



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ATOPIK DERMATİTLİ BEBEKLERDE HAVA YOLU
İNFLAMASYONU VAR MI?**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Cem GEYİK

KAYSERİ – 2018



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ATOPIK DERMATİTLİ BEBEKLERDE HAVA YOLU
İNFLAMASYONU VAR MI?**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Cem GEYİK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Fulya TAHAN

KAYSERİ – 2018

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesini bizlerle paylaşan, yoğun çalışma temposuna rağmen her zaman bize vakit ayıran, sabırlı ve hoşgörülü davranışlarını örnek aldığım değerli tez hocam Prof. Dr. Fulya Tahan'a,

Asistanlığım ve başasistanlığım sürecinde eğitimimiz için titizlikle uğraşan, her zaman yanımızda olan, yardımlarını bizden esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Tamer Güneş'e,

Tezimin ortaya çıkma ve olgunlaşma sürecinde emeği geçen başta tez hocam olmak üzere tüm allerji ünitesine,

Asistanlık eğitimimiz boyunca bilgilerini, deneyimlerini bizden esirgemeyip büyük özveri ile yetiştirmemizde emeği olan Anabilim Dalımızın tüm öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum başta başasistan arkadaşlarım Dr. Pelin Kaçar ve Dr. Emir Gökalp'e, kadim dostum Dr. Salih Akbaş'a, uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve tüm personele,

Hayatımın her anı gibi uzmanlık eğitimim boyunca da sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen anneme, babama, kardeşime,

Uzmanlık eğitimimin başından, tezimin son aşamasına kadar sabırla ve sevgiyle destek olan hayatıma anlam katan sevgili eşim Gamze'ye,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Cem Geyik

Kayseri, 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	i
TABLolar LİSTESİ.....	ii
RESİMLER LİSTESİ	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	i
1. GİRİŞ VE AMAÇ	2
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Atopik Dermatit.....	4
2.1.1. Atopik Dermatit Epidemiyoloji	4
2.1.2. Atopik Dermatit Etiyolojisi	6
2.1.3. Atopik Dermatit Patogenezi.....	9
2.1.4 Atopik Dermatit Kliniği.....	11
2.1.5. Atopik Dermatit Tanısı	14
2.1.6. SCORAD İndeksi	16
2.1.7. Atopik Dermatit Ayırıcı Tanısı.....	18
2.1.8. Atopik Dermatit Tedavisi	18
2.1.9. Atopik Dermatitte Hava Yolu İnflamasyonu.....	19
2.2. Hışıltı Fenotipleri	22
2.2.1. Geçici Erken Hışıltı	22
2.2.2. Nonatopik Persistan Hışıltı	22
2.2.3. IgE Aracılı Atopik Persistan Hışıltı	23
2.4. Astım Prediktif İndeksi	23
2.5. Hava Yolu Hiperreaktivitesi ile Alakalı Yeni Biyokimyasal Parametreler	24
2.5.1. Eotaksin 1/ CCL11.....	24
2.5.2. Timik Stromal Lenfopoetin (TSLP)	25

2.5.3. Soluble OX40L	25
2.5.4. IL-23	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	27
3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:	28
3.3. Çalışma Programı	28
3.4. Hemogram Ölçümü	28
3.5. Deri Testlerinin Uygulanması	29
3.6. Yoğunlaştırılmış Nefes Havaının Elde Edilmesi ve Çalışılması	29
3.6.1. Eotaksin 1 (CCL11) ve Interlökin 23 (IL-23) çalışılması:	29
3.6.2. Timik Stromal Lenfopoetin (TSLP) çalışılması:	30
3.6.3. Soluble OX40L (SOX40L) çalışılması:.....	30
3.6.4. Testlerin Ölçüm Prosedürü:	30
3.7. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR.....	31
4.1. Eozinofil Yüzdesi	32
4.2. Eozinofil Sayısı	33
4.3. SCORAD İndeksi	34
4.3. TSLP	34
4.4. Eotaksin	35
4.5. OX40L	36
4.5. IL-23	37
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	47
KAYNAKLAR	47

KISALTMALAR

AIDS:	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AMP:	Antimikrobiyal Peptidler
API:	Astım Prediktif İndeksi
CC:	Correlation Coefficient
EASI:	Eczema Area and Severity Index
EPR-3:	The U.S. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report
FLG:	Fillagrin
IL:	İnterlökin
INF-γ:	İnterferon Gama
LEKTI-1:	Lympho Epithelial Kazal Type 1 Inhibitor
PEF:	Peak Expiratory Flow
RANTES:	Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted
SCORAD:	Severity Scoring of Atopic Dermatitis
SPINK5:	Serine Peptidase Inhibitor, Kazal Type 5
STAT3:	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
TCRS:	Tucson Children's Respiratory Study
TKİ:	Topikal Kalsinörin İnhibitörleri
TNF-α:	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TSLP:	Thymic Stromal Lymphopoietin

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Atopik Dermatitin Klinik Özellikleri.....	14
Tablo 2. Atopik Dermatit Tanısında Göz Önünde Bulundurulacaklar.....	15
Tablo 3. Modifiye ve Orjinal Astım Prediktif İndeksinin Karşılaştırılması.....	24
Tablo 4. Çalışmaya Alınan Hastaların Özellikleri	32
Tablo 5. Atopik dermatit, persistan hışıltı ve kontrol grubunun karşılaştırılması.....	38

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Atopik Dermatitte Tipik Yanak Tutulumu ve Kurutlanma	12
Resim 2. Fleksürel bölgede atopik dermatit lezyonu.....	13
Resim 3. R-Tüp cihazı ve kullanımı	29

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Atopik Marş Gelişimi	6
Şekil 2. Epidermal Duvar Anormallikleri ve İmmün Disregülasyon	8
Şekil 3. SCORAD İndeksi	17
Şekil 4. Atopik Marş	21
Şekil 5. Gruplara Göre Eozinofil Yüzdelерinin Dağılımı	32
Şekil 6. Gruplara Göre Eozinofil Sayısının Dağılımı	33
Şekil 7. Gruplara Göre TSLP Düzeyinin Dağılımı	34
Şekil 8. Prik Testi Sonucuna Göre TSLP Düzeyinin Dağılımı	35
Şekil 9. Gruplara Göre Eotaksin Düzeyinin Dağılımı	35
Şekil 10. Prik Testi Sonucuna Göre Eotaksin Düzeyinin Dağılımı	36
Şekil 11. Gruplara Göre OX40L Düzeyinin Dağılımı	36
Şekil 12. Prik Testi Sonucuna Göre OX40L Düzeyinin Dağılımı	37
Şekil 13. Gruplara Göre IL-23 Düzeyinin Dağılımı	38

ATOPIK DERMATİTLİ BEBEKLERDE HAVA YOLU İNFLAMASYONU VAR MI?

ÖZET

Amaç: Atopik dermatit, kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Ancak sadece bir deri hastalığı değil hayatın ileri yıllarında başlayacak yeni alerjik hastalıkların da bir habercisi gibi kabul edilmektedir. Ağır atopik dermatiti olan bebeklerin % 60'ında astım gelişmektedir. Çalışmamızda atopik dermatitli bebeklerde erken dönemde havayolu inflamasyonu olup olmadığı değerlendirilmek istenmiştir.

Yöntem: Çalışmaya yaşları 36 ayın altında olan atopik dermatitli (n=30), persistan hışıltılı (n=22) ve sağlıklı kontrol grubu (n=21) olmak üzere toplam 73 bebek alındı. Atopik dermatitli bebeklerde ciddiyet derecesi SCORAD indeksi ile belirlendi. Persistan hışıltılı grubu Astım Prediktif İndeksi kullanılarak seçildi. Tüm bebeklerin eozinofil sayılarına bakıldı, 12 parametrelili deri prik testi yapıldı, R-tüp yöntemi ile yoğunlaştırılmış nefes havası toplandı. Yoğunlaştırılmış nefes havasında TSLP, OX40L, eotaksin ve IL-23 düzeyleri ELİZA yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: TSLP ve OX40L düzeyleri karşılaştırıldığında atopik dermatit, persistan hışıltılı ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Eotaksin düzeyleri persistan hışıltılı olan grupta sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). IL-23 düzeyleri ise sağlıklı kontrol grubunda, atopik dermatit ve persistan hışıltılı grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamız atopik dermatitli bebeklerde nefes havasında TSLP, OX40L, Eotaksin ve IL-23 düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Eotaksin düzeyleri persistan hışıltılı grubunda sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti. Ancak persistan hışıltılı ile atopik dermatit grubu arasında farklılık olmaması atopik dermatitli bebeklerde eozinofili hava yolu inflamasyonu olabileceğini düşündürmektedir. IL-23 düzeyleri hem atopik dermatitli hem de persistan hışıltılı bebeklerde düşük

bulunmuştur. Bu durum optimal tedavisi olmayan astımda yeni tedavi seçenekleri açısından umut vericidir.

Anahtar kelimeler: Atopik dermatit, eotaksin, IL-23, OX40L, persistan hışıltı, TSLP



DO INFANTS WITH ATOPIC DERMATITIS HAVE AIRWAY INFLAMMATION?

ABSTRACT

Objective: Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease. It is not just a skin disease, it often precedes the development of other atopic diseases. Around 60% children with severe atopic dermatitis develop asthma. The purpose of this study was to evaluate the early airway inflammation in infants with atopic dermatitis.

Methods: A total of 73 infants aged less than 36 months were included in the study, with atopic dermatitis (n = 30), persistent wheezing (n = 22) and healthy controls (n = 21). The severity of disease was determined by the SCORAD index in infants with atopic dermatitis. The persistent wheezing group was selected according to Asthma Predictive Index. Eosinophil counts were determined, skin prick tests were performed and exhaled breath condensates were collected via R-tube method. Levels of TSLP, OX40L, eotaxin and IL-23 in exhaled breath condensate were determined by ELISA.

