaplanmanın düzenlenmesi yoluyla lökositlerin toplanması, alerjik duyarlılığın ve kaşıntının tetiklenmesi gibi durumlarla bağlantılıdır (7).

Çok sayıda çalışma, PDMP'lerin anjiyogenez indüklemeye kapasitesine sahip olduğunu ve kanser metastazında rol oynadığını göstermiştir (101). Yapılan çalışmalarda PDMP'lerin insan göbek ven endotel hücrelerinin çoğalmasını, canlı kalmasını, göç etmesini ve tüp formasyonu oluşturmasını desteklediği, tümör büyümesi sırasında yeni kan damarlarının oluşumunu tetiklediği gösterilmiştir. Bu etkileri, fibroblast büyüme faktörü (FGF)-2, vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ve lipid faktörü ile

etkileşerek meydana getirirler. Platelet mikropartikülleri hem in vitro hem de in vivo olarak kan damarlarının tomurcuklanmasını indüklemektedirler. PDMP'lerin intramyokardiyal enjeksiyonu ile iskemi arka planında kalp kasında oluşan yeni kapiller damarların miktarının belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (99,105).

2.1.14. Endotelyal Mikropartikül ve Klinik Önemi

Mikropartiküller hücre aktivasyonu, zedelenmesi ve/veya apoptoza yanıt olarak plazma membranlarından dökülen veziküllerdir. Endotelyal mikropartiküllerin (EMP) sadece endotel disfonksiyonunda yeni ortaya çıkan bir belirteç olmadığı, aynı zamanda enflamasyon, vasküler yaralanma, anjiyogenez ve trombozda önemli biyolojik rolleri olduğu düşünülmektedir. İn vitro hücre kültürlerinde bir dizi sitokin ve apoptotik uyaran ile EMP salınımı meydana gelmektedir (13).

Endotelyal mikropartiküller; plazmada, vitröz sıvıda, idrarda ve aterosklerotik plak/iskemik doku gibi enflamatuvar lezyonlarda bulunur. Plazmada bulunan ve dolaşan bu EMP'ler 0.1-1 µm çapında membran kesecikleridir; sitozolik parçalar, sitoskeleton ve mitokondri içerebilirler (106,107). DNA, RNA, micro RNA gibi nükleer materyallere sahiptirler ve bu materyaller hedef hücreye transfer edilirler. Birçok çalışmada EMP'lerin biyolojik aktivitesinde nükleer materyallerin rollerinin olduğu gösterilmiştir (108).

Endotel hücrelerinin aktivasyon ve apoptoz sırasında, yüzeylerinde farklı antijen epitopu taşıyan EMP'ler salgıladığı görülmüştür. Yüzeylerinde CD31 antijeni taşıyan EMP'ler PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule 1) olarak tanımlanır. CD 31+ EMP'ler apoptotik endotel hücrelerinden salınırlar; aktivasyon göstergesi olan bu EMP'lerin adezyon ve migrasyon fonksiyonları da vardır (109).

Hem EMP'ler hem de PDMP'ler yüzeylerinde CD31 antijenini bulundurlar. Farklı antijen moleküllerinin varlığı, farklı fenotipleri ayırt etmede kullanılır(110).

EMP'lerin alt tipleri ve mekanizmaları, aktive olmuş endotel hücrelerini apoptotik endotel hücrelerinden ayırır. Aktive endotelyal hücrelerden salınan EMP'lerin yüzeylerinde daha yüksek seviyelerde CD54 (ICAM-1), CD62E (E-selektin) ve CD106 (VCAM-1) eksprese edilirken; apoptotik endotelyal hücrelerden salınan EMP'lerin

yüzeylerinde daha yüksek seviyelerde CD31 (PECAM-1), CD105 (endoglin) ve CD144 (VE-cadherin) eksprese edilir (111).

Combes ve arkadaşları, tümör nekroz faktörü α (TNF- α) tarafından uyarılmayı takiben in vitro insan umbilikal ven endotel hücrelerinden EMP salınımını gözlemlemişlerdir(112). Daha sonraki çalışmalarda hiperglisemi, bakteriyel lipopolisakkarit, trombin, C-reaktif protein, aktif oksijen grupları ve ürenin endotel hücrelerinden EMP salınımını indüklediği gösterilmiştir (9).

Yong ve arkadaşları, EMP'lerin salınımına bağlı apoptoz ve aktivasyon mekanizmalarının kardiyovasküler hastalığın erken ve kronik evrelerinde rol oynadığını tespit etmişler ancak artmış EMP salınımının hastalığın nedeni mi yoksa bir sonucu mu olduğunu netleştirememişlerdir (12).

Endotel mikropartiküllerinnitrik okside bağlı vazodilatasyonu azaltabildiği, ateroskleroza ve enflamasyonu arttırdığı, tromboz oluşumuna katkısının olduğu gösterilmiştir. Akut koroner sendrom, son organ hasarı ile birlikte şiddetli hipertansiyon, inme, diyabet, vaskülit ve trombotik trombositopenik purpura gibi endotel hasarı ve protrombotik durumlarla ilişkili birçok hastalıkta yükselmekte ve biyobelirteç olarak kabul görmektedirler. EMP salınımı, multipl skleroz ve lupus antikoagülanlı hastaların endotel disfonksiyonu ile de ilişkilendirilmiştir. Son yapılan çalışmalarda, endotel hücre apoptozisine yol açan düşük kayma stresinin (low shear stress) rolüne ve son dönem böbrek hastalığında EMP salınımı üzerine odaklanılmıştır (9,13,113).

Endotel hasarı, anormal pıhtılaşma ve bozulmuş fibrinoliz, tromboz oluşumunu indükleyebilir ve sonuçta iskemik inme oluşumuna neden olabilir. Bu patolojik süreçte gelişen endotel hücre apoptozu ve zedelenme sonrası endotel hücrelerinin onarımı EMP'lerin salınımına neden olur (114).

Arderiu ve arkadaşları doku faktörü bakımından zengin mikrovasküler EMP'lerin, anjiyogenezi indükleyebildiklerini ve doku iskemisi meydana geldiğinde kollateral damarların ve doku reperfüzyonunun oluşumunu teşvik edebildiklerini bulmuşlardır

(115). Endotel hücre göçü ve in vitro endotel proliferasyonunda da rolleri tespit edilmiştir (116).

Diabetes mellitus hastalarındaki hipergliseminin; CD31+/CD41a-, CD31+/CD42-, CD105+, CD106+ ve CD144+ EMPseviyelerini yükselttiği gösterilmiştir (117).

Artan çalışmalarla PDMP ve EMP'lerin işlevlerini daha iyi anlıyor ve belirli hastalık süreçlerinde spesifik rollerini tanımlamaya başlıyoruz. PDMP ve EMP'lerin farklı hastalıkları nasıl etkilediğini anlamak, terapötik manipülasyona uygun yeni hücresel yolların belirlenmesini sağlayacaktır. Ek olarak, PDMP'ler hastalıklar için tanısal biyobelirteç olabilmesi ve potansiyel olarak terapötiklerin etkinliği için bir vektör sistemi olarak kullanılabilirliği açısından umut vaat etmektedir. Bu potansiyellerden hangisinin gerçekleştirileceğini ve ne zaman gerçekleşeceğini tahmin etmek zordur, ancak bu alanda doğru yönde yapılan hasta bazlı çalışmalar klinik olarak önemi büyük gelişmelere ışık tutacaktır.

2.1.15. sP-selektin ve Klinik Önemi

sP-selektin (CD62P), trombositlerin a-granüllerinin ve endotel hücrelerinin Weibel-Palade cisimlerinin zarlarında bulunan bütünleyici bir zar glikoproteinidir ve selektinlerin en büyüğüdür. Aktivasyon üzerine plateletler membranlarında sP-selektini eksprese eder ve plazmaya salarlar. Aktive olmamış bir platelette yaklaşık 1000 ve aktive olmuş bir platelette 10.000 P-selektin molekülü vardır (7). Neredeyse her türlü lökositte eksprese edilen ana ligandı P-selektin glikoprotein-1 (PSGL-1) ile bağlanarak, polimorfonükleer hücrelerin, monositlerin/makrofajların ve lenfositlerin yapışmasını destekler (7,118).

Lökositlerin infiltrasyonu enflamasyonun bir göstergesidir. Selectinler bağışıklık hücrelerinin iltihaplı dokuya dağılımı için lökositlerin vasküler endotele bağlanması ve yuvarlanmasına katkıda bulunan ilk adezyon aşamasını meydana getirirler. Lökosit ekstravazasyonu konak defansı için gereklidir ve selektinler ile uygun karbonhidrat ligandlarının etkileşimine göre başlatılır. Lökosit ekstravazasyonunda rol alan adezyon moleküllerinden birisi de plateletlerden salınan sP-selektindir (6,8).

Diğer organlarda olduğu gibi, lökosit adezyon molekülleri ve onların ligandları, hem lökosit göçünü yönlendirerek hem de antijen sunumu üzerindeki etkileriyle kutanöz enflamatuvar olaylarda da önemli rol oynarlar.

PlateletsP-selektini, monositler, nötrofiller, lenfositler, eozinofiller ve bazofiller dahil olmak üzere lökositler üzerindeki PSGL-1'in ana ligandına bağlanır, bu da platelet-lökosit komplekslerinin oluşumunu ve lökosit yuvarlanmasını destekler (119).Bu fenomen lökositlerin subendotelyal dokuya transmigrasyonunu sağlar ve plateletsP-selektinini iltihaplı dokuya lökosit infiltrasyonu için önemli kılar.

sP-selektin ekspresyonunun eksikliği kontakt hipersensitivite yanıtlarının azalmasına yol açar. Bunun cilde lökosit ekstrasvazyonunun inhibisyonuyla veya girişim nedeniyle lenf nodlarındaki immun aktivasyonun başlangıcıyla bağlı olup olmadığı henüz belirsiz kalmaktadır.Ludwig ve arkadaşları önceki verilerden yola çıkarak yaptıkları çalışmada, P-selektin eksikliği olan farelerde 2,4-dinitrofluorobenzen ile indüklenen bir kontakt aşırı duyarlılık yanıtının önemli derecede azaldığını tespit etmişlerdir (14).

Tamaga-Mineoka, Pitchford ve arkadaşları,yaptıkları farklı çalışmalarda plateletlerdeki sP-selektin ekspresyonunun azalmasının veya bloke edilmesinin enflame lezyonlara lökosit alımını önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir (120,121).

Platelet aktivasyon işareti olan çözünür sP-selektin düzeyi, psöriaziste enflamasyonu göstermede bir biyobelirteçtir (122).

Psöriazis veya AD gibi hastalıkları olan hastalardan gelen iltihaplı cilt biyopsilerinde, P ve E-selektin, VCAM-1 ve ICAM- 1'in endotelyal hücre ekspresyonu artmıştır. Kutanöz enflamasyon yaygın olduğunda (ör. eritrodermi), bu moleküllerin çözünebilir formları serumda saptanabilir (15).

Plateletlerin fare derisinde lökosit yuvarlanmasını arttırdığı bildirilmiştir ve plateletler üzerindeki P-selektin ekspresyonu, hastalığın şiddetine paralel olarak psöriatik hastaların kanında artmaktadır (123).Bu sonuçlar da, platelet sP-selektinin iltihaplı deriye lökosit alımı için gerekli olduğunu düşüncesini desteklemektedir. Bazı enflamatuvar durumlarda da plateletler üzerinde membran P-selektin ekspresyonu

yüksek bulunmuşturfakat sP-selektin, P-selektin yüzey ekspresyonuna kıyasla başlangıç platelet aktivasyonu için daha duyarlı bir işaret olarak görünmektedir(120,123). Bu nedenle, sP-selektin, AD dahil çeşitli bozukluklarda platelet aktivasyonunun duyarlı ve yararlı bir göstergesidir (6).

ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) ile sP-selektin ölçümü de, özellikle dondurulmuş örnekler kullanılabildiğinden, flowsitometri ile membran P-selektininin saptanmasından daha uygundur (6).

2.1.16. D Vitamini ve Atopik Dermatit İlişkisi

D vitaminin kalsiyum metabolizması dışındaki rolleri üzerine yapılan çalışmalarda antiproliferatif, prodiferansiyatif, proapoptotik ve immünomodülatör fonksiyonlar gibi etkileri de anlaşılmış ve bu hormon farklı yönleri ile yeniden ele alınmıştır (124).

Deride normal keratinosit gelişimi ve işlevindeD vitaminininrolü büyüktür. Sağlam bir epidermal bariyer oluşumu, keratinosit proliferasyonu ve diferensiasyonunda görevlidir (125).

Deri üzerindeki etkileri ile ilgili güncel olarak yayımlanan bir çok yayında D vitaminin lenfosit ve antijen sunan hücreler aracılığıyla immün sistemde önemli görevler aldığı belirtilmektedir (126). Birçokfarklı doku ve hücrede D vitamini reseptörlerinin (VDRs)bulunması D vitamininin immün sistem düzenlemesinde anahtar rol oynadığını göstermektedir. VDRs'nin immün sistemi oluşturan T hücreleri, B hücreleri, nötrofiller, makrofajlar ve dentritik hücrelerde var olduğu gösterilmiştir (127). Başka bir çalışmada ise D vitamininin hem doğal hem de kazanılmış bağışıklıktaönemli rolü olduğu görülmüştür (128).

D vitamini doğal bağışıklık üzerine etkilerini deride bulunan ve TLR'ler, özellikle de TLR2 ve TLR3 tarafından aktive edilen bir antimikrobiyal peptid olan katelisidin üretimini uyararak gösterir. Kazanılmış bağışıklık sistemi üzerine olan etkilerini ise dentritik hücreler, makrofajlar ve diğer antijen sunan hücrelerdeki hedef hücrelere bağlanarak gösterir (129).

D vitamini ayrıca dentritik hücre migrasyonu ve IL-12 ve IL-23 sitokin üretimini inhibe eder, IL-12 üretiminin baskılaması T helper-1 hücrelerinin üretiminin azalmasına, alerji ilişkili T helper-2 hücrelerinin artışına yol açar. Sonrasında IL-4, IL-5 ve IL-10 üretimi artar. Farklı bazı çalışmalarda bu bulguların aksine D vitamininin CD4+ T hücrelerinin düzenleyici T hücrelerine dönüşümünü tetikleyerek proalerjik mekanizmalarda anahtar rol aldığı gösterilmiştir (130).

Atopik dermatit patogenezinde immünolojik disfonksiyon ve epidermal bariyerde bozulma yer alır. Özellikle stratum korneumda antimikrobiyal bariyer ve geçirgenlik fonksiyonunda kayıp vardır. Derideki antimikrobiyal peptitlerin en önemlilerinden olan katelisidinin ekspresyonunda D vitamininin etkisine yönelik yapılan birçok çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda katelisidin ve antimikrobiyal peptidler olan beta-2 defensinlerin D vitamini reseptörleri taşıdığı ve 1,25 (OH) 2 D vitamininin antimikrobiyal gen ekspresyonunu sağladığı gösterilmiştir. D vitamininin immün sistem ve enfeksiyonlar ile ilişkisi pek çok çalışmada gösterilmiştir. Atopik zeminden gelişen hastalıklar, özellikle deAD ve astım bu çalışmalarda ön planda yer almaktadır (126,131).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim ve Planlama Kurulunun 15.12.2018 tarih, 21 nolu kararı ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 06.02.2019 tarih,2019/117 nolu onayı alınarak çalışma başlatıldı (Ek 2). Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Çocuk Alerji ve İmmunoloji Polikliniği'ne Mart 2019 ve Eylül 2019 tarihleri arasında başvuran hastalardan seçilerek gerçekleştirildi.

Tüm olguların ebeveynlerine çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgi verilerek katılmak isteyip, istemedikleri soruldu ve katılan çocukların yasal velilerinden bilgilendirilmiş sözlü ve yazılı onay alındı (Ek 3).

3.1. Grupların Tanımlanması ve Değerlendirilmesi

Hasta grubuna Çocuk Alerji ve İmmunoloji Polikliniği'ne başvuran 4 ay-24 ay yaş aralığında Hanifin Rajka kriterlerine göre AD tanısı alan 20 kız, 34 erkek olmak üzere toplam 54 çocuk alındı. Kontrol grubuna ise Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine rutin kontrol amaçlı başvuran 4ay- 24 ay yaş aralığında olan 11 kız, 18 erkek olmak üzere toplam 29 sağlıklı çocuk alındı.

Hasta ebeveyninden detaylı öykü alındı,çocukların yaş, cinsiyet, kronik hastalıkları sorgulanarak çalışmaya alınan 83 çocuğun fizik muayeneleri yapıp; aktif şikayeti olup olmadığı öğrenildi.

Her iki grup için dahil etme kriterleri belirlendi:

- Yasal sorumlusunun onayı olan,
- 4 ay – 24 ay yaş aralığında olan,
- Son 10 gün içinde ilaç alma öyküsü olmayan,
- Sistemik muayeneleri normal ve bilinen bir hastalığı olmayan sağlıklı kontroller

çalışmaya dahil edildi.

Atopik dermatitli hastalarda hastalığın klinik şiddeti SCORAD indeksi ile belirlendi ve her iki gruptan eş zamanlı olarak PDMP, EMP ve serum P-Selektin düzeylerini ölçmek üzere ayrı ayrı örnekler alındı. Hasta dosyalarından serum total IgE düzeyi, hemogram, periferik kan eozinofil sayısı, laktat dehidrogenaz düzeyi (LDH), c reaktif protein(CRP) düzeyi, serum 25(OH) vitamin D düzeyi ve deri prik testleri (DPT)'ne ait sonuçlar elde edildi.

Deri prik testleri ev tozu, küf ve gıda alerjen ekstereleri ile yapıldı. Herhangi bir aeroalerjen veya gıdaya karşı pozitiflik DPT pozitifliği olarak kabul edildi.

SCORAD indeksine göre hastalık aktivitesi belirlemede A, B, C ölçütleri kullanıldı. A kategorisinde, hastaların enflamatuvar lezyonlarının dağılım alanı dokuzlar kuralı ile hesaplandı; 1 ile 100 arasında puanlandı. B kategorisinde, 0-3 arası değer verilen bir skala üzerinde (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli) eritem, ödem/papül oluşumu, sızıntı/kabuklanma, derinin soyulması, likenifikasyon, kuruluk olmak üzere toplam altı özelliğin ortalama şiddet dereceleri değerlendirildi; 0-18 arası puanlandı. C kategorisinde nesnel bulgular olan; son üç gece ya da gündüz boyunca kaşıntının şiddeti, uykusuzluk ve derinin genel durumu yaşamınızı nasıl etkiliyor" sorularına verilen her bir cevap 1-10 arasında (toplam 1-20) puanlandı. Nesnel bulguların değerlendirilmesi hasta ebeveyninden alınan cevaplara göre yapıldı. Elde edilen verilerle $A/5+7B/2+C$ formülü kullanılarak her bir hastanın SCORAD indeksi hesaplandı. İlk iki parametre fizik muayene ile klinisyen tarafından değerlendirildi; üçüncü parametre ebeveyninden alınan subjektif cevaplar ile oluşturuldu. SCORAD değerlendirmesine göre (iki yaş altında maksimum 102 puan); skoru 0-24 arasında olanlar hafif, skoru 25-50 arasında olanlar orta, 51-102 arasında olanlar ise ağır olarak sınıflandırıldı.

3.2. Çalışma Numunelerinin Toplanması ve Değerlendirilmesi

3.2.1. Flowsitometrik Yöntemle Mikropartikül Düzey Tayini

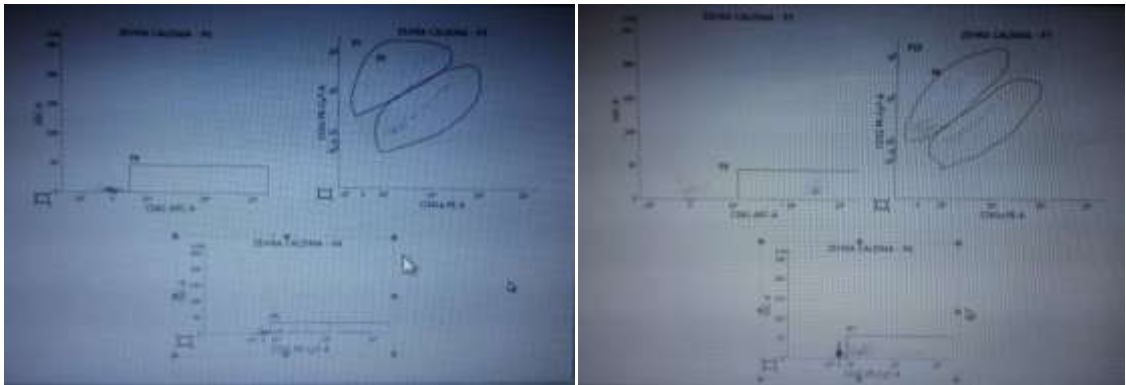
Örnek toplama sırasında 1 cc kan örneği EDTA (Etilendiamin tetraasetik asit) içeren hemogram tüpüne alındı. EDTA içeren hemogram tüpü sırasıyla 1500 g'de 15 dk, 16000 g'de 2 dakika santrifüj edilip her defasında süpernatant kısmı alındı ve elde

edilen plateletten fakir plazma [platelet free plazma (PFP)] ependorf tüplerine alınarak üstlerine hastaların ad-soyadları yazılıp Merkez Laboratuvarı'nda -80°C de dondurularak saklandı.

Çalışma günü -80°C'deki donmuş hasta ve sağlıklı bireylerin PFP örneği benmari usulü ile 37°C'de eritildi. Numuneler 16000 g de 30 dk oda ısısında santrifüj edilip süpernatant kısmı atıldıktan sonra elde edilen PFP 100 µl ayrılarak bir başka tüpe alındı. 100 µl cell wash eklenmiş BD (Becton Dickinson) marka counter boncuk içeren trucount tüplere 50 µl PFP konuldu. Üzerine 5µl 0.7-0.9 µm (Spherotech,USA) boyutunda olup FSS ve SSC grafiğinde <1 µm popülasyon belirlenecek boncuklar eklendi. Hazır boyalı CD31- PECy7'den 5µl, CD 41a-PE'den 20µl ve CD61-APC'den 5µl (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) ve 350 µl cell-wash eklendikten sonra nazikçe vortekslenip alüminyum folyo ile kaplanıp, karanlık ve oda sıcaklığında, 20 dakika inkübasyona bırakıldı. Tüpler tekrar vortekslenip çalışmaya hazır hale getirildi.

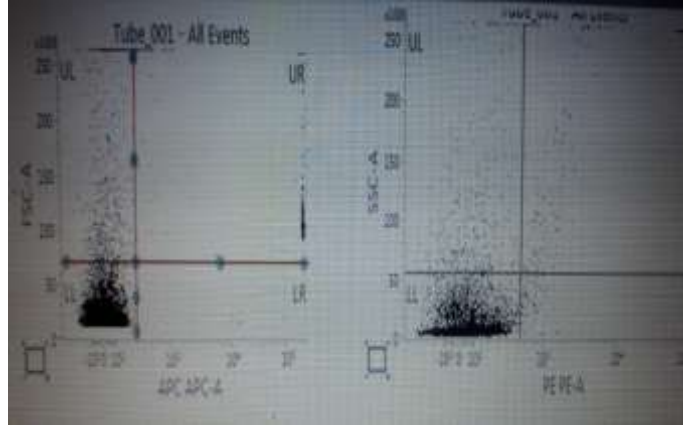
Flow sitometri cihazında FSS ve SSC grafiğinde <1 µm popülasyon belirlenip, PMP; (CD 31PECy7+, CD 41a-PE+ veya CD61-APC+) ve EMP(CD 31PECy7+, CD 41a-PE-) yüzey ekspresyon oranları yüzde cinsinden ve mutlak sayı olarak belirlendi (Şekil 4).

Negatif kontrol değerlendirmesi için izotipik kontroller kullanıldı. Analiz FACS Lyric (Becton Dickinson, USA) akım sitometri cihazının FACSuite™ Clinical programı kullanılarak yapıldı.



a) Sağ üstte yukarıdaki çizimde CD31+/CD41a-EMP, alttaki çizimde CD31+/CD41a+ PDMP'ler görülmektedir.

b) Sol üstte CD31+/CD61+'liği belirgin PDMP'ler görülmektedir.



c) Negatif kontrolü gösteren flowsitometrik görüntü

Şekil 4. Dolaşımdaki mikropartiküllerin flowsitometrik analizi.

3.2.2. ELİSA Yöntemi ile sP-selektin Düzey Tayini

Örnek toplama sırasında 1 cc kan örneği serum seperatör içeren biyokimya tüpüne alındı. hasta ve sağlıklı bireylerden alınan numuneler soğutmalı santrifüj cihazında 2500 g'de 4 °C'de 20 dk santrifüj edildi, geri kazanılan serum süpernatantları ölçüm yapmak üzere ependorf tüplerine alındı, üstlerine hastaların ad-soyadları yazılarak Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda -80°C de dondurularak saklandı.