Results: No significant difference was found in the levels of TSLP and OX40L in exhaled breath condensate among groups ($p > 0.05$). There was a significant difference in peripheral blood eosinophil counts among groups ($p < 0.05$). A significant difference was observed in eotaxin levels between the persistent wheezing group and healthy control group ($p < 0.05$). There was a significant difference in IL-23 levels among groups ($p < 0.05$).

Conclusion: Our study was the first study to evaluate the levels of TSLP, OX40L, eotaxin and IL-23 in exhaled breath condensate in infants with atopic dermatitis. The levels of eotaxin were higher in persistent wheezing group than healthy control group. But no significant difference was found in the levels of eotaxin between the persistent wheezing and atopic dermatitis group. This result considered us that eosinophilic airway inflammation may be present in the infants with atopic dermatitis. IL-23 levels were significantly lower in both atopic dermatitis and persistent wheezing groups than

healthy control group. IL-23 and related compounds could provide novel therapeutic approaches to the treatment of persistent wheezing and atopic dermatitis.

Key words: Atopic dermatitis, eotaxin, IL-23, OX40L, persistent wheezing, TSLP



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atopik dermatit, bebeklik ve erken çocukluk döneminde oldukça sık görülen kronik tekrarlayan bir cilt hastalığıdır. Astım, allerjik rinit ve besin allerjisi gibi ek hastalığı olanlarda daha sık görülmekle birlikte, çocukluk çağında görülme sıklığı % 10-30'dur. Hastalığın en tipik özelliği şiddetli kaşıntı, kuru deri, eritemli yama ve plaklardır. Atopik dermatitli hastalar, ilerleyen dönemlerde allerjik rinit ve/veya astım gelişimine daha yatkındırlar. Bu süreç “Atopik Marş” olarak adlandırılır.

Atopik hastalıkların sıklığı son dekadlarda oldukça artmıştır ve günümüzde neredeyse toplumun % 20'sinde görülmektedir. Atopik dermatitli hastalar hayatlarının bir döneminde allerjik rinit ve astım olabilirler. Bazı hastalarda yıllarca semptomlar devam ederken, bazılarında ise yaş ile beraber semptomlarda rahatlama görülmektedir. Atopik dermatit toplumun önemli bir bölümünü kapsayan bir hastalıktır.

Yaptığımız çalışmanın amacı atopik dermatitli bebeklerde hava yolu inflamasyonunu değerlendirmektir. Bu çalışmada astım gelişimi açısından risk altında olan atopik dermatitli bebeklerin yoğunlaştırılmış nefes havaları ile persistan hışıltı ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılarak, atopik dermatitli ve aktif hava yolu şikayeti olmayan bebeklerde hava yolu inflamasyonunun varlığı araştırılmak istenmiştir.

Günümüzde yoğunlaştırılmış nefes havasında çeşitli inflamatuvar mediyatörler, oksidanlar ve iyonlar tanımlanmıştır. Yoğunlaştırılmış nefes havası ilerleyen dönemlerde akciğer hastalıklarının izleminde, takibinde ve tanısında önemli bir yere sahip olma konusunda emin adımlarla ilerlemektedir.

Çalışmamızda daha önce nefes havasında çalışılmamış olan IL-23, TSLP, sOX40L ve Eotaksin 1 düzeyini çalışarak;

- 1) IL-23, TSLP, sOX40L ve Eotaksin 1'in atopik dermatitli hastalarda erken hava yolu inflamasyonu belirteci olarak rolünün belirlenmesi,
- 2) IL-23, TSLP, sOX40L ve Eotaksin 1'in miktarının SCORAD indeksi ile karşılaştırılarak hastalık şiddeti ile ilişkisinin olup olmadığının belirlenmesi,
- 3) IL-23, TSLP, sOX40L ve Eotaksin 1'in eozinofil sayısı ile ilişkisinin saptanmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atopik Dermatit

Atopik dermatit, bebeklik ve erken çocukluk döneminde sık görülen kronik tekrarlayan cilt hastalığıdır. Çocukların % 10-30'unda görülmesi ile birlikte, genellikle astım, allerjik rinit ve besin allerjisi gibi diğer atopik hastalığı mevcut olanlarda daha sık görülür. Atopik dermatitli hastalar, ilerleyen dönemlerde allerjik rinit ve/veya astım gelişimine daha yatkındırlar. Bu sürece “Atopik Marş” denir. Hastalığın en tipik özelliği şiddetli kaşıntı, kuru deri, eritemli yama ve plaklardır.

2.1.1. Atopik Dermatit Epidemiyoloji

Görülme sıklığı genel olarak çocuklarda ortalama % 10-20, erişkinlerde ise % 1-3'dür. Gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı % 13 ile % 37 arasında değişmektedir (1). Epidemiyolojisi hakkında ne kadar az şey biliniyor olsa da coğrafi bir dağılımı olduğu bilinmektedir. Türkiye’de 10-11 yaş grubu okul çocuklarında yapılan bir çalışmada atopik dermatit sıklığı % 8,1 olarak bulunmuştur (2). Gelişmekte olan ülkelere hastalık sıklığının gelişmiş ülkelere göre daha düşük olması dikkat çekmektedir. Ancak ülkelerin gelişmişlik seviyesinde artma ile birlikte hastalık sıklığında da artma ortaya çıkmıştır. Artan sıklık ile birlikte atopik dermatit hem gelişmiş ve hem gelişmekte olan ülkeler için bir problem halini almaya başlamıştır (3).

Hava kirliliğine ve kapalı alan allerjenlerine (özellikle ev tozu akarları) artmış maruziyet, emzirmede azalma ve beraberinde atopik dermatite karşı olan artmış farkındalık hastalığın sıklığındaki artışın birer sebebi olarak görülmektedir.

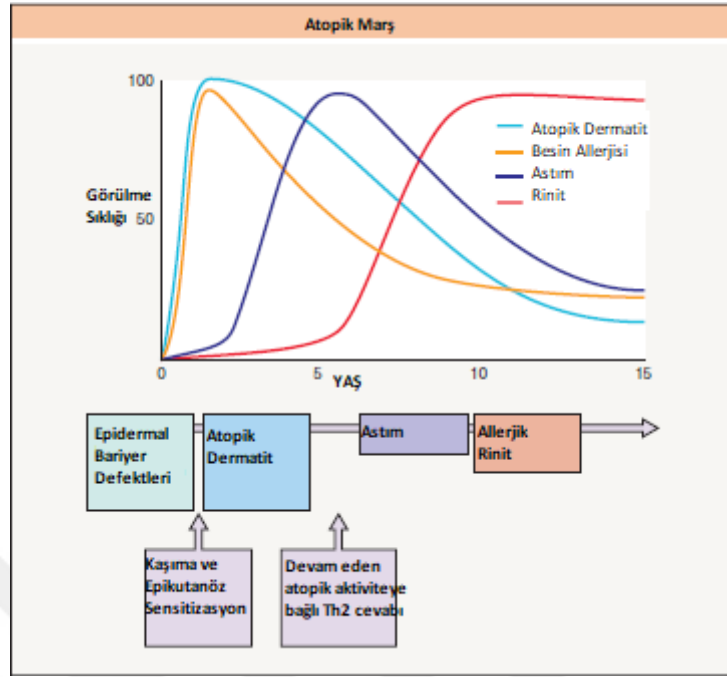
Hastalık, çocukların büyük bir kısmında ilk altı ay içerisinde kendisini gösterirken, yetişkin dönemde de hastalığın ortaya çıktığı görülebilmektedir. Atopik dermatit çoğu zaman “Atopik Marş”ın ilk bulgusudur.

Atopik Marş:

Başlıcaları atopik dermatit, allerjik rinit ve astım olan atopik hastalıkların sıklığı son dekadlarda oldukça artmıştır ve günümüzde neredeyse toplumun % 20’sinde görülmektedir. Atopik marş terimi atopik dermatitli hastalarda sırasıyla allerjik rinit ve astım gelişimini vurgulamak için kullanılmaktadır (4). Atopik dermatitli hastaların kiminde yıllarca semptomlar devam ederken, kiminde ise yaş ile beraber semptomlarda rahatlama görülür (5). Altta yatan atopi hikayesinin atopik dermatit, allerjik rinit ve astım ile ciddi ilişkisi olduğu düşünülmektedir (6). Atopik hastalıkların, atopik yolak ile ilişkili tamamen alakasız hastalıklarla birlikte görülme ihtimalinin yanında, egzema ve geç başlangıçlı atopik solunum hastalıklarıyla arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir. Atopik marş konsepti yapılan bir çok çalışma ile desteklenmektedir (7, 8).

Atopik marşın ilk basamağı olarak atopik dermatit gösterilmektedir. Atopik dermatit kaşıntılı bir cilt hastalığıdır. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) çalışmasına göre atopik dermatit sıklığı 56 ülkede yapılan çalışmada % 0.3 ve % 20.5 arasında değişmektedir, ancak prevalansın gittikçe arttığı izlenmektedir (9).

Atopik dermatit astım gelişimi için major bir risk faktörüdür. Atopik dermatitli hastalarda astım gelişme sıklığı atopik dermatit hastası olmayanlara göre artmış şekilde bulunmuştur. Egzeması olan hastalarda ise çevresel etkenlere karşı spesifik IgE duyarlılığı olan hastaların, duyarlılığı olmayan hastalara göre daha fazla risk altında olduğu gösterilmiştir (10). Astım gelişimi için en önemli risk faktörleri IgE sensitizasyonu ve erken başlangıçlı ciddi atopik dermatittir. Atopik dermatit şiddeti ise atopik marş gelişimiyle ilişkilidir (8).