Çalışma günü ELISA yöntemi ile sP-selectin düzey tayini yapılırken her bir hasta ve sağlıklı birey için birer ependorf serum örneği oda ısısında çözündürüldü, kit içinden çıkan kılavuza göre serum örnekleri hazırlandı. Serumda sP-selectin düzeyi Elabscience® marka Human sSELP (Soluble P-selectin) ELISA Kiti (Katalog no: E-EL-H5536, USA) kullanılarak 450 nm dansitede Mindray MW-12A ELİSA cihazında ölçüldü.

3.3. Laboratuvar Tetkikleri ve Değerlendirilmesi

Tam kan sayımı ölçümü Merkez Biyokimya Laboratuvarında laser (empedans yöntemi ile doğrulama) yöntemiyle, Sysmex XN 9000 cihazı ile yapıldı. Tam kan sayımındaki eozinofil sayısı (400 / mm³ ve üzeri eozinofili olarak kabul edildi), MPV (ortalama platelet volümü), PCT (plateletkrit) sonuçları değerlendirmeye alındı.

Serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda, Cobas 8000 C702 cihazı ile ölçüldü. 300 U/L ve üzeri yüksek olarak kabul edildi.

Serum C reaktif protein (CRP) düzeyi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda, Cobas 8000 C702 cihazı ile ölçüldü. 5 mg/L ve üzeri yüksek olarak kabul edildi.

Serum Total IgE düzeyi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda, Cobas 8000 E 602 cihazı ile Kemüliminesans İmmünometrik yöntemle ölçüldü. 30 IU/mL ve üzeri yüksek olarak kabul edildi.

Serum örneklerinde 25(OH)vitamin D düzeyi tayini Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (High Pressure Liquid Chromatography, HPLC) yöntemi, AB-Sciex 4500 Qtrap cihazı ve LC-MS/MS metodu ile çalışıldı, 30 ug/L ve altı düşük kabul edildi.

3.4. İstatistiksel Yöntem

Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (çeyrekliklerarası genişlik) olarak tablo halinde verildi.

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlendi.

Sayısal değişkenlerin normallik testi Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi.

Atopik ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmalarda, sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterdiği durumlarda Independent Samples t test, normal dağılım göstermediği durumlarda ise Mann Whitney U testi kullanıldı.

Gruplara göre kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında Pearson Chi-Square veya Fisher's Exact Test kullanıldı.

Gruplar arasında yaş değişkeni benzer dağılım göstermediği için, R yazılım paketlerinden "sm.ancova" ile EO%, EO#, Serum Ig E, CD31+/CD61+, CD31+/CD41a+ ve CD31+/CD41a- değişken karşılaştırmalarında non-parametrik ancova modeli kullanılarak yaş kontrol altına alındı (132). Parametrik test kullanılan WBC karşılaştırmasında ise parametrik yöntem olan ANCOV modeli kullanıldı.

Atopik gruptaki bireylerde, yaşı, SCORAD indeksi, P-selektin, CD31+/CD41a+, EO%, EO#, 25 OH Vit D ve Serum IgE değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde, verilerin normal dağılım gösterdiği durumlarda Pearson Korelasyon katsayısı, normal dağılım göstermediği durumlarda ise Spearman Rho Korelasyon katsayısı kullanıldı.

İstatistiksel analizler, Jamovi (Version 1.0.7) ve JASP (version 0.11.1) programları ile yapılmış olup ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 (p-value) olarak dikkate alındı.



4. BULGULAR

4.1. Genel Özellikler

Atopik dermatitli hastalar ile kontrol grubundaki çocukların bazı demografik özellikleri ile birlikte laboratuvar parametreleri karşılaştırılmıştır. Buna göre kontrol grubundaki çocukların yaş ortalamaları, hasta grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,001$). Diğer yandan gruplara göre cinsiyet dağılımları homojen dağılıyordu ($p=0,999$) (Tablo 11).

Tablo 11. Atopik dermatitli hastalar ile kontrol grubundaki çocukların bazı demografik özellikleri ile birlikte laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup		p	ANCOVA (Covariate Yaş)
	Kontrol (n=29)	Hasta (n=54)		p
Yaş	15,2 ± 6,6	8,3 ± 4,5	<0,001 ^Σ	-
Cinsiyet (%)				
Erkek	18 (62,1)	34 (63,0)	0,999 ^Ω	-
Kız	11 (37,9)	20 (37,0)		
WBC	9295,9 ± 2341,8	10694,6 ± 2785,6	0,018 ^Σ	0,920
HB	11,7 ± 1,1	11,7 ± 0,8	0,740 ^Σ	-
EO%	2,1 [1,4- 3,3]	4,2 [2,8- 6,9]	<0,001 ^B	0,790
EO#	0,2 [0,1- 0,3]	0,4 [0,3- 0,7]	<0,001 ^B	0,999
PLT	361827,6 ± 114541,3	394277,8 ± 113420,0	0,222 ^Σ	-
MPV	9,2 ± 0,8	9,3 ± 0,7	0,661 ^Σ	-
PCT	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,187 ^Σ	-
LDH	306,0 ± 49,7	314,6 ± 58,6	0,482 ^Σ	-
CRP	0,3 [0,2- 0,5]	0,3 [0,2- 0,9]	0,160 ^B	-
Serum IgE	9,3 [4,8- 21,6]	18,8 [6,7- 56,6]	0,023 ^B	0,892
25 OH Vit D	29,8 ± 9,4	30,8 ± 11,7	0,671 ^Σ	-
Mikropartikül (counts/μl)				
CD31+/CD61+	20,0 [10,0- 40,0]	120,0 [50,0- 260,0]	<0,001 ^B	0,256
CD31 +/CD 41a+	200,0 [150,0- 350,0]	1220,0 [300,0- 1500,0]	<0,001 ^B	0,059
CD31+/CD41a-	20,0 [10,0- 110,0]	150,0 [50,0- 440,0]	<0,001 ^B	0,063
sP-selektin	7,2 [3,0- 24,3]	3,5 [1,9- 19,7]	0,181 ^B	-
Deri Prick Testi (%)				
Yok	29 (100,0)	31 (57,4)	<0,001 ^Ω	-
Var	0 (0,0)	23 (42,6)		
SCORAD İndeks	NaN	58,6 ± 17,8	NA	-

Σ: Independent samples t test kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler Ortalama ± SS şeklinde verildi.

B: Mann Whitney U test kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler median [IQR] olarak verildi.

Ω: Peaeson Ki-Kare veya Fisher Exact test kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı (%) şeklinde verildi.

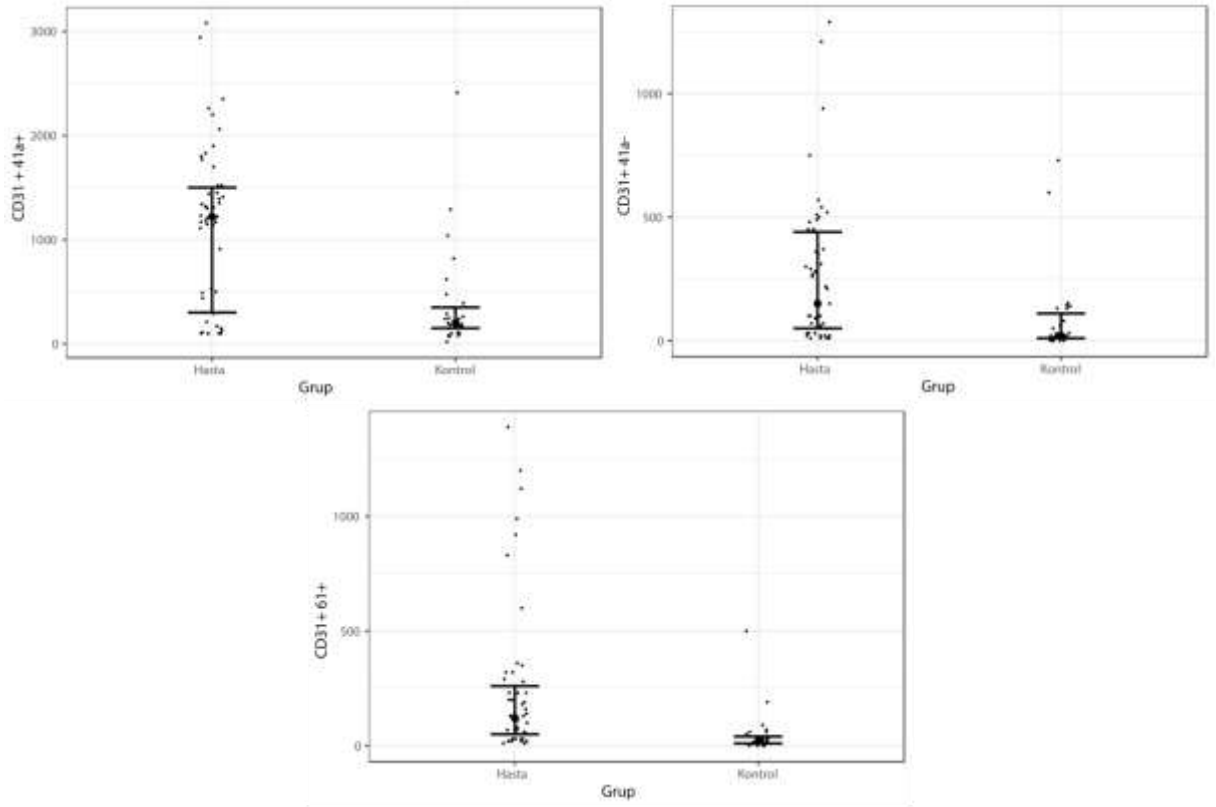
SS: Standart Sapma, IQR: Interquartile Range (çeyreklikler arası genişlik),

Yaş gruplar arasında homojen dağılım göstermediği için, anlamlı çıkan karşılaştırmalarda ANCOVA modelleri ile kontrol altına alındı. Kalın olarak belirtilen p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0,05$).

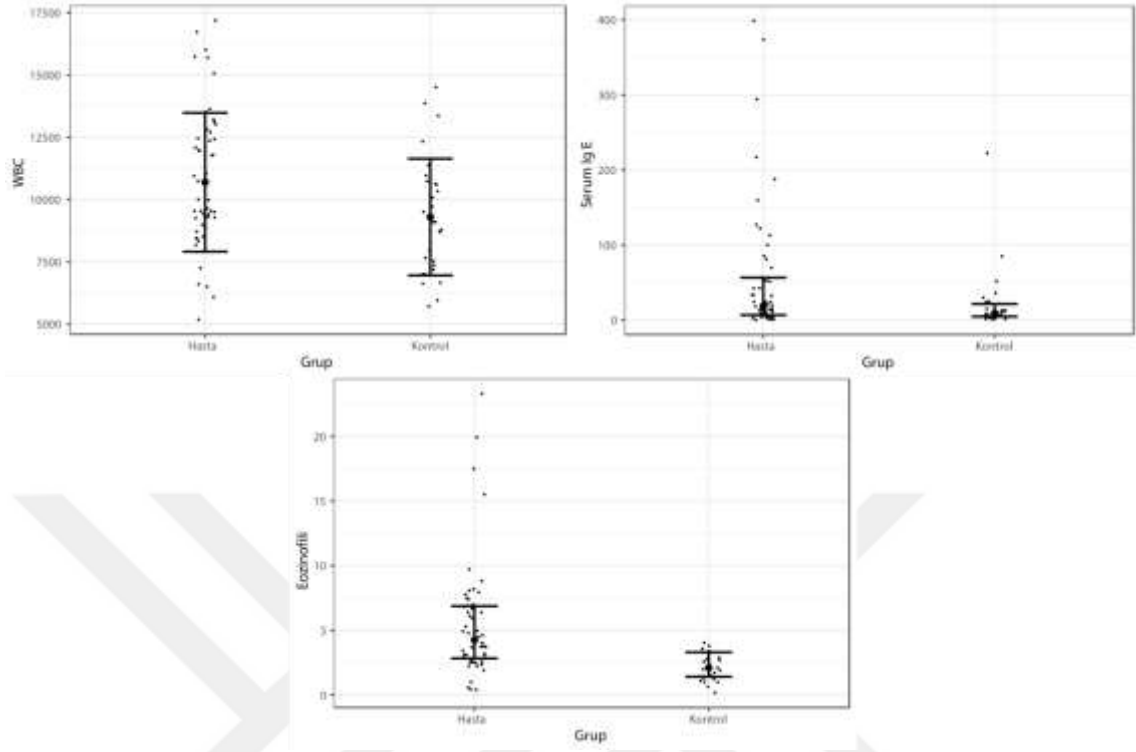
(WBC: Beyaz kan hücresi, HB: Hemoglobin, EO%: Eozinofil yüzdesi, EO#: Eozinofil mutlak sayısı, PLT: Platelet, MPV: Ortalama platelet hacmi, PCT: Platelekrit, LDH: Laktat Dehidrogenaz, CRP: C reaktif protein, Serum Ig E: Serum Immunglobulin E, 25 OH Vit D: D vitamini, CD31+/CD61+: PDMP/MMP, CD31+/CD 41a+: PDMP, CD31+/CD41a-: EMP)

Gruplara göre laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde, hasta grubundaki çocukların WBC düzey ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülürken ($p=0,018$), bu farklılığa yaşın sebep olmadığı tespit edildi ($p=0,920$). Hasta grubundaki çocukların eozinofili, serum IgE, CD31+/CD41a+, CD31+/CD61+ ve CD31+/CD41a- mikropartikül düzey ortancaları, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 11) ve bu farklılığa yaşın sebep olmadığı saptandı ($p>0,05$) (Tablo 11) (Şekil 5-6).