Şekil 1. Atopik Marş Gelişimi

Yapılan bir çalışmada, atopik dermatitli çocukların beş yıl içerisinde astım ve allerjik rinit gelişme sıklığı açısından üç kat daha fazla risk altında oldukları gösterilmiştir. Dermatit tiplendirmesi yapıldığında ise ciddi, persistan ve erken başlangıçlı dermatiti olan hastalarda daha sık allerjik rinit ve astım geliştiği tespit edilmiştir (11).

Yapılan başka bir çalışmada ise iki yaş öncesinde atopik dermatit geçiren hastaların, geçirmeyenlere göre adölesan dönemde atopik dermatit geçirme ihtimalinin üç kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışma bu hastaların daha sonraki dönemlerde astım ve allerjik rinit açısından risk altında olduklarını da göstermişlerdir (12).

İnfanıl dönemde atopik dermatit geçiren hastaların neredeyse yarısında adölesan dönemde ya dermatit ya rinit ya da astım geliştiği de unutulmamalıdır (12).

2.1.2. Atopik Dermatit Etiyolojisi

Atopik dermatit, cilt bariyerinde defektlere, cildin immün yanıtında azalmaya, çevresel allerjenlere ve mikrobiyal patojenlere karşı artmış T-hücre yanıtına sebep olarak kronik cilt inflamasyonuna yol açan kompleks genetik bir bozukluktur.

Atopik dermatitin etiyolojisi multifaktöryeldir. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörler hastalığın gelişiminde rol oynar.

2.1.2.1 Atopik Dermatit Genetiği

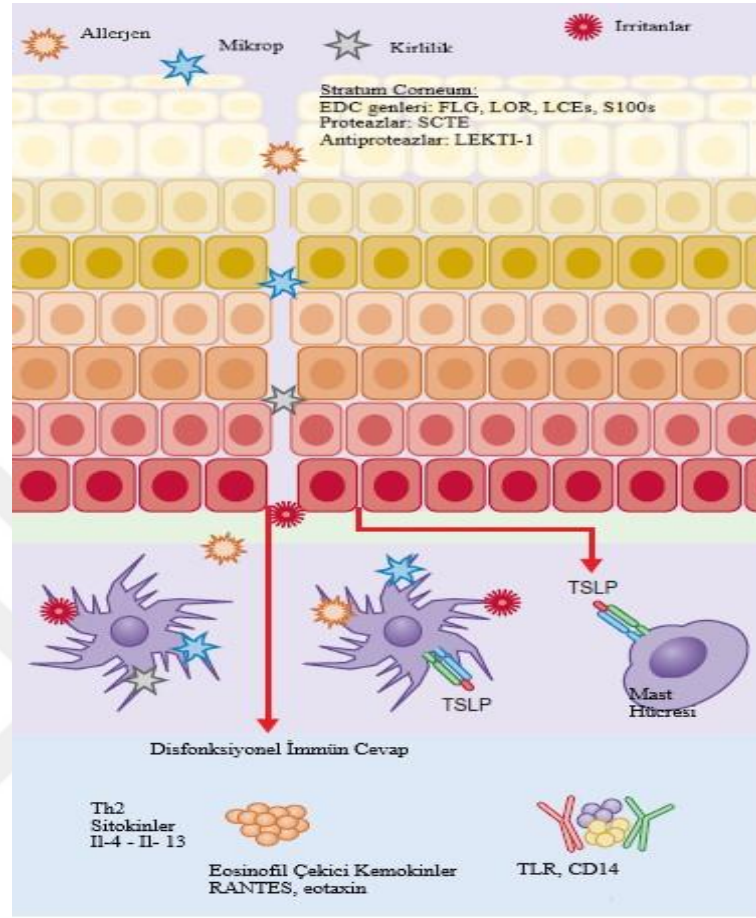
Atopik dermatit hastalığının genetiği kompleks olmakla birlikte, henüz üzerinde araştırmaların devam ettiği bir alandır. Birden çok farklı genin atopik dermatit gelişiminde katkısı olduğu bilinmektedir. Bunun yanında cilt bariyerinde bozulma, epidermal farklılaşma, immün cevap ve konak savunmasındaki değişikliklerin atopik dermatit oluşumunda anahtar role sahip olduğu düşünülmektedir. Cilt bariyeri anormalliğinin anlaşılmasında, fillagrin (FLG) proteinini kodlayan gende fonksiyon kaybı ile seyreden mutasyonun tanımlanması önemli bir rol oynamıştır (13). FLG gen mutasyonu olan hastalarda erken başlangıçlı, ciddi ve persistan atopik dermatit görülmektedir. Bunun yanında FLG gen mutasyonu olan bireylerde astım, besin ve solunum yolu allerjileri daha sık olarak bulunmaktadır (13).

Bu genetik yatkınlık; aile bireylerindeki artmış hastalık sıklığı (monozigot ikizlerde % 77 ve dizigot ikizlerde % 15 konkordans) ile desteklenmiştir (14).

Atopik dermatitli hastalarda cilt bariyerine yönelik yapılan araştırmalarda, cilt bariyeri proteinleri olan loricrin ve involucrin hem sağlıklı, hem de dermatit olan cilt bölgelerinde azalmış olarak bulunmuştur (15). Yeni yapılan araştırmalarda, serine peptidase inhibitor, kazal type 5 (SPINK5) geninden şüphelenilmektedir. SPINK5 üst epidermiste, lympho epithelial kazal type 1 inhibitor (LEKTI-1) sentezleyerek etkisini gösterir. LEKTI-1 ise iki serin proteazı inhibe ederek, deskuamasyon ve inflamasyona sebep olur (Şekil 2).

2.1.2.2. Atopik Diyatez

Atopik dermatitli çoğu hasta, çevresel allerjene karşı artmış IgE yanıtına genetik yatkınlık gösterir. Bu anormal IgE yanıtı ve T-helper tip 2 benzeri sitokinlerin fazla salınmasına sebep olan hücresel anormallikler, bu hastalıklarda görülen eozinofilinin de sebebidir. Erken başlangıçlı atopik dermatit, artmış respiratuvar allerji riski ile birlikte. Ailesinde astım hikayesi olan ve 3 aylıktan daha önce semptom göstermeye başlayan hastalarda astım birlikteliği en sıktır. Yapılan bir çok çalışmada astım, rinokonjonktivit ve erken başlangıçlı atopik dermatit arasındaki ilişkiden bahsedilmiştir (16).



Şekil 2. Epidermal Duvar Anormallikleri ve İmmün Disregülasyon

(TSLP: Timik Stromal Lenfopoetin, TLR: Toll Like Reseptör. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface 2009 J. Allergy Clin İmmunol 2010 kaynağından türkçeleştirmiştir.)

Atopik dermatitli 94 hastada yapılan bir çalışmada, yedi yaşına kadar sadece hastaların 14'ünde allerjik rinit ve astım gelişmediği görülmüştür (8). Buna ek olarak, atopik dermatitli çocuklarda astım, atopik dermatit hastalığı olmayan astımlı çocuklara göre çok daha ağır seyretmektedir. Bu da epidermal allerjen sensitizasyonunun, sistemik allerjik yanıt yoluyla daha ciddi ve persistan hastalığa yol açtığı anlamına gelmektedir.

Atopik dermatitli hastalar, astım ve allerjik rinit hastalarında olduğu gibi hem allerjik hem de non-spesifik etkenlere reaksiyon verirler. Atopik bireylerde inflamatuvar hücrelerin anormal intrinsik hiperreaktivitesi, daha düşük düzeylerde irritana dahi yanıt verilmesine sebep olur. Bu gözlemler atopik dermatitin kutanöz

anormalliklerinin, konak ve işgalci hücrelerin kompleks etkileşimlerinden kaynaklandığını göstermektedir.

2.1.3. Atopik Dermatit Patogenezi

Atopik dermatitin iki tipi tanımlanmıştır. Atopik egzema IgE aracılıklı sensitizasyon ile alakalıdır ve atopik dermatit hastalarının % 70-80'inde görülür. Nonatopik egzema ise % 20-30'unda görülür. Her iki atopik dermatit tipinde de eozinofili mevcuttur.

Atopik dermatitli hastalarda bir çok immünoregülatuar anormallik saptanmıştır. Atopik dermatit hastalarının B hücreleri daha fazla IgE salgılayarak yüksek IgE seviyelerine sebep olurlar. Aynı zamanda bu hastaların T hücrelerinde fazla miktarda IL-4 ve IL-4 reseptörü salgılanır. Atopik dermatitin intrinsek ve ekstrinsek yolağı göz önüne alınırsa, ekstrinsek atopik dermatitte T hücreleri B hücreleri ile etkileşime geçerek IgE salgılanmasını artırırken, intrinsek atopik dermatitte bu olay gerçekleşmemektedir (17).

Atopik dermatitte cilt inflamasyonunda keratinositlerin yeri gittikçe daha çok önem kazanmaya başlamıştır (18). Atopik dermatitli hastaların keratinositleri, TNF- α ve INF- γ ile stimüle olduklarında yüksek seviyede RANTES (Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted) sentezlerler. Keratinositler aynı zamanda IL-4 ve IL-13 yapımında rol oynayan Timik Stromal Lenfopoetinin (TSLP) önemli bir kaynağıdır. Genetik olarak üretilen ve TSLP'nin fazla salgılandığı farelerde atopik dermatit benzeri cilt lezyonları görülmüştür (19).

Atopik dermatit hastalarındaki konak immün cevabı azalmış olmakla beraber, bir Th2 öncülü ve IL-7 benzeri sitokin olan TSLP miktarında artma görülmektedir.

Atopik dermatit hastalarındaki sitokin ekspresyonu, altta yatan inflamasyonu gözler önüne sermektedir. Yapılan bir çalışmada atopik dermatitli hastalarda, dermatitli ve dermatitsiz alanlarda IL-4'ün artmış olduğu bulunmuştur. Atopik dermatitli hastalarda akut ve kronik lezyonlar incelendiğinde IL-4 ve IL-5'in dermatitli ve dermatitsiz ciltte, sağlıklı bireyin cildine göre yüksek olduğu gözlenmiştir. Kronik cilt lezyonlarında ise her ne kadar IL-4 düşük seyretse de, IL-5'in artmış olduğu gözlenmiştir. Aktive eozinofillerin kronik lezyonlarda akut lezyonlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (20). Aynı zamanda IL-13 seviyesinin akut atopik dermatitte kronik atopik dermatit ve psöriazisten yüksek olduğu görülmüştür. Bu da IL-13'ün atopik

dermatit patogenezinde rolü olduğunu ve akut inflamasyonun Th2 aracılıklı olarak ortaya çıktığını göstermektedir.

Keratinositler, proinflamatuvar sitokin salınımının dışında, β -defensin ve β -cathelicidin başta olmak üzere antimikrobiyal peptitler salgılayarak kutanöz immün cevapta rol oynarlar. Atopik dermatit hastalarında ise bu antimikrobiyal ajanlar daha az salgılanır ve bu durum belki de atopik dermatit hastalarındaki *S. Aureus*, virüs ve mantar kolonizasyonunun bir sebebidir (21).

Sağlıklı insanlarda cilt; iritanlara, sıvı kaybına ve enfeksiyonlara karşı koruyucu bir bariyer görevini görmektedir. Cildin düzgün fonksiyon gösterebilmesi için uygun nem oranı, lipid miktarı, immün cevap fonksiyonu ve yapısal bütünlük gerekmektedir. Ciddi kuru cilt, atopik dermatitin olmazsa olmazıdır. Kuru cilt ise epidermal bariyerin bozulmasından ve bunun neticesinde ciltten sıvı kaybı, ciltte artmış mikrobiyal kolonizasyon ve cilde artmış allerjen penetrasyonundan kaynaklanmaktadır (18). Atopik dermatit hastalarında ciltte staphylococcus kolonizasyonu görülür. Bazı vakalarda herpes kolonizasyonu da görülebilir. Bu vakaların görülüyor olması konak savunma sisteminde bir defekt olduğu göstermektedir.

Mantarları, bakterileri ve virüsleri hedef alan antimikrobiyal peptitler (AMP) konak savunmasında hayati öneme sahiptir. AMP anyonik yapıları ile mikrobik membranları delen ve mikrobiyal lizise yol açan küçük katyonik proteinlerdir. Direkt antimikrobiyal etkinliklerinin yanında, sitokin ve kemokin salınımıyla da ilgilidirler. Sağlıklı ciltlerde AMP keratinositler tarafından sentezlenirken, inflame deri bölgesinde ise infiltrate eden nötrofiller ve konakçı mast hücreleri gibi birçok farklı hücre tarafından sentezlendiği gösterilmiştir (22).

Antimikrobiyal peptitlerin atopik dermatitteki rolü kompleks ve tartışmalıdır. AMP'nin atopik dermatitteki rolünü araştıran tüm çalışmalar, atopik dermatitli hastaların mikrobiyal kolonizasyona psoriasisden neden daha yatkın olduğu üzerinde durmaktadır. Atopik dermatitli hastalarda AMP veya mRNA seviyesi, psoriasisli hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktür (21). Bu da bakteriyel kolonizasyonun immün bozukluk sebebi ile olabileceğini göstermiştir.

Fillagrin epiderminin yapısal bir proteindir ve fillagrinin yıkım ürünleri epidermal bariyer için hayati öneme sahiptir. Atopik dermatitli hastaların % 50'sinde FLG gen

mutasyonu saptanmıştır. Aynı zamanda atopik dermatit hastaları, epidermal bariyer fonksiyonunda azalma ve antimikrobiyal peptitlerin bozulmuş üretimi sebebiyle ortaya çıkan doğal immünitelerindeki defekt yüzünden bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar açısından artmış risk altındadır (13).

Kemokin reseptör-2 eksik fare modellerinde IL-23 enjekte edildiğinde cilt lezyonlarında artma izlenmiştir. IL-23'ün bu etkisinin IL-17 ve IL-22 üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir. Atopik dermatitte artmış IL-4, IL-22, TSLP ve eozinofilin de bu oluşuma katkısı mevcuttur (23).

Son gelişmeler ile birlikte atopik dermatit patogenezinde en önemli unsurun cilt bariyer defekti olduğu düşünülmektedir. Atopik dermatitli hastalarda cilt bariyer defektinden FLG'nin sorumlu olduğu unutulmamalıdır. TSLP başta olmak üzere çeşitli interlökinler hastalığın patogenezinde rol almaktadır ve yapılan birçok çalışmada bu rolleri gösterilmektedir. Oluşan cilt bariyerdeki bu defektin sebebinin anlaşılması ve bunu düzeltmeye yönelik çalışmalar yapılması hastalığın anlaşılmasında ve tedavisinde büyük öneme sahiptir.

2.1.4 Atopik Dermatit Kliniği

Atopik dermatit % 90'ı beş yaşın altında olmakla beraber, erken çocuklukta başlar. Eğer çocukluk egzeması hikayesi olmadan, yetişkin dönemde başladığı görülürse diğer hastalıklar mutlaka ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

Her ne kadar yapılan eski çalışmalarda atopik dermatitin sıklıkla adölesan dönemde düzeldiği gösterilmiş olsa da, yeni çalışmalar bu konuda daha kötümser görünmektedir. Yapılan bir çalışmada, bebeklik çağında tanı konulan 11-13 yaşına kadar takip edilen atopik dermatit vakalarının, her ne kadar hastaların % 65'inin kliniğinde düzelme saptansa da sadece % 18'inde tam olarak düzelme olduğu gösterilmiştir (24). Yapılan başka bir çalışmada hayatlarının ilk iki yılında tanı alan hastaların % 72'sinin 20 yıl geçse dahi hastalığı taşımaya devam ettiği bildirilmiştir (25). Buna ek olarak orta derecede dermatit ile tedavi edilen adölesanların yarısının yetişkin dönemde relaps olduğu gözlenmiştir. Çocukluk çağında atopik dermatit tanısı alan ve tekrarlayan el yıkama gerektiren işlerde çalışan hastaların ellerinde dermatit daha sık görülmektedir. Yedi yaşına kadar izlenen atopik dermatitli

hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise, yedi yaş sonunda egzemanın hafiflediği, hastaların ortalama 1/3'ünde ise hastalığa dair bir bulgu kalmadığı gözlenmiştir (8).

Atopik dermatitin herhangi bir patognomik cilt lezyonu ve özel laboratuvar bulgusu yoktur. Tanı major ve yardımcı tanı kriterleri ile konulabilir (26). Semptomları standardize etmek için SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) ve EASI (Eczema Area and Severity Index) gibi skalalar kullanılır. Bu klinik skorlamalar ciddi kaşıntı, kronik tekrarlayan seyir, atopik hikaye, cilt lezyonlarının tipik yerleşimi ve morfolojisi ile yapılmaktadır. Atopik dermatit hastalarının kaşıntı eşiği daha düşük olmakla beraber tanı için kaşıntı olmazsa olmazdır,

Akut atopik dermatitin karakteristik özellikleri, ciddi kaşıntı, ekzoriyasyonla birlikte seyreden eritematöz papüller, vezikülasyon ve ciddi eksüdadır. Subakut atopik dermatit eritematöz, ekzoriyasyonlu pullanma ile seyrederken, kronik atopik dermatitte ise cilt kalınlığında artma, likenifikasyon ve fibrotik papüller ön plandadır. Kronik atopik dermatitli hastalarda bu üç evrenin de klinik özellikleri izlenebilmektedir. Buna ek olarak hastaların genellikle kuru cildi dikkat çekmektedir. Atopik dermatitli hastaların hem lezyonlu hem lezyonsuz cildi karşılaştırıldığında, pH, su tutulumu ve su kaybında ciddi farklar görülebilir.



Resim 1. Atopik Dermatitte Tipik Yanak Tutulumu ve Kurutlanma

Atopik dermatitte yüzde kurutlanma (Sağ) (Eichenfield LF, Friedan IJ, Esterly NB: Textbook of neonatal dermatology, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 242.)

İnfanıl Atopik Dermatit: Genellikle hayatın ikinci ayından sonra ortaya çıkar. Genellikle yanaklarda ödemli papüller ve papüloveziküler döküntülerle beraber seyreder. Döküntüler yüzün orta kısmını atlar. Lezyonlar kurutlu ve akıntılı büyük plaklar halini alabilir.

Bebeklik döneminde atopik dermatit, yüz, saçlı deri ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde daha sık görülür. Bez bölgesi genellikle korunmuştur, korunmadığı zamanlarda candida türleri ile sekonder enfeksiyonlar düşünülmelidir. Bunun yanında infragluteal tutulum oldukça sık görülür. Büyük çocuklarda ekstremitelerin fleksör katlantı alanlarında lezyonlar daha sık izlenir. Yapılan bir çalışmada üç yaşına kadar olan çocuklarda, kol ve eklem tutulumlarının hastalığın seyrinin belirlenmesi açısından en önemli veri olduğu gösterilmiştir (27). Göz kapağı tutulumu her ne kadar atopik dermatitin izole bir tutulumu olarak görülse de, her zaman kontakt dermatit ayırıcı tanısında düşünülmelidir.

Çocukluk Çağı Atopik Dermatiti: Genellikle 2-12 yaş arasında görülen atopik dermatit bu şekilde adlandırılır. Eksüdasyon daha az olarak görülmekle birlikte, likenifikasyon daha fazladır. Genellikle ekstremitelerde fleksör yüzeyler tutulur.

Adölesan Çağ Atopik Dermatiti: Genellikle 12 yaşından büyük çocuklarda görülür. Bu grupta likenifikasyon daha fazla izlenmektedir. Fleksural bölge tutulumu devam etmektedir. Bu yaş grubunda daha sık olarak el dermatiti görülür.