Diğer yandan AD'li hasta çocuklarda deri prick testi pozitiflik oranı sağlıklı gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). Diğer karşılaştırmalar incelendiğinde, gruplara göre sP-selektin, HB, PLT, MPV, PCT, LDH, CRP ve D vitamini düzeyleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).



Şekil 5. Atopik dermatitli hasta ve kontrol gruplarında mikropartikül düzeyleri dağılımı



Şekil 6. Atopik dermatitli hasta ve kontrol gruplarında WBC, serum IgE ve eozinofil düzeyleri dağılımı

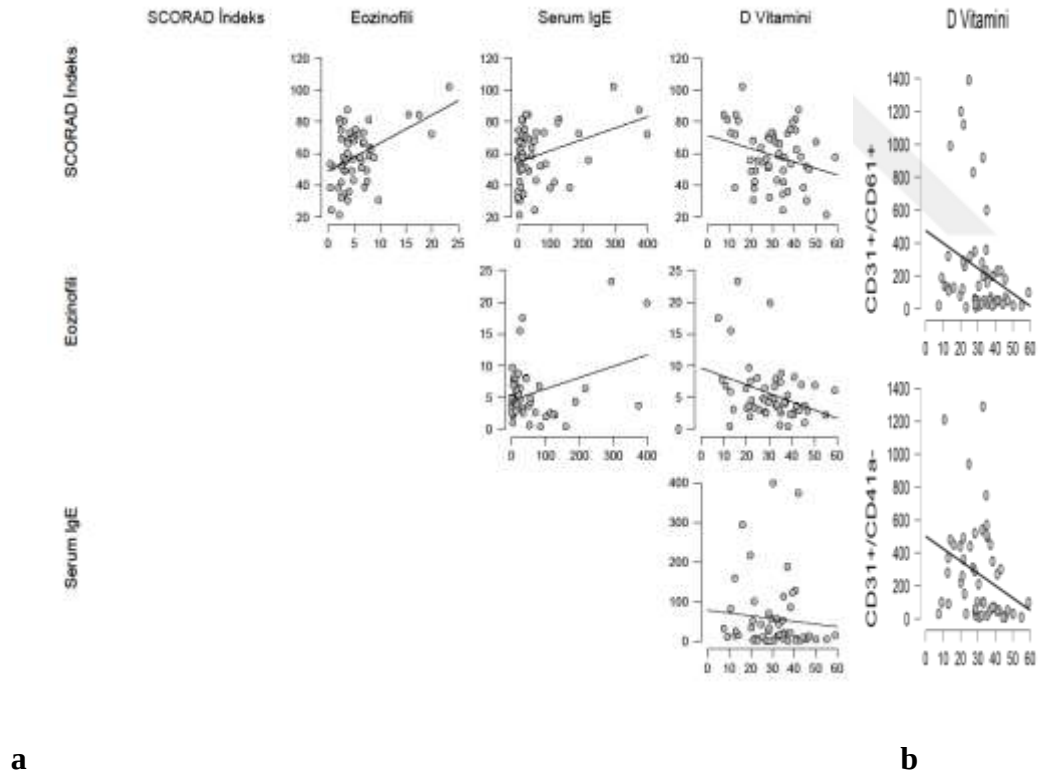
Atopik dermatit tanısı konulmuş çocukların SCORAD indeksleri ile CD31+/CD41a+, CD31+/CD61+ ve CD31+/CD41a- mikropartikülleri, sP-selektin, EO%, EO#, D vitamini ve serum IgE düzeyleri karşılaştırıldı. Eozinofili, D vitamini ve serum IgE düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı, doğrusal ve zayıf bir ilişki olduğu ($p=0,019$, $p=0,025$, $p=0,044$ ve $p=0,017$); AD'li hastaların SCORAD indeksi arttıkça, eozinofil ve serum IgE düzeylerinin de arttığı, D vitamini düzeylerinin ise azaldığı görüldü (Şekil 7a). SCORAD indeksi ile sP-selektin ve mikropartiküller arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı tespit edildi ($p=0,143$, $p=0,529$, $p=0,366$, $p=0,806$) (Tablo 12).

Tablo 12. Atopik dermatitli hastalarda SCORAD indeksi ile mikropartiküller, sP-selektin, EO%, EO#, D vitamini ve serum Ig E düzeylerinin karşılaştırılması

			r	p-value
SCORAD İndeks	-	sP-selektin	0,204	0,143**
SCORAD İndeks	-	CD31+/CD41a+	-0,088	0,529**
SCORAD İndeks	-	CD31+/CD61+	-0,127	0,366**
SCORAD İndeks	-	CD31+/CD41a-	-0,035	0,806**
SCORAD İndeks	-	EO%	0,318	0,019**
SCORAD İndeks	-	EO#	0,305	0,025**
SCORAD İndeks	-	25 OH Vit D	-0,275	0,044*
SCORAD İndeks	-	Serum IgE	0,324	0,017*

*: Pearson Korelasyon katsayısı kullanıldı.

**: Spearman Rho Korelasyon Katsayısı kullanıldı. Kalın olarak belirtilen p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0,05$).



Şekil 7a. SCORAD indeksi, eozinofili, serum IgE ve D vitamini düzeyleri arasındaki korelasyon grafikleri. **7b:** CD31+/CD61+ ve CD31+/CD41a-mikropartikülleri ve D vitamini düzeyleri arasındaki korelasyon grafikleri.

Atopik dermatitli hastalar SCORAD indeksine göre orta ve ağır olarak gruplandırılıp eozinofil, serum IgE, D vitamini, sP-selektin ve mikropartikül düzeyleri ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. SCORAD'a göre orta ve ağır atopik dermatiti olan hasta gruplarının EO%, EO#, serum IgE, D vitamini, mikropartikül ve sP-selektin düzeylerinin karşılaştırılması

	SCORAD İndeksi		p-value
	Orta (n=14)	Ağır (n=38)	
EO%	3,5 [2,4- 5,4]	4,7 [3,1- 6,9]	0,137 ^B
EO#	0,4 [0,3- 0,5]	0,6 [0,3- 0,7]	0,229 ^B
Serum IgE	36,1 ± 48,3	65,2 ± 100,3	0,158 ^Σ
25 OH Vit D	31,4 ± 11,2	30,5 ± 12,1	0,791 ^Σ
CD31+/CD41a+	1230,0 [295,0- 1835,0]	1215,0 [335,0- 1432,5]	0,790 ^B
CD31+/CD61+	160,0 [50,0- 325,0]	105,0 [50,0- 222,5]	0,395 ^B
CD31+/CD41a-	280,0 [20,0- 495,0]	100,0 [50,0- 365,0]	0,692 ^B
sP-selektin	2,4 [2,0- 3,5]	4,9 [1,9- 21,7]	0,369 ^B

Σ: Independent samples t test kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler Ortalama ± SS şeklinde verildi.

B: Mann Whitney U test kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler median [IQR] olarak verildi.

SS: Standart Sapma, IQR: Interquartile Range (çeyreklikler arası genişlik)

Atopik dermatitli hastaların CD31+/CD41a- ve CD31+/CD61+ mikropartikül düzeyleri ile D vitamini düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf ve ters yönlü ilişki olduğu görülürken ($p=0,005$ ve $p=0,021$) (Şekil 7b), bu ilişki CD31+/CD41a+ mikropartikül düzeylerinde görülmedi. Her üç mikropartikül düzeyleri ile eozinofili ve serum IgE düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14: Atopik dermatitli hastaların mikropartikül düzeyleri ile EO%, EO#, D vitamini ve serum IgE düzeylerinin karşılaştırılması

	CD31+/CD41a+		CD31+/CD41a-		CD31+/CD61+	
	r	p	r	p	r	p
EO%	-0,079	0,572	0,129	0,359	0,087	0,537
EO#	-0,090	0,521	0,106	0,452	0,034	0,812
25 OH Vit D	-0,112	0,426	-0,382	0,005	-0,315	0,021
Serum Ig E	0,121	0,387	0,250	0,071	0,028	0,841

*Spearman Rho Korelasyon Katsayısı kullanıldı.

Atopik dermatit tanısı konulmuş çocukların sP-selektin düzeyleri ile mikropartikül, EO%, EO#, eozinofil, D vitamini ve serum IgE düzeyleri karşılaştırıldı ve yapılan karşılaştırmalar sonrasında değişkenler arasında korelasyon bulunamadığı tespit edildi ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo15. Atopik dermatitli hastaların sP-selektin düzeyleri ile mikropartikül, EO%, EO#, D vitamini ve serum IgE düzeylerinin karşılaştırılması

			r	p
sP-selektin	-	CD31+/CD41a+	-0,015	0,915
sP-selektin	-	CD31+/CD61+	0,091	0,522
sP-selektin	-	CD31+/CD41a-	0,102	0,474
sP-selektin	-	EO %	0,074	0,597
sP-selektin	-	EO#	0,051	0,719
sP-selektin	-	25 OH Vit D	-0,223	0,109
sP-selektin	-	Serum IgE	-0,133	0,344

*Spearman Rho Korelasyon Katsayısı kullanıldı.

Atopik dermatit tanısı konulmuş çocukların yaşları ile mikropartikül, sP-selektin, SCORAD indeksi, eozinofili, D vitamini ve serum IgE düzeyleri karşılaştırıldı ve yapılan karşılaştırmalar sonrasında serum IgE düzeyleri dışında diğer değişkenler arasında anlamlı ilişki bulunmadığı ($p>0,05$); AD'li hasta grubunda yaşla birlikte serum IgE düzeylerinde anlamlı doğrusal korelasyon olduğu görüldü ($p=0,002$) (Tablo 16).

Tablo 16. Atopik dermatit tanılı çocukların yaşları ile SCORAD indeksi, sP-selektin ve mikropartikül düzeylerinin karşılaştırılması

			r	p
Yaş	-	CD31+/CD41a+	0,172	0,217**
Yaş	-	CD31+/CD61+	0,001	0,988**
Yaş	-	CD31+/CD41a-	0,057	0,684**
Yaş	-	sP-Selektin	-0,214	0,123**
Yaş	-	SCORAD İndeks	-0,098	0,481*
Yaş	-	EO %	0,180	0,213**
Yaş	-	EO#	0,194	0,295**
Yaş	-	25 OH Vit D	-0,053	0,702**
Yaş	-	Serum IgE	0,415	0,002**

*: Pearson Korelasyon katsayısı kullanıldı.

**: Spearman Rho Korelasyon Katsayısı kullanıldı.

Atopik dermatitli hastaların pozitif deri prick testi oranları ile SCORAD indeksi, sP-selektin ve CD31+/CD41a+, CD31+/CD61+, CD31+/CD41a- mikropartikül düzeyleri arasındaki farklılıklar anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Atopik dermatitli hastalarda atopisi pozitif olan ve olmayan hasta grupları ile SCORAD indeksi, mikropartikül ve sP-selektin düzeylerinin karşılaştırılması

	Deri Prick Testi		p-value
	Pozitif (n=31)	Negatif (n=23)	
CD31 + 41a+	1195,0 [267,5, 1485,0]	1220,0 [400,0, 1625,0]	0,384 ^B
CD31+ 61+	125,0 [35,0- 275,0]	110,0 [50,0- 215,0]	0,864 ^B
CD31+ 41a-	125,0 [30,0- 347,5]	210,0 [60,0- 450,0]	0,169 ^B
sP-selektin	2,8 [1,9, 15,5]	4,6 [2,0, 21,0]	0,788 ^B
SCORAD İndeks	55,5 ± 18,3	62,7 ± 16,6	0,136 ^Σ

Σ: Independent samples t test kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler Ortalama ± SS şeklinde verildi.