Resim 2. Fleksürel bölgede atopik dermatit lezyonu

(Bolognia, Jean., Jorizzo, Joseph L.Schaffer, Julie V. (Eds.) (2012) Dermatology)

2.1.5. Atopik Dermatit Tanısı

Atopik dermatit tanısı, cilt lezyonlarının dağılımı, morfolojisi ve hastanın kliniğine göre konur. En çok bilinen tanı kriterleri 1980 yılında Hanifin ve Rajka tarafından oluşturulan tanı kriterleridir. Dört major ve 23 minör kriterin üç tanesinin var olması tanı için gerekli gösterilmiştir. Ancak bu kadar fazla sayıda kriter olması klinik uygulama için oldukça zordur. Pitriasis alba gibi bazı minör kriterler kötü tanımlanmış ve spesifik olmamakla beraber, meme başı egzeması gibi bazı minör kriterler ise atopik dermatit için her ne kadar spesifik olsa da, nadiren görülmektedir (28). Bir çok uluslararası organizasyon (Kang and Tian Criteria, International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Criteria) bu kısıtlılıkları bildirmiş ve bunlara yönelik modifikasyonlar yapmışlardır. Birleşik krallık çalışma grubu ise dermatolog dışındaki tüm doktorların ayırt edebilmesi için bir tanesi zorunlu olmak ile beraber laboratuvar çalışması gerektirmeyen beş major kriter seçmişlerdir (28).

2003 yılında, American Academy of Dermatology tarafından küçük yaştaki çocuklarda kullanımının zorluğu üzerine, hasta yararı gözetilerek, küçük çocuklarda ve bebeklerde daha güvenli kullanılacak bir düzenleme yapılmıştır (29) (Tablo-2).

Tablo 1: Atopik Dermatitin Klinik Özellikleri

Major Özellikleri
Kaşıntı
Bebeklerde ve çocuklarda yüz ve ekstansör yüzey tutulumu
Yetişkinlerde fleksüral likenifikasyon
Kronik ve tekrarlayıcı dermatit
Ailede atopik hastalık hikayesi
Minör Özellikleri
Kserozis
Kutanöz Enfeksiyonlar
Ellerde ve ayaklarda nonspesifik dermatit
İktiyozis, keratozis pilariz
Pitriasis alba
Meme başı egzeması
Beyaz dermatografizm
Anterior subkapsüler katarakt
Artmış serum IgE seviyeleri
Pozitif cilt testi

(Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic Features of Atopik Dermatitis. Acta Derm Venereol (Stoch) 1980 kaynağından türkçeleştirilmiştir)

2.1.5.1. Tanıda Biyokimyasal Belirteçlerin Yeri

Atopik dermatit tanısı klinik olarak konulur. Atopik dermatiti diğer hastalıklardan ayırt eden bir biyokimyasal belirteç henüz bulunamamıştır. En sık görülen laboratuvar bulgusu artmış allerjen spesifik veya total IgE seviyeleridir, ancak laboratuvar bulguları yaklaşık olarak hasta popülasyonunun % 20'sinde görülmez (30). Bazı durumlarda IgE seviyesinin takip esnasında arttığı görülmüştür, bu da IgE'nin sekonder bir işlevi olduğu şüphesini akla getirmektedir (30). Her ne kadar hastalık şiddeti IgE düzeyleri ile korele gibi görünse de, bazı hasta bireylerde normal düzeyde bulunması ve bazı atopik olmayan durumlarda da ortaya çıkması sebebiyle güvenilir bir belirteç değildir (31).

Tablo 2. Atopik Dermatit Tanısında Göz Önünde Bulundurulacaklar

Esas Özellikler: (Olmak zorunda olanlar)
Kaşıntı
Egzema • Tipik morfoloji ve yaş spesifik patern • Kronik veya kronik tekrarlı hikayesi
Önemli Özellikler: (Çoğu vakada görülür, tanıyı destekler)
Erken başlangıç yaşı
Atopi • Aile hikayesi • IgE reaktivitesi
Kserozis
İlişkili Özellikler: (Bu klinik özellikler atopik dermatit tanısından şüphelendirir ancak atopik dermatiti tanımlada spesifik değildir.)
Atipik vasküler cevap (Yüzde solukluk, beyaz dermatografizm, gecikmiş kapiller dolum zamanı)
Keratozis pilaris, pitriazis alba, hiperlineer avuç içi, iktiyozis
Oküler ve periorbital değişiklikler
Diğer rejyonal bulgular (perioral değişiklikler, periaurikular lezyonlar)
Perifoliküler belirginleşme, likenifikasyon, prurigo lezyonları

Yeni T lenfosit gruplarının, özgün sitokin ve kemokinlerin keşfi ile birlikte yeni biyobelirteçlerin bulunacağına dair umutlar artmıştır. Bu biyobelirteçlerin başlıcaları CD30, Macrophage Derived Chemoattractant, IL -12, -16, -18, -31'dir. Bazılarının hastalık şiddeti ile korelasyonu SCORAD ve başka hastalık şiddeti skorları ile

karşılaştırılarak gösterilmiştir (32). Ancak hiçbir hastalığın tanısı ve izleminde anlamlı sensivite ve spesifite gösterememişlerdir.

Her ne kadar yüksek serum IgE seviyesi ve FLG gen mutasyonu ağır seyirli hastalığın tahmininde kullanılsa da, rutin olarak klinik seyrinde kullanılması henüz önerilmemektedir (33).

2.1.6. SCORAD İndeksi

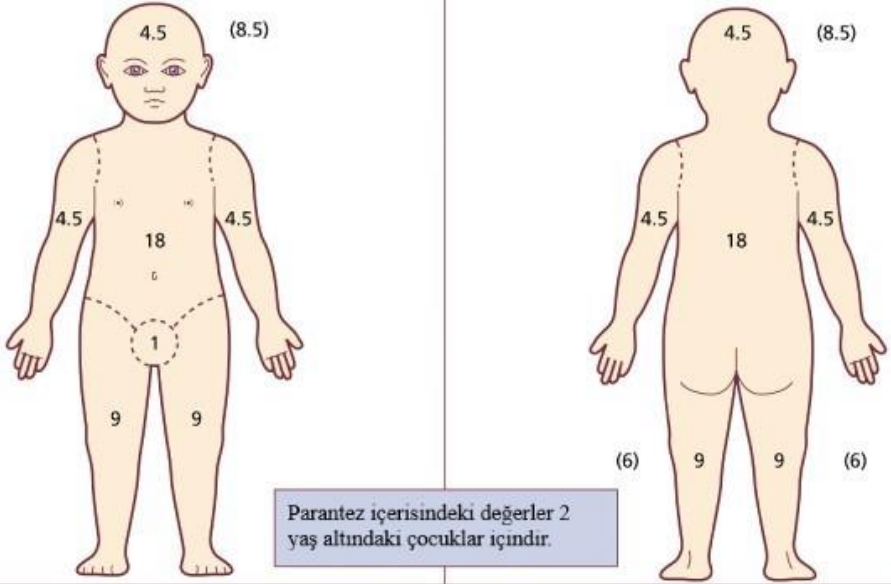
Atopik dermatit ciddiyetinin sınıflaması için birden çok skorlama indeksi kullanılmaktadır. Bunların en çok kullanılanı olan SCORAD üç objektif semptom ve subjektif kriterlerin birleşiminden oluşmaktadır. SCORAD indeksi hastalık ciddiyetini belirlemek için kullanılan bir gereçtir. Aynı anda hastalığın takibinde de yeri vardır (34).

Tutulum Alanı: Tutulum alanı dokuzlar kuralına göre hesaplanır. Genellikle şekil üzerinden seçim yapılarak çalışılır. Baş ve boyun % 9, üst ekstremitelerin her biri % 9, alt ekstremitelerin her biri %18, üst vücut ön kısım % 18, sırt % 18 ve genitaler % 1 olarak hesaplanır. Hepsinin toplamı “A” değeri olarak hesaplanır. A’nın maksimum değeri 100’dür.

Hastalığın Şiddeti: Tipik olarak tutulan bir alan değerlendirmeye alınır. Bu bölümde kızarıklık, şişlik, kaşıma izleri, likenifikasyon, akıntı ve kurutlanma değerlendirilir. Lezyonsuz bir bölgede ise cilt kuruluğu yok (0), hafif (1), orta (2) ve ciddi (3) olmak üzere değerlendirilir. B’nin maksimum değeri 18’dir.

Subjektif Semptomlar: Subjektif semptomlar olan kaşıntı ve uykusuzluk kendi içerisinde değerlendirilir. Her ikisi de bir skala üzerinden hasta veya yakını tarafından işaretlenir. Sıfır değeri semptomun hiç olmamasını gösterirken 10 ise en şiddetli durumu ifade eder. Her bir parametre değerlendirildikten sonra, değerler toplanır ve “C” değeri bulunur. C’nin maksimum değeri 20’dir.

Toplam Sonuç: Hesaplanan toplam sonuç hastanın SCORAD değerini verir. SCORAD değeri $A/5 + 7B/2 + C$ formülü ile hesaplanır (Şekil 3). 25 puanın altı hafif, 25-40 puan arası orta, 50 puanın üstü ise ağır atopik dermatit olarak adlandırılır.

SCORAD EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS		Departman:	
Soyadı:	Adı:	Doktoru:	
		Kullandığı Topikal Steroid:	
Doğum Tarihi:		Potensi:	
Muayene Tarihi:		Kullandığı miktar/süre:	
		Hastalık Atak Sayısı:	
			
A: Tutulum Alanı:			
B: Şiddeti		C: Subjektif Semptomlar: Kaşıntı ve Uykusuzluk	
Kriterler	Şiddeti		
Eritem		SCORAD A/5+7B/2+C 	
Ödem, papülsasyon			
Akıntı, kurutlanma			
Ekskoryasyon			
Likeniifikasyon			
Cilt kuruluğu		Cilt kuruluğu lezyonsuz ciltte değerlendirilir.	
Kaşıntı: 0 Uykusuzluk: 10			
Tedavi:			
Notlar:			

Şekil 3. SCORAD İndeksi

(Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis Kaynağından Türkçeleştirilmiştir.)