B: Mann Whitney U test kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler median [IQR] olarak verildi.

SS: Standart Sapma, IQR: Interquartile Range (çeyreklikler arası genişlik)

Atopik dermatitli hastaların cinsiyetlerine göre SCORAD indeksi, sP-selektin ve CD31+/CD41a+, CD31+/CD61+, CD31+/CD41a- mikropartikül düzeyleri arasındaki farklılıklar anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Atopik dermatitli hastaların cinsiyetleri ile SCORAD indeksi, sP-selektin ve mikropartikül düzeylerinin karşılaştırılması

	Cinsiyet		p-value
	Erkek (n=34)	Kız (n=20)	
CD31+/CD41a+	1230,0 [910,0- 1520,0]	835,0 [260,0- 1417,5]	0,503 ^B
CD31+ 61+	130,0 [50,0- 320,0]	70,0 [50,0- 200,0]	0,278 ^B
CD31+ 41a-	220,0 [50,0- 450,0]	100,0 [45,0- 355,0]	0,368 ^B
sP-selektin	3,9 [2,0- 19,7]	2,7 [1,9- 21,7]	0,693 ^B
SCORAD İndeks	61,3 ± 17,0	54,0 ± 18,6	0,158 ^Σ

Σ: Independent samples t test kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler Ortalama ± SS şeklinde verildi.

B: Mann Whitney U test kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler median [IQR] olarak verildi.

SS: Standart Sapma, IQR: Interquartile Range (çeyreklikler arası genişlik)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda AD'li hastalarda platelet kaynaklı mikropartikül (PDMP), endotel kaynaklı mikropartikül ve çözünebilir P-selektin (sP-selektin) plazma düzeyleri çalışıldı ve hastalık şiddeti ile aralarındaki ilişki değerlendirildi. Atopik dermatitli hasta grubunda PDMP (CD31+/CD41a+ ve CD31+CD61+) düzeyleri ile EMP (CD31+/CD41-) düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Bu düzeyler ile SCORAD indeksi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

Son zamanlarda mikropartikül görev ve düzeylerine ait araştırmalar önemli yer tutmaktadır. Mikropartiküller, kayma gerilimi, direkt lezyon veya apoptoz gibi kimyasal veya fiziksel aktivasyonla hücrelerden salınan küçük membran fragmanlarıdır (133). Herhangi bir hücreden kaynaklanabilmelerine rağmen, bugüne kadar yapılan çalışmalarda esas olarak platelet, lökosit veya endotel kaynaklı mikropartiküller tespit edilmiştir. Platelet kaynaklı mikropartiküller (PDMP'ler), dolaşımdaki mikropartiküllerin en büyük fraksiyonudur ve romatoid artrit, kanser, diyabet, akut koroner sendrom ve bazı cilt hastalıklarında (atopik dermatit, psöriazis gibi) gibi hastalıklarda yükseldiği gösterilmiştir (9,10). Endotelyal mikropartiküller (EMP'ler), akut koroner sendrom, inme, diyabet ve vaskülit gibi birçok durumda olası biyobelirteç olarak kabul edilmişlerdir (9,113). Bazı çalışmalar sağlıklı deneklerde dolaşan PDMP'lerin megakaryositlerden türetildiğini göstermektedir (99). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada da CD31+/61+ mikropartikülün megakaryosit kaynaklı olduğu görülmüştür (134). Ancak halen çoğu yayında PDMP olarak kabul edilmektedir.

Tamagawa-Mineoka ve arkadaşları AD'li erişkin hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında yaptıkları çalışmada; SCORAD indeksini kullanarak plazma PDMP düzeyi ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Plazma PDMP düzeylerini, AD'li hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ve AD'li hastalarda SCORAD indeksi ile korele olduğunu saptamışlardır. Bu sonuçlara göre plazma PDMP düzeylerinin AD'de hastalık şiddetinin belirteci olabileceğini, AD'li hastalarda kan plateletlerinin aktive olduğunu ve aktive olmuş plateletlerin AD'nin patomekanizmasında rol oynayabileceğini düşünüklerini ifade etmişlerdir (135).

Erişkin hastalar ile yapılmış, çalışmamıza benzer özellikler taşıyan AD'li, atopik olmayan ürtikerli hastalar ve kontrol grupları ile yapılan farklı bir çalışmada atopik olmayan ürtiker hastaları veya kontrol grubu ile kıyasladıklarında AD'li hastalarda, plazma PDMP düzeylerini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Çoklu regresyon analizine göre ise SCORAD indeksi PDMP'ler arasında zayıf korelasyon tespit etmişlerdir (6).

Atopik dermatit gibi enflamatuvar bir cilt hastalığı olan psöriazisli hasta ve sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları bir başka çalışmada plazma PDMP düzeylerini, hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulmuşlardır. PDMP seviyeleri ile PASI (Psöriazis Alan ve Şiddet İndeksi) arasında anlamlı bir korelasyon tespit etmişler ve artan plazma PDMP seviyelerinin klinik iyileşme sonrasında belirgin şekilde düştüğünü göstermişlerdir (8).

Pelletier ve arkadaşlarının psöriazisi olan hastalarda yaptıkları çalışmada EMP ve PDMP'lerin hem boyut farkı gözetmeksizin hem de boyutlarına göre kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırılması yapılmıştır. CD31+/CD41- EMP'ler kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiş ayrıca $<0,5 \mu\text{m}$ altında ve $\geq 0,5 \mu\text{m}$ üzerinde gruplandırıldıklarında da anlamlı fark tespit edilmiştir. CD62E+ EMP'lerde anlamlı fark görülmemiş ancak boyutlarına göre değerlendirildiğinde $<0,5 \mu\text{m}$ altında anlamlı fark tespit edilmiştir. EMP'ler ile psöriazis şiddet indeksi arasında korelasyon saptamamışlardır. Yine bu çalışmada CD31+/CD41+ PDMP'ler değerlendirilmiş kontrol grubuna göre fark tespit edilmemiş ancak boyutları $<0,5 \mu\text{m}$ altında olan PDMP'lerde anlamlı fark tespit edilmiştir (136).

Duarte ve arkadaşları plateletlerin kronik hava yolu enflamasyonunda artmış anjiyogenez, damar onarımı, hava yolu aşırı duyarlılığı ve bronşiyal yeniden şekillendirme ile ilişkilendirilmesinden yola çıkarak astımı olan hastalarda EMP'leri (CD31+/CD42b-) ve PDMP'leri (CD31+/CD42b+) araştırmışlardır. Astımlı hastalar ve önemli tıbbi öyküsü olmayan/ilaç almayan sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu ile yaptıkları kesitsel çalışmalarında dolaşımdaki PDMP'lerin astım hastalarında değişkenlerin düzeltilmesinden sonra bile anlamlı derecede artmış olduğunu tespit etmişlerdir (11).

El-Desouki ve arkadaşları; EMP (CD105+) ve PDMP (CD42a+) düzeylerinin vaskülit aktivitesinin teşhisinde, izlenmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde değerli olabileceğini varsaymışlar ve otoimmün hastalıklara bağlı vaskülitli olan hastalar ile karşılaştırmalı olarak vaskülitli olmayan romatoid artritli hastalar ve sağlıklı kontrol grubu ile çalışma yapmışlardır. EMP ve PMP düzeylerini aktif vaskülitli hastalarda, romatoid artrit ve kontrol gruplarına göre artmış olarak saptamışlardır. Ayrıca remisyon döneminde EMP ve PMP düzeylerinde anlamlı azalma tespit etmişlerdir (137).

Li ve Qin akut iskemik inme tanısı alan hastalarda EMP ve PDMP düzeylerini ölçmüşler ve dolaşımdaki endotelial kaynaklı EMP'lerin (CD144+/CD41a-, CD31+/CD41a-, CD62E+ ve AnnexinV+/CD62E+) hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede arttığını, özellikle CD144+/CD41a- EMP seviyelerinin inme şiddeti ile anlamlı şekilde korele olduğunu saptamışlardır (138).

Takeshita ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada psöriazis hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında sırasıyla endotelial hücre, platelet ve monosit/makrofaj kaynaklı mikropartiküllere karşılık gelen CD105, CD31, CD41a ve CD64 konsantrasyonlarını daha yüksek bulmuşlardır (139).

Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak AD'li hastalarda PDMP ve EMP seviyelerini yüksek bulduk ancak SCORAD indeksi ile korelasyon tespit edemedik. SCORAD değerlendirmesi yapılırken puanlamaya dahil olan subjektif şikayetlerin toplam puana etkisi fazlaydı. Özellikle aileden alınan subjektif değerlendirmeler SCORAD değerlerimizin yüksek olmasının ve PDMP, EMP değerlerinin SCORAD indeksi ile korele olmamasının nedeni olabilir.

Tamagawa-Mineoka ve arkadaşlarının 2009 yılında AD'li hasta ve atopik olmayan ürtikerli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları çalışmada; AD'li hastalarda atopik olmayan ürtiker hastalara ve kontrollere kıyasla, plazma sP-Selektin düzeylerinde anlamlı bir artış olduğunu tespit etmişlerdir(6).

Atopik dermatit gibi enflamatuvar bir cilt hastalığı olan psöriazisli hasta ve sağlıklı kontrol grubunda yapılan bir başka çalışmada sP-selektin düzeylerini, hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak daha yüksek bulmuşlardır (8).

Eritrodermi, mikozis fungoides, AD ve Sezary sendromlu 43 hastanın cilt biyopsilerinde Sigurdsson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada endotelyal VCAM-1, ICAM-1, E-selektin ve P-selektin düzeyleri sağlıklı kontrollerle ve kendi içlerinde kıyaslanmıştır. Endotelyumdan eksprese edilen tüm adezyon molekülleri hasta gruplarının hepsinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur, ancak eritrodermi alt grupları arasında ise istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Test edilen tüm endotelyal adezyon moleküllerinin ortalama ekspresyonu Sezary sendromunda, anlamlı olmasa da, mikozis fungoidesli hastalardaki moleküllerinin ortalama ekspresyonuna göre daha yüksek tespit edilmiştir. Eritrodermik atopik dermatiti bulunan hastalarda VCAM-1 ekspresyonu, sadece atopik dermatiti olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş; ICAM-1, E- ve Pselectin düzeylerinde ise anlamlı fark tespit edilmemiştir. Sağlıklı nonatopik kontrollerin cilt biyopsilerindeki kan damarlarında VCAM-1, E selektin veya P-selektin ekspresyonu hiç tespit edilememiştir (140)

Wolkerstorfer ve arkadaşları yaşları 13 ila 36 ay arasında değişen 40 AD'li çocuk hastada sE-selektin, sP-selektin, sICAM-1 ve sVCAM-1 düzeyleri ile hastalığın şiddet skorlaması olan SCORAD indeksi değerlerini karşılaştırmışlardır. Ayrıca total IgE, spesifik IgE ve eozinofil katyonik protein (ECP) seviyelerini de değerlendirmeye almışlardır. Hastalık aktivitesi; sE-selektin, serum IgE ve eozinofili ile anlamlı bir şekilde korele iken, sP-selektin, sICAM-1 ve sVCAM-1 ile korelasyon tespit edilememiştir (141). Biz de çalışmamızda AD'li hasta grubu ve kontrol grubu arasında sP-selektin düzeyleri ve SCORAD indeksi ile anlamlı bir ilişki saptayamadık. Bazı çalışmalarda flowsitometrik yöntem ile mikropartiküllerin boyutlarına göre sınıflandırılarak anlamlı sonuç elde edilmesinde olduğu gibi sP-selektinler de bu yöntem ile boyutlarına göre sınıflandırılarak çalışıldığında anlamlı sonuçlar elde edilebilir (136).

Atopik dermatit yüksek serum IgE düzeyleri ve periferik eozinofili ile seyreden kutanöz bir cilt hastalığıdır (66). Çalışmamızda da AD grubundaki çocukların eozinofili ve serum IgE düzeylerini kontrol grubuna göre daha yüksek bulduk. SCORAD indeksi ile kan eozinofili, D vitamini ve serum IgE düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde doğrusal ve zayıf bir ilişki olduğunu; AD'li hastalarda SCORAD indeksi

arttıkça, eozinofili ve serum IgE düzeylerinde artış olduğunu, D vitamini düzeylerinde azalma olduğunu gördük.

Son yıllarda AD hastalık şiddet skoru ile D vitamini düzeyi arasında ters yönde korelasyon olduğunu bildiren yayınlar vardır (142-144).

Sharma ve arkadaşları AD tanısı konulan hastalar ve yüzeysel bakteri, mantar veya viral enfeksiyonlar gibi küçük hastalıkları olan ve atopik dermatiti olmayan kontrol grubunda yaptıkları çalışmada Serum 25-hidroksivitamin D konsantrasyonu ile AD şiddeti arasında ters bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (142).

Su ve arkadaşları AD'li hasta vesağlıklı kontrol grubu ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında ortalama serum D vitamini düzeyleri açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit etmemişlerdir. Ancak hafif AD'li hasta grubuna göre, orta ve ağır AD'li hasta grubunda D vitamini düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük bulmuşlardır. D vitamini serum total IgE düzeyleriyle negatif korelasyon olduğunu görmüşlerdir. Yine bu çalışmalarında total IgE düzeyleri ile SCORAD indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit etmemişlerdir (143).

Peroni ve arkadaşları yaşları 8ay ve 12 yaş arasında değişen AD'li hastalarda SCORAD indeksini kullanarak hastalık şiddeti ve D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemişler SCORAD indeksi hafif olan hasta grubunda D vitamini düzeylerini orta ve ağır olan gruplara göre yüksek bulmuşlardır. Yine bu çalışmada serum IgE düzeyleri D vitamini eksikliği ve AD şiddeti ile ilişkili olarak artmıştır (144). Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak SCORAD indeksi ve D vitamini arasında anlamlı ve ters bir ilişki saptadık.

Jia ve arkadaşları D vitamininin endotel hücrelerini oksidatif stresin yol açtığı mikropartikül salımından koruyabileceği fikrinden yola çıkarak yaptıkları çalışmalarında; insan umbilikal veninden elde edilen endotel hücre kültürlerinde oksidatif stresin indüklenmesiyle EMP düzeylerindeki anlamlı artışı gözlemlemişler, ortama D vitamini eklediklerinde mikropartikül düzeyinin anlamlı ölçüde azaldığını göstermişler ve D vitaminin endotel hücreleri üzerinde koruyucu etkileri olabileceğini belirtmişlerdir (145). Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, mikropartiküller

ile D vitamini düzeylerini karşılaştırdığımızda CD31+/CD41a- EMP ve CD31+/CD61+ PDMP düzeyleri arasında anlamlı zayıf ve ters yönlü ilişki olduğunu gördük.

Jiang ve Ma AD'li hastalarda nötrofil/lenfosit oranları ve platelet/lenfosit oranlarını değerlendirdikleri retrospektif çalışmalarında atopik dermatitli hasta grubunda WBC değerlerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit etmişlerdir (146). Enflamatuvar bir hastalık olması nedeniyle AD'de beyaz küre yüksekliği beklenen bir durumdur. Çalışmamızda da hasta grubunda WBC ortalamalarını anlamlı düzeyde yüksek saptadık.

Biz bu çalışma ile AD'li hastalarda PDMP ve EMP düzeylerini yüksek bulduk. Çocukluk çağı AD patogenezinde rol oynadıkları sonucuna vardık. Bizi destekleyen farklı çalışmalar ile PDMP ve EMP düzeyleri, optimal tedavisi olmayan AD hastalığında farklı tedavi seçenekleri açısından umut verici olabilir.

6.SONUÇLAR

1. CD31+/CD41a+ PDMP düzey ortalamaları Atopik dermatitli hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
2. CD31+/CD61+ PDMP düzey ortalamaları Atopik dermatitli hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
3. CD31+/CD41a- EMP düzey ortalamaları Atopik dermatitli hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
4. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır.
5. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ortalamaları, kontrol grubunda hasta grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. (Bu fark istatistiksel olarak ANCOVA modelleri kullanılarak kontrol altına alınmıştır.)
6. WBC, eozinofili ve serum IgE düzey ortalamaları hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.
7. SCORAD indeksi ile eozinofili, D vitamini ve serum IgE düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal ve zayıf bir ilişki bulunmuş; AD'li hastalarda SCORAD indeksi arttıkça, eozinofili ve serum IgE düzeylerinin arttığı, D vitamin düzeylerinin azaldığı görülmüştür.
8. Atopik dermatitli hastaların CD31+/CD41a- ve CD31+/CD61+ mikropartikül düzeyleri ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı zayıf ve ters yönlü ilişki olduğu görülmüştür.
9. Yaş ve serum IgE düzeyleri karşılaştırıldığında AD'li hasta grubunda yaş ve serum IgE düzeyleri arasında anlamlı doğrusal korelasyon olduğu görülmüştür.
10. Mikropartikül düzeyleri ile SCORAD indeksi arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.
11. Atopik dermatitli hastalar orta ve ağır olarak gruplandırılarak mikropartikül, P-selektin düzeyleri ve diğer parametreler karşılaştırılmış, gruplar arasında fark görülmemiştir.

12. P-selektin düzeyleri ile hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark olmadığı ve SCORAD indeksi ile korelasyon bulunmadığı tespit edilmiştir.
13. Atopik dermatitli hastalar deri prick testi pozitif ve negatif olanlar şeklinde gruplandırılarak mikropartikül düzeyleri, P-selektin düzeyleri, SCORAD indeksi ve diğer parametreler karşılaştırılmış, gruplar arasında fark görülmemiştir.



KAYNAKLAR

1. Uysal P, Uzuner N. Çocuklarda atopik dermatit tanısı nasıl konur? İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi. 2013; 3(1):1-11.
2. Weidinger S, Novak N: Atopic dermatitis. Lancet 2016;387:1109-22.
3. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2014;70:338-51.
4. Ertam İ, Su Ö, Alper S, Sarıcaoğlu H, Karadağ AS, Demirsoy EO ve ark. Atopik dermatit tanı ve tedavi kılavuzu, Consensus Report. Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology 2018;52:6-23
5. Schultz-Larsen F, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. Immunol Allergy Clin North Am 2002; 22:1-2.
6. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Ueda E, Masuda K, Kishimoto S. Platelet-derived microparticles and soluble P-selectin as platelet activation markers in patients with atopic dermatitis. Clin Immunol 2009;131:495-500.
7. Tamagawa-Mineoka R. Important roles of platelets as immune cells in the skin. J Dermatol Sci. 2015;77(2):93-101.
8. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Kishimoto S. Platelet activation in patients with psoriasis: Increased plasma levels of platelet-derived microparticles and soluble P-selectin. J Am Acad Dermatol. 2010;62(4):621-6.
9. George FD. Microparticles in vascular diseases. Thromb Res 2008;122(Suppl 1):S55–S59.
10. Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, Watts GF, Cobllyn JS, Weinblatt ME et al. Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. Science 2010;327:580–583.
11. Duarte D, Taveira-Gomes T, Sokhatska O, Palmares C, Costa R, Negrão R, et al. Increased circulating platelet microparticles as a potential biomarker in asthma. Allergy. 2013;68(8):1073-5.

12. Yong PJA, Koh CH, and Shim WSN. "Endothelial microparticles: missing link in endothelial dysfunction?". *European Journal of Preventive Cardiology*. 2013;(3):496–512.
13. Chironi GN, Boulanger CM, Simon A, Dignat-George F, Freyssinet JM, et al. Endothelial microparticles in diseases. *Cell Tissue Res*. 2009;335(1):143-51.
14. Ludwig RJ, Bergmann P, Garbaraviciene J, Stebut EV, Radeke HH, Gille J, et al. P-Selectin and Generation of Immunity. *Am J Pathol*. 2010; 176(3): 1339–1345.
15. Barker JN. Adhesion molecules in cutaneous inflammation. *Ciba Found Symp*. 1995;189:91-101; discussion 101-6.
16. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1045-60.
17. Tüzün B. Atopik Dermatit. *Pediatric Dermatoloji*. Ed: Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Çokuğraş H, Tüzün B, Mat C. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2005.
18. Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One* 2012;7:e39803.
19. Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL, Eichenfield LF: Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients. *Semin Cutan Med Surg* 2012;31:S18-22.
20. Kato A, Fukai K, Oiso N, Hosomi N, Murakami T, Ishii M. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in the Japanese population. *Br J Dermatol* 2003;148:665-9.
21. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113:651-7.

22. Arnold HL, Odom RB, James WD. "Atopic dermatitis; eczema; non-infectious immunodeficiency disorders" in Andrews' disease of the skin. p 81, WB Saunders, Philadelphia, 1990.
23. Leung DYM, Tharp M, Boguniewicz M. Atopic dermatitis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th ed. New York: Mc Graw-Hill. 1999; 1:1464-80.
24. Ozkaya E. Adult onset atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2005;52:579-82.
25. Liang Y, Chang C, Lu Q. The genetics and epigenetics of atopic dermatitis- Filagrin and other polymorphisms. Clin Rev Allergy Immunol. 2016; 51(3): 315-328.
26. Cookson WO, Moffatt MF. The genetics of atopic dermatitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002;2:383-7.
27. Ong PY, Boguniewicz M. Atopic dermatitis. Prim Care 2008; 35:105-17.
28. Thomas B. Atopic dermatitis. N Engl J Med 2008; 358:1483-94.
29. Kim BE, Leung DYM. Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. Allergy Asthma Immunol Res. 2018; 10(3): 207-215.
30. Novak N, Leung DYM. Role of barrier dysfunction and immune response in atopic dermatitis. In: Leung DYM, Szefer SJ, Bonilla FA, Akdis C, Sampson HA (eds). Pediatric Allergy Principles and Practice. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2016: 438-47.
31. Brown SJ, Kroboth K, Sandilands A, Campbell LE, Pohler E, Kezic S, et al. Intragenic copy number variation within Filagrin contributes to the risk of atopic dermatitis with a dose-dependent effect. J Invest Dermatol. 2012; 132(1): 98-104.
32. Harmancı K, Uysal P, Arga M, Aksu K, Asilsoy S, Avcıl S ve ark. Atopik Dermatit Tanı ve Tedavisine Yaklaşım: Ulusal Rehber 2018, Asthma Allergy Immunol 2018;16: Ek Sayı: 2
33. Hachem JP, Wagberg F, Schmuth M, Crumrine D, Lissens W, Jayakumar A, et al. Serine protease activity and residual LEKTI expression determine phenotype in Netherton syndrome. J Invest Dermatol. 2006; 126(7): 1609-21.

34. Kusunoki T, Okafuji I, Yoshioka T, Saito M, Nishikomori R, Heike T, et al. SPINK5 polymorphism is associated with disease severity and food allergy in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115(3): 636-8.
35. Margolis DJ, Gupta J, Apter AJ, Ganguly T, Hoffstad O, Papadopoulos M, et al. Filagrin-2 variation is associated with more persistent atopic dermatitis in African American subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133(3): 784-9.
36. Marenholz I, Rivera VA, Esparza-Gordillo J, Bauerfeind A, Lee-Kirsch MA, Ciechanowicz A, et al. Association screening in the Epidermal Differentiation Complex (EDC) identifies an SPRR3 repeat number variant as a risk factor for eczema. *J Invest Dermatol*. 2011; 131(8):1644-9.
37. Mu Z, Zhao Y, Liu X, Chang C, Zhang J. Molecular biology of atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014; 47(2): 193- 218.
38. Potaczek DP, Nastalek M, Okumura K, Wojas-Pelc A, Undas A, Nishiyama C. An association of TLR2–16934A >T polymorphism and severity/phenotype of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25(6): 715-21.
39. Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, et al. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet*. 2012; 44(11): 1222-6.
40. Laughter D, Istvan JA, Tofte SJ, Hanifin JM. The prevalence of atopic dermatitis in Oregon schoolchildren. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:649-55.
41. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*; 7th Ed. China Elsevier 2009: 1083-9.
42. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GALEN. *Allergy* 2007; 62:723-8.
43. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br J Dermatol* 2011;164:228.