2.1.7. Atopik Dermatit Ayırıcı Tanısı

Birçok hastalık atopik dermatit ile karışabilmektedir. Wiskott-Aldrich sendromu X'e bağlı resesif taşınan ve egzematöz döküntü, trombositopeni, humoral ve selüler immünitede defekt ile seyreden bir hastalıktır. Ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken başka bir hastalık ise Signal Transducer and Activator of Transcription 3'ü (STAT3) kodlayan gende mutasyon ile seyreden hiper IgE sendromudur. Multisistemik otozomal dominant geçiş gösteren bu hastalık rekürren derin yerleşimli bakteriyel enfeksiyonlar, kutanöz soğuk abseler ve S. Aureus pnömonileriyle seyreder (35).

Kaşıntılı cilt ile karakterize diğer bir hastalık ise uyuzdur. Genital ve aksiller alanlara yayılım, lineer lezyonların varlığı, etkenin cilt kazıntısından izole edilebiliyor olması ile atopik dermatitten ayrılır. Yetişkin veya adölesan bir hastada daha önce atopi hikayesi olmadan ani başlangıçlı egzematöz dermatit varlığı akla ilk önce kontakt dermatiti getirmelidir ancak kutanöz T hücreli lenfomanın ekartasyonu da ihmal edilmemelidir. Atopik dermatite benzeyen cilt döküntülerinin aynı zamanda AIDS hastalığında da görülebildiği unutulmamalıdır.

Dermatiti uygun tedaviye rağmen düzelmeyen hastalarda kontakt irritan mevcudiyeti düşünülmelidir (35). Atopik dermatitli hastalarda kontakt dermatit, kontakt dermatite özgün vezikülobüllöz döküntülerle seyretmek yerine, atopik dermatitin alevlenmesi olarak seyredebilmektedir. Şüphe varlığında yama testi tanı için öneme sahiptir.

2.1.8. Atopik Dermatit Tedavisi

Konvansiyonel Tedavi: Atopik dermatitin mevcut patofizyolojisi söz konusu olduğunda, allerjenlerin, enfeksiyöz ajanların, irritanların, çevresel etkenlerin, emosyonel stresin rolünü değerlendirmek, hastalığın tedavisini başlamak kadar önemlidir. Tedavi planı oluşturulurken atopik dermatitin akut ve kronik durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalara günlük bakımın hastalığı tamamen tedavi etmeyeceği ama uzun vadede semptomların kontrolünde fayda sağlayacağı anlatılmalıdır.

2.1.8. Atopik Dermatit Tedavisi

Konvansiyonel Tedavi: Atopik dermatitin mevcut patofizyolojisi söz konusu olduğunda, allerjenlerin, enfeksiyöz ajanların, iritanların, çevresel etkenlerin, emosyonel stresin rolünü değerlendirmek, hastalığın tedavisini başlamak kadar önemlidir. Tedavi planı oluşturulurken atopik dermatitin akut ve kronik durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalara günlük bakımın hastalığı tamamen tedavi etmeyeceği ama uzun vadede semptomların kontrolünde fayda sağlayacağı anlatılmalıdır.

Nemlendirici ve Kapama Tedavisi: Etkili bir şekilde yapılan nemlendirme ve kapama tedavisi stratum corneum tabakasını korur ve topikal kortikosteroide olan ihtiyacı azaltır (35). Losyonların su içeriği daha fazla olduğu için, buharlaşma etkisi ile ciltte daha fazla kurumaya yol açabilir.

Kortikosteroidler: Kortikosteroidlerin hem inflamasyonu, hem kaşıntıyı azaltma etkileri mevcuttur. Kortikosteroidler atopik dermatitin hem akut hem de kronik döneminde etkilidir. Tipik kortikosteroidler farklı kuvvette bulunmaktadır.

Topikal Kalsinörin İnhibitörleri (TKİ): Atopik dermatit tedavisinde topikal kalsinörin inhibitörlerinin kullanımında takrolimus ve pimekrolimus bir dönüm noktasıdır. Takrolimus merhem 4 yıl ve pimekrolimus krem ise 2 yıl süreyle güvenli olarak kullanılabilir (36). Her iki steroid dışı ilacın etkinliği kanıtlanmıştır.

2.1.9. Atopik Dermatitte Hava Yolu İnflamasyonu

Atopik dermatit, allerjik rinit ve astım genellikle birlikte seyrederek. Bu hastalıkların birçok predispozan faktörleri ortaktır ve genellikle bu hastalıklar birbirlerinin peşi sıra oluşurlar. Bu durum atopik marş olarak adlandırılır.

Astımda görülen temel patofizyolojik değişiklik hava yolu hiperreaktivitesi ve eozinofilidir. Astım tanısı olmayan birçok atopik dermatitli hastada hava yolu inflamasyonunun varlığı gösterilmiştir (37, 38). Ancak atopik dermatitli hastalarda hava yolu hiperreaktivitesini gösteren çalışma sayısı oldukça azdır, bu çalışmaların daha da azında kontrol grubu mevcuttur. Prik testi pozitif olan hastalarda hava yolu inflamasyonunun varlığı birçok çalışmada tespit edilmiştir (39). Bunun yanında atopik

dermatitli hastalarda havayolu inflamasyonunun ne sıklıkta olduğu ve hangi durumlarda astım gelişimi için risk oluşturacağı net değildir. Bronş hiperreaktivitesinin erken tespit edilmesi hastaya koruyucu tedavi başlanması için bir fikir verebilir (40).

Yapılan bir çalışmada atopik dermatitli hastalarda daha sık nazal semptom görüldüğü gösterilmiştir (41). Aynı çalışmada atopik dermatitli hastaların hava yolu hiperreaktivitesinin kontrol hastalarından fazla olduğu saptanmıştır ancak atopik dermatit ve havayolu hastalığının ciddiyeti ile bir ilişki kurulamamıştır.

Çocukluk döneminde atopi ile havayolu hiperreaktivitesi beraber seyretmektedir. Yapılan bir çalışmada yumurta proteinine karşı allerjisi olan hastalarda daha sık hava yolu hiperreaktivitesi görüldüğü tespit edilmiştir (42). Başka bir çalışmada, ciddi atopik dermatitli hastalar, üç yaşına geldiklerinde % 79’unda hava yolu allerjenlerine duyarlılığın klinik bulgularının görüldüğü saptanmıştır (43). Beş yıllık takipte allerjik hava yolu hastalığı görülme yüzdesi % 18.1 olarak bulunmuştur (42). Bu çalışma bize atopik dermatitli hastaların büyük bir kısmının risk altında olduğunu göstermektedir. Bu da atopik dermatit tanısı alan ve aile hikayesi olan hastaların aeroallerjen sensitizasyonuna karşı daha dikkatli izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Yapılan bir çalışmada ise atopik dermatitli hastaların yaklaşık yarısında astım gelişirken, 2/3’ünde ise allerjik rinit gelişmiştir (44). Epikutanöz sensitizasyonun, sensitize olan T hücrelerinin buruna ve hava yollarına göçünde ve hastalığın oluşumunda katkısı olduğu düşünülmektedir.

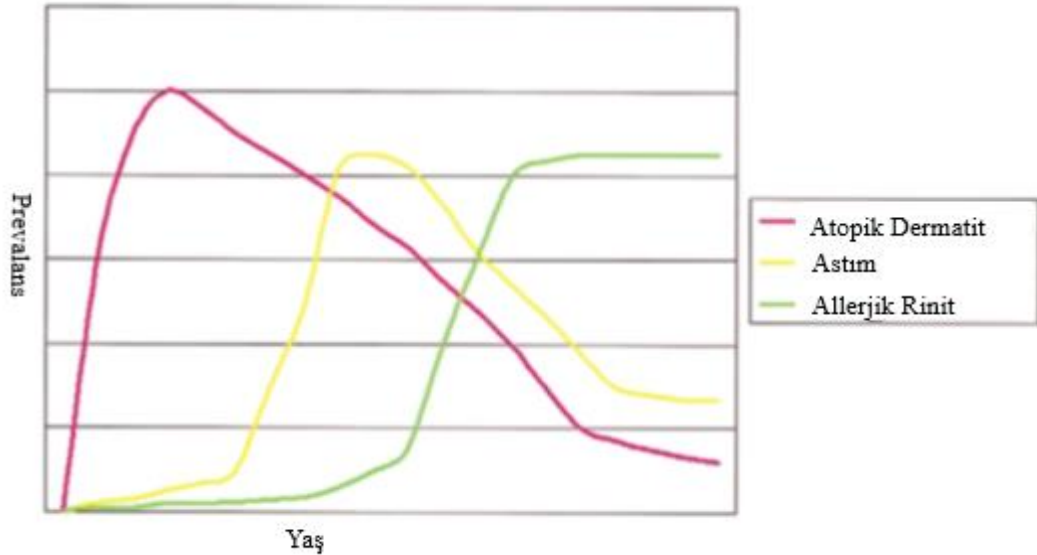
İngilterede yapılan 22 yıllık bir kohort çalışmasında, birinci yaşı sonundaki çocukların % 20’sinde atopik dermatit görülmüştür. Çalışmanın sonunda atopik dermatitli hastaların sadece % 5’inde sebat etmiştir. Bunun yanında ise allerjik rinit sıklığı % 3’den % 5’e göreceli olarak artmıştır. Hışıltı ataklarında ise çalışmanın ilk yılında % 5 olarak görülen sıklık, çalışmanın son yılında % 40’a kadar çıkmıştır. Yapılan çalışmada astım gelişimi için en dikkat çeken etken hayatın ilk yılında besin allerjisi veya hayatın ilk iki yılında hava yolu allerjenlerine karşı duyarlılığın olmasıdır (4, 45).