44. Caubet JC, Eigenmann PA. Allergic triggers in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:289-307.
45. Boralevi F, Hubiche T, Léauté-Labrèze C, et al. Epicutaneous aeroallergen sensitization in atopic dermatitis infants-determining the role of epidermal barrier impairment. *Allergy* 2008; 63:205-10.
46. Muche-Borowski C, Kopp M, Reese I, Sitter H, Werfel T, Schafer T. Allergy prevention. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:718-24.
47. Wollenberg A, Kraft S, Hanau D, Bierber T. Immunomorphological and ultrastructural characterization of Langerhans cells and a novel, inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) population in lesional skin of atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1996;106:446-53.
48. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Cramer R, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor beta, and TNF-alpha: Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138(4): 984-1010.
49. Park LS, Martin U, Garka K, Gliniak B, Di Santo JP, Muller W, et al. Cloning of the murine thymic stromal lymphopoietin (TSLP) receptor: Formation of a functional heteromeric complex requires interleukin 7 receptor. *J Exp Med*. 2000; 192(5): 659-70.
50. Wollenberg A, Klein E. Current aspects of innate and adaptive immunity in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007; 33(1-2): 35-44.
51. Akdis M, Simon HU, Weigl L, Kreyden O, Blaser K, Akdis CA. Skin homing (cutaneous lymphocyte-associated antigen-positive) CD8+ T cells respond to superantigen and contribute to eosinophilia and IgE production in atopic dermatitis. *J Immunol*. 1999; 163(1): 466-75.
52. Esche C, de Benedetto A, Beck LA. Keratinocytes in atopic dermatitis: inflammatory signals. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004; 4(4): 276-84.
53. Cardona ID, Goleva E, Ou LS, Leung DY. Staphylococcal enterotoxin B inhibits regulatory T cells by inducing glucocorticoid-induced TNF receptor-related protein ligand on monocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:688-95.

54. He R, Kim HY, Yoon J, Oyoshi MK, MacGinnitie A, Goya S, et al. Exaggerated IL-17 response to epicutaneous sensitization mediates airway inflammation in the absence of IL-4 and IL-13. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:761-70.
55. Rudzki E, Samochocki Z, Rebandel P, Saciuk E, Galecki W, Raczka A, et al. Frequency and significance of the major and minor features of Hanifin and Rajka among patients with atopic dermatitis. *Dermatology* 1994;189:41-6.
56. Leung DYM. Atopic dermatitis: New insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:860-76.
57. Sampson HA. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003;21:183-92.
58. Barker JN, Palmer CN, Zhao Y, Liao H, Hull PR, Lee SP, et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J Invest Dermatol* 2007;127:564-7.
59. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, Campbell LE, Zhao Y, Liao H, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:661-7.
60. Gao PS, Rafaels NM, Hand T, Murray T, Boguniewicz M, Hata T, et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:507-13, 513.
61. Savaşkan H. Atopik Dermatit.(Ed: Tüzün Y,Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransu O). 2. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1994: 257-65.
62. Dahl MV, Lobitz WC, Dobson RL. Atopic Dermatitis. In: Demis DJ, Dahl MV, Smith EB, Thiers BH, Crouse RG, Dobson RL, Mcguine JS (eds). *Clinical Dermatology* 14th ed. Philadelphia: Harper Row 1987;3:1-35.
63. Ruzicka T. Atopic eczema between rationality and irrationality. *Arch Dermatol*.1998; 134 (11):1462-9.
64. Bardana, E.J. Immunoglobulin E (IgE) and non-IgE-mediated reactions in the pathogenesis of atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). *Allergy* 2004;59(S 78):S 25-29.

65. Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU, Akdis CA, Wüthrich B. Epidemiology, clinical features, and immunology of the intrinsic (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis) *Allergy* 2001;56(9):841-849.
66. Bieber T: Atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2010; 22:125-37.
67. Leung DYM: Atopic dermatitis (atopic eczema). In Nelson textbook of pediatrics. Edited by Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Philadelphia: Saunders; 2004:774-8.
68. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1980; 92: 44-47.
69. Taşkan O. Atopik Dermatitide Deri Testlerinin Yeri. *Turk J Dermatol* 2013; 7: 236-41.
70. Thijs JL, de Bruin-Weller MS, Hijnen D. Current and Future Biomarkers in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2017; 37(1): 51-61.
71. Thijs J, Krastev T, Weidinger S, Buckens CF, de Bruin- Weller M, Bruijnzeel-Koomen C, et al. Biomarkers for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15: 453-460.
72. Dai YS. Allergens in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 33(3): 157-66.
73. Bergmann MM, Caubet JC, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2013; 1: 22-8.
74. Coutanceau C, Stalder JF: Analysis of correlations between patient-oriented SCORAD (PO-SCORAD) and other assessment scores of atopic dermatitis severity and quality of life. *Dermatology* 2014;229:248-55.
75. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taïeb A, Werfel T, Oranje A, et al: European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:317-28.

76. Kang K, Polster AM, Nedorost ST, Stevens SR, Cooper KD: Atopic dermatitis. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Spain, Mosby 2008; 181-95.
77. de Bruin Weller MS, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Evaluation of the child with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 352-62.
78. Krakowski AC, Eichenfield LF. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics* 2008; 122:812-24.
79. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, et al. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008; 121:183-91.
80. Hoy SM. Crisaborole ointment 2%: A review in mild to moderate atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2017; 18(6):837-843.
81. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:116-32.
82. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy* 2006; 61: 969-987.
83. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993; 186: 23-31.
84. Slater NA, Morrell DS. Systemic therapy of childhood atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2015; 33: 289-299.
85. Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, et al. Prednisolone versus ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol*. 2010;162: 661-668.

86. Simons FE. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. ETAC Study Group. Early Treatment of the Atopic Child. J Allergy Clin Immunol 1999;104:433-40.
87. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. J Am Acad Dermatol. 2014; 71: 1218-33.
88. Arndt J, Smith N, Tausk F. Stress and atopic dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2008; 8: 312-7.
89. Grahovac M, Molin S, Prinz JC, Ruzicka T, Wollenberg A. Treatment of atopic eczema with oral alitretinoin. Br J Dermatol 2010; 162: 217-218.
90. Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, Block J, Eichenfield LF, Fonacier L, et al. Expert Perspectives on Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multidisciplinary Consensus Addressing Current and Emerging Therapies. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017; 5(6): 1519-1531.
91. Kasperkiewicz M, Schmidt E, Frambach Y, Rose C, Meier M, Nitschke M, et al. Improvement of treatment-refractory atopic dermatitis by immunoadsorption: a pilot study. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 267-70.
92. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016; 30: 729-747.
93. Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. N Engl J Med 2014; 371: 130-139.
94. Knobler R, Barr ML, Couriel DR, Ferrara JL, French LE, Jaksch P, et al. Extracorporeal photopheresis: past, present, and future. J Am Acad Dermatol 2009; 61: 652-65.

95. Jeon YH, Min TK, Yang HJ, Pyun BY. A double-blind, randomized, crossover study to compare the effectiveness of montelukast on atopic dermatitis in Korean children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8: 305-11.
96. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Roberts G, Pfaar O, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy*. 2017; 7: 24
97. Lee M, Van Bever H. The role of antiseptic agents in atopic dermatitis. *Asia Pac Allergy*. 2014; 4(4): 230-40.
98. Hata TR, Audish D, Kotol P, et al. A randomized controlled double blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 781–789.
99. Italiano JE Jr, Mairuhu AT, Flaumenhaft R. Clinical relevance of microparticles from platelets and megakaryocytes. *Curr Opin Hematol*. 2010; 17(6):578-84.
100. Tamir A, Sorrentino S, Motahedeh S, et al. The macromolecular architecture of platelet-derived microparticles. *J Struct Biol*. 2016;193:181–7.
101. Kim HK, Song KS, Chung JH, et al. Platelet microparticles induce angiogenesis in vitro. *Br J Haematol* 2004; 124:376–384.
102. Rozmyslowicz T, Majka M, Kijowski J, et al. Platelet- and megakaryocytederived microparticles transfer CXCR4 receptor to CXCR4-null cells and make them susceptible to infection by X4-HIV. *AIDS* 2003; 17:33–42.
103. Corrales-Medina VF, Simkins J, Chirinos JA, et al. Increased levels of platelet microparticles in HIV-infected patients with good response to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 54:217–8
104. Knijff-Dutmer EA, Koerts J, Nieuwland R, et al. Elevated levels of platelet microparticles are associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1498–1503.
105. Brill A, Dashevsky O, Rivo J, et al. Platelet-derived microparticles induce angiogenesis and stimulate postischemic revascularization. *Cardiovasc Res* 2005; 67:30–38.

106. Gündüz Z, Dursun İ, Tülpar S, et al. Increased endothelial microparticles in obese and overweight children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25;1111-7.
107. Dignat-George F, Boulanger CM. The many faces of endothelial microparticles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31;27-33.
108. Deregibus MC, Cantaluppi V, Calogero R, et al. Endothelial progenitor cell-derived microvesicles activate an angiogenic program in endothelial cells by a horizontal transfer of mrna. *Blood* 2007;110;2440-8.
109. Van Lerssel SH, Van Craenenbroeck EM, Conraads VM, Van Tendeloo VF, Vrints CJ, Jorens PG, et al. Flowcytometric detection of endothelial microparticles (EMP): effects of centrifugation and storage alter with the phenotype studied. *Thromb Res.* 2010;125(4):332-9.
110. Horstman LL, JyW, Jimenez JJ, Ahn YS. Endothelial microparticles as markers of endothelial dysfunction. *Front Biosci* 2004;9:1118–35.
111. Aurelian SM, Cheța DM, Onicescu D. Microvesicles - potential biomarkers for the interrelations atherosclerosis/type 2 diabetes mellitus. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(3 Suppl):1035-9.
112. Combes V, Simon AC, Grau GE, Arnoux D, Camoin L, Sabatier F, et al. In vitro generation of endothelial microparticles and possible prothrombotic activity in patients with lupus anticoagulant. *J Clin Invest* 1999;104(1):93–102.
113. Kumpers P, Erdbrugger U, Grossheim M, Meyer GP, Hiss M, Gwinner W et al. Endothelial microparticles as a diagnostic aid in Churg-Strauss vasculitis-induced cardiomyopathy. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(3 Suppl 49):S86–S89.
114. Wang B, Cai W, Zhang Z, Zhang H, Tang K, Zhang Q, et al. Circulating microparticles in patients after ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci.* 2018 May 11.
115. Arderiu G, Peña E, Badimon L. Angiogenic microvascular endothelial cells release microparticles rich in tissue factor that promotes postischemic collateral vessel formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(2):348-57.

116. Jansen F, Yang X, Hoelscher M, Cattelan A, Schmitz T, Proebsting S, et al. Endothelial microparticle-mediated transfer of MicroRNA-126 promotes vascular endothelial cell repair via SPRED1 and is abrogated in glucose-damaged endothelial microparticles. *Circulation*. 2013;128(18):2026-38.
117. Tramontano AF, Lyubarova R, Tsiakos J, Palaia T, Deleon JR, Ragolia L. Circulating endothelial microparticles in diabetes mellitus. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:250476.
118. Semple JW, Italiano Jr JE, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol* 2011;11:264–74.
119. Jawień J, Chłopicki S, Gryglewski RJ. Interactions between human platelets and eosinophils are mediated by selectin-P. *Pol J Pharmacol*. 2002;54(2):157-60.
120. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Ueda E, Takenaka H, Kita M, Kishimoto S. The role of platelets in leukocyte recruitment in chronic contact hypersensitivity induced by repeated elicitation. *Am J Pathol*. 2007;170(6):2019-29.
121. Pitchford SC, Momi S, Giannini S, Casali L, Spina D, Page CP, et al. Platelet P-selectin is required for pulmonary eosinophil and lymphocyte recruitment in a murine model of allergic inflammation. *Blood*. 2005;105(5):2074-81.
122. Garbaraviciene J, Diehl S, Varwig D et al. Platelet P-selectin reflects a state of cutaneous inflammation: possible application to monitor treatment efficacy in psoriasis. *Exp Dermatol* .2010;19:736-741.
123. Ludwig RJ, Schultz JE, Boehncke WH, Podda M, Tandi C, Krombach F, et al. Activated, not resting, platelets increase leukocyte rolling in murine skin utilizing a distinct set of adhesion molecules. *J Invest Dermatol*. 2004 ;122(3):830-6.
124. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001;15: 2579-85.
125. Bikle DD. Vitamin D regulated keratinocyte differentiation. *J Cell Biochem* 2004;92: 436-444.

126. Hata TR, Kotol P, Jackson M et al. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:829-831.
127. Hewison M. PhD. In. *Vitamin D and the Immune System: New Perspectives on an Old Theme Rheum Dis Clin N Am* 38 (2012) 125–139.
128. Adorini L, Pena G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4: 404-412.
129. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res* 2009; 65: 106-113.
130. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-400.
131. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004;173(5):2909-12.
132. Bowman, A. W., & Azzalini, A. (2005). *sm: Smoothing methods for nonparametric regression and density estimation.* R package version, 22-4.
133. Hugel B, Martinez MC, Kunzelmann C, Freyssinet JM. Membrane microparticles: two sides of the coin. *Physiology (Bethesda)* 2005;20:22–27.
134. Rank A, Nieuwland R, Delker R, Pihusch V, Wilkowski R, Toth B, et al. Surveillance of megakaryocytic function by measurement of CD61-exposing microparticles in allogeneic hematopoietic stem cell recipients. *Clin Transplant.* 2011;25(3):E233-42.
135. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Ueda E, Masuda K, Kishimoto S. Increased Platelet Activation Markers in Patients with Atopic Dermatitis; Dermatitis. 2008;19(4): 218–38.
136. Pelletier F, Garnache-Ottou F, Angelot F, Biichlé S, Vidal C, Humbert P, et al. Increased levels of circulating endothelial-derived microparticles and small-size platelet-derived microparticles in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2011;131(7):1573-6.