Bu duruma farklı bir açıdan baktığımızda ise, aeroallerjenlere karşı hassasiyetin, atopik dermatit ciddiyeti ile ilişkili olduğu başka çalışmalarda gösterilmiştir (46).

Yapılan bir çalışmada astımlı hastaların % 62,6'sında allerjik sensitizasyon görülmüştür (47). Bu da her iki hastalığın iç içe olduğu ve erken tanının tedavinin gidişatında önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir.

Atopik dermatit ve diğer atopik hastalıkların patogenezi benzer özellikler taşımaktadır. Atopik dermatit ve astım hastalığının etiyolojisinde 5q31, 11q13, 13q12-14 gibi ortak genler bulunmaktadır (48). Her iki hastalıkta da artmış IgE, artmış eozinofil sayıları, benzer antijenik köken, epitelyal ve Th2 disfonksiyonu görülmektedir. Her iki hastalığın da genetik temelini benzer olduğu dikkat çekmektedir.

Atopik dermatit ve hava yolu hiperreaktivitesi arasında ilişki henüz net olarak ortaya konulamamıştır. FLG geninin atopik marş ve hava yolu hiperreaktivitesi üzerine olan etkisinin detaylıca araştırılması gerekmektedir. Yapılan bir çalışmada iyi kontrollü atopik dermatit hastalarında hava yolu inflamasyonu ve astımın daha az görüldüğü gösterilmiştir (49). Ancak bu oranın sebebi kontrollü atopik dermatit hastalarının daha hafif olgular olmaları da olabilir.



Şekil 4. Atopik Marş

(Spergel, J.M. and A.S. Paller, Atopic dermatitis and the atopic march. J Allergy Clin Immunol, 2003 kaynağından türkçeleştirilmiştir)

2.2. Hışılı Fenotipleri

Pediyatrik astımın fenotiplerini belirlenmesi, her fenotip ile alakalı risk faktörlerinin tespit edilmesi ve uzun süreli sonuçlarının tahmini açısından gereklidir. Yüksek riskli hastaların tespiti ve ikincil koruma tedavilerinden faydalanılması için fenotipleme önem taşımaktadır. Çocuklarda hışılı fenotipleri birçok çalışmaya konu olmuştur.

Tucson Çocukları Solunum Çalışması (Tucson Children's Respiratory Study-TCRS): Bu çalışmada, 1246 yenidoğan hayatlarının ilk üç yılında geçirdikleri alt solunum yolu enfeksiyonları için taranmışlardır. Bu çocuklarda hayatın ilk üç yılındaki başlama ve altı yaşından sonra devam edip etmemeye göre dört farklı hışılı tipi saptanmıştır. Bunlar (1) hiç (% 51), (2) erken geçici (%20) (üç yaşından önce başlayıp, altı yaşına kadar kendiliğinden gerileyen), (3) persistan (% 14) (üç yaşından önce başlayan ve altı yaşından sonra da devam eden), (4) geç başlangıçlıdır (% 15) (3-6 yaş arasında semptomları başlayan) (50).

2.2.1. Geçici Erken Hışılı

Geçici erken hışılı fenotipi hayatın ilk yılında en sık görülen tiptir. Hayatlarının ilk üç yılında hışılı geçiren hastaların altı yaşına geldiklerinde % 60'ının semptomlarında gerileme görülür (50). Geçici hışılının atopi ile bir ilişkisi yoktur ancak gebelikte sigara kullanımının bu konuyla alakadar olduğu bilinmektedir. İlginç olarak geçici erken hışılılı hastaların akciğer fonksiyonları değerlendirildiğinde, sağlıklı çocuklara oranla daha az akciğer kapasitesine sahip olduğu görülmüştür (50). TCRS, geçici hışılılı hastaların 1/4'ünün adölesan döneminde de semptomlarının devam ettiğini göstermiştir. Geçici erken hışılı için diğer risk faktörleri; okul çağı kardeşi olan infant olmak, kreş katılımı, ev tozu akarları, allerjene maruziyet (hamamböceği gibi), erkek cinsiyet ve biberonla beslenmedir. Geçici hışılı olan hastalarda artmış metakolin aktivitesi görülmemekle beraber, 11 yaşlarına geldiklerinde PEF (peak expiratory flow) değerlerinde bozulma tespit edilmez.

2.2.2. Nonatopik Persistan Hışılı

Nonatopik persistan hışılı fenotipi ilk hışılı atağını bir yaşından önce geçiren çocuklarda daha sık görülür. Bu fenotip üç yaşından küçük çocuklarda hışılıların % 20'sini kapsamaktadır. Nonatopik persistan hışılı hastalarında, atopik persistan hışılı grubuna göre daha az hava yolu hiperaktivitesi görülür. Bu fenotipin, viral

sebepli hışılıya yol açan havayolu regölasyonunda bir değışikliğe bağı olabileceğı düşünölmektedir.

2.2.3. IgE Aracılı Atopik Persistan Hışılı

Hayatlarının ilk üç yılında hışılı atağı geçiren çocukların % 20'sinde, tipik olarak semptomların bir yaşından erken başladığı IgE aracılı atopik persistan hışılı görölmektedir. Atopik hışılı için risk faktörleri erkek cinsiyet, ailede astım hikayesi, atopik dermatit, eozinofili ve alt solunum sistemi enfeksiyonu öyküsüdür. Bu fenotipte besinlere ve aeroallerjenlere karşı erken sensitizasyon görölebilir. Tucson grubundaki atopik persistan hışılılı hastalarda bebeklik döneminde normal akciğer fonksiyonu izlenirken, altı yaşında bakıldığında düşük akciğer fonksiyonu dikkat çekmektedir. Hava yolu hiperreaktivitesi bu grupta daha sıktır.

Bu raporda yer alan çocuklar adölesan dönemine ulaştıklarında, sağılıklı çocuklarla karşılaştırıldıklarında, daha sık hışılı ataklarının devam ettiğı gösterilmiştir. Bu hastalarda, sağılıklı çocuklar ve geçici hışılı grubu ile karşılaştırıldığında atopinin daha sık olduğı görölmüştür. Buna ek olarak, persisten hışılı hastalarının PEF değeri düşük olarak saptansa da, progresif akciğer hasarı görölmemiştir.

2.4. Astım Prediktif İndeksi

En sık kullanılan astım skörlama sistemi astım prediktif indeksidir (API). API üç yaşın altında en az bir defa hışılı ile başvuran hastalarda olası astım riskini değeriendirmek için Tucson kohort çalışmasından üretilmiştir (51). Orjinal major kriterler doktor tanıı egzema ve aile hikayesidir. Minor kriterler ise doktor tanıı allerjik rinit, eozinofili ve gribal enfeksiyon olmadan hışılı olmasıdır. Hışılısı mevcut olan ve bir major veya iki minör kritere sahip olan hastalar normal popölasyona göre 4-7 kat artmış astım riskine sahiptirler.

Astım prediktif indeksinin en büyük özelliğı astım gelişme riski olmayan çocukların tespitidir. Düşük sensitivitesi göz önüne alındığında (% 15-57) astım gelişimi için düşük değere sahiptir (52). Ancak yüksek negatif tahmin yüzdesine sahip olan API, negatif olduğunda astım gelişme riskinin daha düşük olduğü göstermektedir (51). EPR-3 (The U.S. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3) astım tanısında modifiye API kullanılmasını önermektedir (Tablo 3).

2.5. Hava Yolu Hiperreaktivitesi ile Alakalı Yeni Biyokimyasal Parametreler

2.5.1. Eotaksin 1/ CCL11

Eotaksin 1 (CCL11), eotaksin 2 ve eotaksin 3'ten meydana gelen eotaksin ailesi eozinofiller için en güçlü kemotaktik faktördür (53). Eotaksinlerin üretimi fibroblastlar tarafından üretilen IL-4'ler tarafından stimüle edilir (54). Eotaksinler eozinofillerin periferik kandan dokulara dağılımından sorumludur (55, 56). Eotaksin mRNA'sının ekspresyonunun endotelial hücreleri, akciğer epitelyal hücrelerini, makrofajları, keratositleri ve dermal fibroblastları etkilediği gösterilmiştir (57). Aynı zamanda bazı eotaksinlerin, atopik dermatit hastalığının şiddeti ile ilişkili oldukları da birçok çalışmada tespit edilmiştir (58).

Tablo 3. Modifiye ve Orjinal Astım Prediktif İndeksinin Karşılaştırılması

1) En az birisi doktor tarafından tanı almış 4 hışılıta atağı geçirmiş olmak 2) Ek olarak aşağıda belirtilen kriterlerden major 1 veya minör 2 tanesini sağlamak	
Modifiye API	Orjinal API
Major Kriterler	
Ailede astım öyküsü	Ailede astım öyküsü
Doktor tanılı atopik dermatit	Doktor tanılı atopik dermatit
En az bir aeroallerjene karşı allerjik sensitizasyon	
Minör Kriterler	
Süt, yumurta veya yer fıstığına karşı allerjik sensitizasyon	Doktor tanılı allerjik rinit
Viral enfeksiyonsuz hışılıtlar	Viral enfeksiyonsuz hışılıtlar
Kan eozinofil >% 4	Kan eozinofil >% 4

(Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2004;114:1282-7.)

Bronşiyal duvarlarda eozinofil infiltrasyonu ve solunum epiteline hasar astımın spesifik özelliklerindendir. İnhalasyon allerjenlerin aktive ettiği mast hücreleri ve Th-2 lenfositlerinin salgıladıkları IL-4, IL-13 ve TNF- α , epitelyal hücrelerden, fibroblastlardan ve endotelial hücrelerden eotaksin salınımını uyarır. Eozinofiller için

en potent ve selektif yönlendirici olan eotaksin eozinofillerin hava yollarına taşınmasını sağlar (59). Eozinofillerden de tekrar IL-5, eotaksin ve eozinofil katyonik protein salgılanır. Eotaksin, eozinofili ve hava yolu hiperreaktivitesi ile ilişkisinin bu yol ile olduğu düşünülmektedir (59).

Daha önce yapılan çalışmalarda eotaksin seviyelerinin tükürükde, bronkoalveolar lavajda, endobronşiyal biyopsilerde ve kanda yüksek olduğu tespit edilmiştir (60, 61). Yapılan bu çalışmalar eotaksin 1'in (CCL11) astım ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

2.5.2. Timik Stromal Lenfopoetin (TSLP)

Timik stromal lenfopoetin sitokin ailesinin bir üyesidir ve antijen sunucu hücrelerin aktivasyonu ile birlikte T hücrelerinin matürasyonunda rol oynar. TSLP genellikle fibroblastlar ve epitelyal hücreler gibi hücrelerden köken alır. TSLP'nin aktive ettiği langerhans hücreleri, T hücrelerinin TNF- α gibi pro inflamatuvar sitokinlerini aktive eder ve neticesinde atopik dermatit oluşumuna katkıda bulunur (62).

Virüsler, allerjenler, helmintler ve kimyasallar gibi çevresel faktörler TSLP üretimini tetikleyebilir (63). Bunun yanında proinflamatuvar sitokinler, Th2 aracılı sitokinler, Toll Like Receptor (TLR) ligand ve IgE'nin de TSLP üretimini arttırabildiği düşünülmektedir. Tüm bu sebepler Th2 cevabında artışla ve atopik dermatitte şiddetlenmeyle kendisini gösterir.

Astım Th2 cevabı ile oluşan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. TSLP astımda Th2 cevabı için anahtar bir rol üstlenir. TSLP timositleri stimüle edip, B hücre lenfopoezini uyarır (64). Yapılan çalışmalarda fare keratinositlerinde TSLP fazla ekspresyonu sonucunda astım alevlenmesi ortaya çıktığı görülmüştür. Astım hastalarının akciğer biyopsilerinde artmış TSLP oranları bulunması TSLP'nin havayolu hastalığının patogenezinde rolü olduğunu ortaya koymuştur (65).

2.5.3. Soluble OX40L

OX40 ligand'ın (OX40L) atopik dermatit patogenezinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (66). Hem OX40L hem de reseptörü, TNF ve TNF reseptör üst ailelerinin birer üyesidir. OX40L antijen sunucu hücreler, endotelyal hücreler ve T hücreleri tarafından sentezlenir ve büyük çoğunluğu T hücreler tarafından

aktifleştirilir (67, 68). Dendritik hücrelerdeki OX40L ekspresyonu IgE tarafından stimüle edilen mast hücreleri ve TSLP tarafından yapılmaktadır (69). Ancak OX40L ve OX40'ın atopik dermatit kliniği üzerindeki rolü henüz net değildir.

OX40 ve OX40L etkileşimlerinin CD4 ve T hücre regülasyonunda önemli bir role sahip olduğu birçok çalışmada vurgulanmıştır (70). OX40 sinyal yolağının primer efektör T hücre yanıtında, klonal ekspansiyonda, ve sitokin ekspresyonunda rolü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (71).

Astım eozinofil, mast hücresi ve T lenfositlerin infiltrasyonu ile ilişkili kronik inflamatuvar bir hastalıktır (72). Aynı zamanda bu hasta grubunda OX40L'in da, çözünür hali olan soluble OX40L'in da arttığı gösterilmiştir (73). Yapılan başka bir çalışmada ise astımlı çocuklarda sOX40L seviyesinin daha yüksek görüldüğü ve bu durumun hastalık şiddeti ile orantılı olduğu bulunmuştur (74). Bu durum göz önünde bulundurulduğunda astım ve hava yolu hiperaktivitesinin bir bulgusu olarak OX40L'in araştırmaya açık olduğu görülmektedir.

2.5.4. IL-23

IL-23 makrofaj ve dendritik hücre kökenli, proinflamatuvar özellikler gösteren ve IL-12 ailesinin bir üyesi olan bir sitokindir. IL-23'ün, bir çok otoimmün hastalıkta rolü olduğu düşünülen Th17'nin farklılaşmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir (75). Yapılan son çalışmalarda IL-23'ün, T hücre proliferasyonu, dendritik hücrede sitokin üretimi ve antijen sunumu gibi bir çok yaşamsal fonksiyonu olduğu tespit edilmiştir (76). Bununla birlikte IL-23'ün kanser, enfeksiyöz hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve allerjik astım gibi bir çok hastalıkta rolü olduğu düşünülmektedir.

IL-23'ün fazla üretiminin fare modellerinde hava yolu inflamasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Aynı zamanda IL-23'ün de aynı farelerde inhibe edilmesiyle sürecin geri çevirildiği gösterilmiştir (77). IL-23'ün bu etkisinin artmış Th2 ve eozinofil aktivitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (78). Yapılan başka bir çalışmada ise Resolvin E1'in IL-23 yolağını bloke ettiği ve bunun sonucunda da hava yolu inflamasyonunda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir.

Tüm bu bulgular değerlendirildiğinde IL-23'ün eozinofilik hava yolu inflamasyonunda önemli bir rolünün olması mümkün olarak görülmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya mart 2017 – mart 2018 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve Astım Polikliniği'ne başvuran, 0-3 yaşları arasında olan, atopik dermatit tanısı alan ve SCORAD indeksi ile değerlendirilen 30 hasta, astım prediktif indeksine göre persistan hışıltı tanısı alan 22 hasta ve 21 sağlıklı kontrol alınmıştır.

Çalışmaya başlamadan önce Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden etik kurul onayı (karar no: 2017-124) alınmıştır. Çalışmaya katılacak ailelere çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler anlatılarak sözlü ve yazılı onamları alınmıştır.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Doktor tanılı atopik dermatit olan hasta grubuna:

- 1) Atopik dermatit tanısı almış,
- 2) 0-3 yaş arasında olan,
- 3) Başvurudan önce steroid tedavisi almamış,
- 4) Son dört hafta içinde viral enfeksiyon öyküsü olmayan,
- 5) Başka sistemik bir hastalığı olmayan hastalar alınmıştır.

Persistan hışıltı hasta grubuna:

- 1) Persisten hışıltı tanısı almış (Astım prediktif indeksine göre),
- 2) 0-3 yaş arasında olan,
- 3) Başvurudan önce steroid tedavisi almamış,

- 4) Son dört hafta içinde viral enfeksiyon öyküsü olmayan,
- 5) Başka sistemik bir hastalığı olmayan hastalar alınmıştır.

Sağlıklı kontrol grubuna:

- 1) 0-3 yaş arasında olan,
- 2) Sistemik muayeneleri normal olan,
- 3) Son bir ay içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmemiş,
- 4) Son bir ay içerisinde sistemik steroid almamış,
- 5) Ek sistemik hastalığı olmayan çocuklar seçilmiştir.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

- 1) Başvurudan önce steroid tedavisi alan,
- 2) Son dört hafta içinde viral enfeksiyon öyküsü olan,
- 3) Başka sistemik bir hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

3.3. Çalışma Programı

1) Tüm hastalar Erciyes Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Allerji Ünitesine başvuran hastalar arasından seçildi.

2) Hastalar ve sağlıklı kontrol grupları üniteye kabul edildikten sonra üniteye bulunan R-Tüp ile cihazı ile 10 dakika boyunca hastaların nefes havası toplandı.

3) Toplanan nefes havaları uygun şekilde depolanıp -20 derece saklandı.

3) Nefes havası toplanan hastalardan daha sonra tam kan sayımı çalışılmak üzere venöz kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri merkez laboratuvarında çalışıldı.

4) Hastalara daha sonra 12 parametrelilik cilt testi yapıp sonuçlar kayıt altına alındı.

5) Hastalardan toplanan yoğunlaştırılmış nefes havası daha sonra uygun ELİSA kitleriyle çalışıldı.

3.4. Hemogram Ölçümü

Hastalardan standart olarak hazırlanmış EDTA'lı tüpe 2 cc kan alınarak, merkez laboratuvarında tam kan sayım cihazında (Coultemax-M), tam kan sayımı yapıldı. Hastaların eozinofil yüzdesi ve mutlak eozinofil sayıları kayıt edildi.

3.5. Deri Testlerinin Uygulanması

Bu çalışmada tüm hastalara 12 parametrelili epidermal deri testi yapıldı. Deri testlerinde pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı. Deri testleri uygulandıktan 15 dakika sonra değerlendirildi. Negatif kontrole göre üç mm'den daha büyük ödem plağı pozitif olarak değerlendirildi. Deri testlerinden en az biri pozitif olan çocuklar atopik kabul edildi.

3.6. Yoğunlaştırılmış Nefes Havaının Elde Edilmesi ve Çalışılması

Hastaların yoğunlaştırılmış nefes havaları Çocuk Allerji ve Astım ünitesinde bulunan R-Tube cihazı ile toplandı. Hastalar iki saat açlıktan sonra, on dakika boyunca uygulayabilen hastalar ağızlarına uygun bir başlık, uygulayamayan hastalar ise yüzlerine uygun bir maske aracılığı ile R-Tüp cihazı içine nefes alıp verdiler. Toplanan yoğunlaştırılmış nefes havası - 20 C° sıcaklıkta saklandı. ELISA yöntemi ile eotaksin 1, sOX40L, IL-23 ve TSLP düzeyleri ölçüldü.



Resim 3. R-Tüp cihazı ve kullanımı

3.6.1. Eotaksin 1 (CCL11) ve Interlökin 23 (IL-23) çalışılması:

YLBiont marka YLA1527HU (CCL11) ve YLA0681HU (IL-23) katalog numaralı ELISA kiti ile