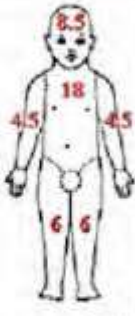
137. El-Desouki EF, Ahmed M, Alrayes M. Circulating Endothelial and Platelet Microparticles For Diagnosis and Monitoring Vasculitis. 2014;133(2): 185
138. Li P, Qin C. Elevated circulating VE-cadherin+CD144+endothelial microparticles in ischemic cerebrovascular disease. *Thromb Res.* 2015;135(2):375-81.
139. Takeshita J, Mohler ER, Krishnamoorthy P, Moore J, Rogers WT, Zhang L, et al. Endothelial cell, platelet and monocyte/macrophage derived microparticles are elevated in psoriasis beyond cardiometabolic risk factors. *J Am Heart Assoc.* 2014;28;3(1):e000507.
140. Sigurdsson V, de Vries IJ, Toonstra J, Bihari IC, Thepen T, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Expression of VCAM-1, ICAM-1, E-selectin and P-selectin on endothelium in situ in patients with erythroderma, mycosis fungoides and atopic dermatitis. *J Cutan Pathol.* 2000;27(9):436-40.
141. Wolkerstorfer A, Laan MP, Savelkoul HF, Neijens HJ, Mulder PG, Oudesluys-Murphy AM, et al. Soluble E-selectin, other markers of inflammation and disease severity in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1998;138(3):431-5.
142. Sharma S, Kaur T, Malhotra SK, Rai J, Chaudhari S. Correlation of Vitamin D3 Levels and SCORAD Index in Atopic Dermatitis: A Case Control Study. *J Clin Diagn Res.* 2017;11:WC01-WC03.
143. Su O, Bahalı AG, Demir AD, et al. The relationship between severity of disease and vitamin D levels in children with atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017;34:224- 227.
144. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxy vitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol.* 2011;164:1078-1082.
145. Jia X, Xu J, Gu Y, Gu X, Li W, Wang Y. Vitamin D suppresses oxidative stress-induced microparticle release by human umbilical vein endothelial cells. *Biol Reprod.* 2017 1;96(1):199-210.
146. Jiang Y, Ma W. Assessment of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Atopic Dermatitis Patients. *Med Sci Monit.* 2017 17;23:1340-1346.

EKLER

EK-1. ATOPIK DERMATİT ŞİDDETİ DEĞERLENDİRME FORMU*

SCORAD: Atopik Dermatitin Ağırlığını Skorlama Endeksi

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



2 yaşın altında



Büyük çocuklarda

Skor:

B. Yoğunluk

	Yok	Hafif (1)	Orta (2)	Ağır (3)
Eritem (kızarıklık)				
Ödem / Şişlik / papül				
Sulanma /krutlanma				
Ekskoriasyon (kaşıntı izi)				
Likenifikasyon (kalınlaşma)				
Kuruma (ikhtiyo)				

Skor:

C. Subjektif semptomlar
 Vizüel analog skala kullanılarak 0 – 10 üzerinden skorlama yapılır.
 Son üç gece hiç şikayet yok ise 0 puan, bugüne kadar en ağır düzeyde şikayet var ise 10 puan verilir.

Uykusuzluk 0 _____ 10

Huzursuzluk 0 _____ 10

Skor:

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

Toplam Skor:

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

*Atopik dermatitin ağırlık ölçeği.
Kaynak(32)

82

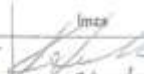
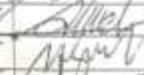
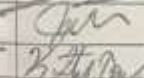
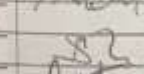
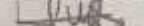
EK-2. ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KAEEK-80)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Atopik Dermatitli Hastalarda, Hastalık Şiddeti ve Serum Platelet Kaynaklı Mekropartikül ve Çözünbilir P-Selektin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi					
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKÖL KODU							
DEĞERLEN DİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarhi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKÖLÜ			Türkçe	İngilizce		Diğer
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe	İngilizce		Diğer
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe	İngilizce		Diğer
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe	İngilizce		Diğer
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	BELGE ADI	Açıklama					
	SİĞORTA						
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ						
	BİYOLÖK MATERYEL TRANSFER FORMU						
	İLAN						
	YILLIK BİLDİRİM						
	SONUÇ RAPORU						
	GÜVENLİK BİLDİRLERİ						
DİĞER							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2018/117	Tarih : 06.02.2019					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

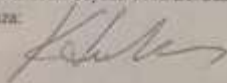
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu										
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Sema Kader KÖSE										
Unvanı / Adı Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti		Araştırma ile ilgili		Katılım (*)		İmza		
Prof. Dr. Sema Kader KÖSE	Tıbbi Biyokimya	E.Ü. Tıp Fak.	E	☒	K	☒	E	☐	H	☒	
Prof. Dr. Ahmet ÖZTÜRK	Halk Sağlığı	E.Ü. Tıp Fak.	E	☒	K	☐	E	☐	H	☒	
Prof.Dr.Murat Şipahioglu	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E	☒	K	☐	E	☐	H	☒	
Doç.Dr.Güven Kahraman	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E	☒	K	☐	E	☐	H	☒	
Doç. Dr. Kemal ÖZYURT	Dermatoloji	Kayseri Eğitim Hast.	E	☒	K	☐	E	☐	H	☒	
Doç. Dr. Emin Murat CANGER	Ağır, Orta ve Hafif Radyasyon	E.Ü. Diğ. Fak.Fak.	E	☒	K	☐	E	☐	H	☒	
Doç. Dr. Mehmet DOLANBAY	Kadın Hast. ve Doğum	E.Ü. Tıp Fak.	E	☒	K	☐	E	☐	H	☒	
Doç. Dr. Fatih KARDAS	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E	☒	K	☐	E	☐	H	☒	
Doç. Dr. Serpil TAHERİ	Tıbbi Biyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E	☐	K	☒	E	☐	H	☒	
Doç.Dr.Zafar Sezer	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E	☒	K	☐	E	☐	H	☒	
Doç. Dr. Gökmen ZARARSIZ	Biyoistatistik	E.Ü. Tıp Fak.	E	☒	K	☐	E	☐	H	☒	
Dr.Öğr.Üyesi Kemal Erdem BAŞARAN	Fizyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E	☒	K	☐	E	☐	H	☒	
Av. Serhat ÜSTÜNEL	Avukat	Hukuk Müşaviri	E	☒	K	☐	E	☐	H	☒	
Ecz. Ömer TERZİ	Eczacı	Serbest Eczacı	E	☐	K	☒	E	☐	H	☒	
Servat Kaper	Sivil Üye	Serbest	E	☐	K	☒	E	☐	H	☒	

* Toplamda Bakarsa

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sema Kader KÖSE

İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KAEX-80)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Atopik Dermatitli Hastalarda; Hastalık Şiddeti ve Serum Platelet Kaynaklı Mekropartikül ve Çözünabilir P-Selektin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	ERCIYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
	AÇIK ADRES	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Melikgazi/KAYSERİ		
	TELEFON	0 352 437 49 10 - 11		
	FAKS	0 352 437 52 85		
	E-POSTA	sukriye@erciyes.edu.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI / ADI / SOYADI	Doç.Dr.Hatice Eke Güngör		
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Alerji ve İmmünoloji		
	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kayseri Şehir hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Kayseri		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ ADI SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMCİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
Gözetimsel ilaç çalışması		☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☒		
Diğer ise belirtiniz	Uzmanlık Tezi			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEKMERKEZ ☒	ÇOKMERKEZ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanı
 Ünvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sema Kader Köse
 İmza:




Funda HASOĞLU
 Etik Kurul Başkanı

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır

EK-3. GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

SBÜ KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ TEZ VEYA TEZ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALAR İÇİN“BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA OLUR FORMU”

(Gönüllü Velisi Grubu)

Atopik Dermatitli Hastalarda Hastalık Şiddeti ile Platelet Kaynaklı Mikropartikül ve Çözünabilir P-Selektin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Atopik dermatit (Allerjik Egzema) allerjen, kimyasal madde ve enfeksiyonlar gibi çeşitli çevresel tetikleyicilerin ortaya çıkardığı aşırı cilt duyarlılığı ile ilişkili kronik enflamatuar bir deri hastalığıdır. Atopik dermatit sistemik bir hastalığın cilt tutulumu olarak karşımıza çıkabilir, süt çocukluğu döneminde gıda alerjisi ve hışıltı atakları ile devam edebilir ve daha sonra astım ve allerjik rinit gelişimine neden olabilir. Sıklığı, gelişmiş ülkelerde yaşayan çocuklarda %15-20 iken, erişkinlerde %1-3 arasındadır. Atopik dermatitin yaşam boyu sıklığı ise %17.3'tür Çocukluk çağı atopik dermatiti çocuk allerji pratiğinde sık görülmesine karşın hala bilinmeyenlerin çok olduğu kronik süregelen bir hastalık grubudur. Dünya genelinde yaygın ve majör bir sağlık problemi olup son çeyrek yüzyılda gelişmekte olan ülkelerde çeşitli faktörlerin etkisiyle sıklığı artmaktadır. Kesin bir tedavisi olmayıp semptomlar sadece kortikosteroid grubu ilaçlar ile baskılanabilir. Biz bu çalışmamızda Atopik Dermatitli Hastalarda Platelet Kaynaklı Mikropartikül ve Çözünabilir P-Selektin Düzeyleri'ni ölçerek Hastalık Şiddeti ile İlişkilerini değerlendirmek istiyoruz. Pozitif sonuçlar elde etmemiz halinde çalışmamız bu konu ile ilgili tıp literatürüne veri sağlama olanağına sahiptir ve yeni tedavi seçenekleri açısından umut verici olabilir.

Bununla ilgili olarak sizi araştırmamıza dahil etmek için izninizi rica ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Kararınızdan önce araştırmamız hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız. Çalışmada bakılacak Platelet Kaynaklı Mikropartikül ve Çözünabilir P-Selektin Düzeyleri değerlendirilmesi Kayseri Şehir Hastanesi laboratuvarında gerçekleştirilecektir. İzin verdiğiniz takdirde size/hastanıza ait kayıtlar ismi gizli tutularak değerlendirilecek ve bir rapor hazırlanacaktır. Test sonuçları ile ilgili bilgiler yalnızca proje yürütücüsü kayıtlarında saklanacak ve bu şekilde size ait bilgiler tamamen gizli tutulacaktır. Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tıbbi dergilerde yayımlansa dahi hasta isimlerine yer verilmeyecektir. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katılmanız için size ödeme de yapılmayacaktır.

Yapılacak araştırmanın getirebileceği olası riskler:

Çalışmamız kan tetkikine dayandığı için size getireceği bir risk bulunmamaktadır. Hastalığınız ile ilgili kan örnekleri alınırken fazladan 1 çay kaşığı kan örneği alınacaktır.

Yapılacak araştırmanın getirebileceği olası yararlar:

Olumlu sonuçlar elde etmemiz halinde hastalığın şiddetini belirlemede ve tedaviye yanıtı değerlendirme açısından yapılacak yeni çalışmalarda bu çalışma yol gösterici olacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

(Gönüllü Velisinin Beyanı)

“Bilgilendirilmiş Hasta Olur Formundaki yukarıda belirtilen tüm açıklamaları okudum. Bu bilgilerden sonra Ass. Dr. Zehra Nur COŞKUN tarafından böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Bana, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, Ass. Dr. Zehra Nur COŞKUN tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum”.

“Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum”.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanım sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zordurumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim.) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, hangi araştırmacıyı, hangi telefon ve adresten arayabileceğimi biliyorum.

Doktorun Adı: Ass. Dr. Zehra Nur COŞKUN İş Tel: 0352 315 77 00 Cep Tel: 0536 241 41 88

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Hasta Çocuk Velisinin Beyanı**Katılımcı**

Adı,soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme Tanığı

Adı,soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Hastanın Adı,soyadı:

Görüşme Tarihi ve Saati:**Hasta ile Görüşen Hekim:**

Adı Soyadı,unvanı:

Klinik:

Tel:

İmza: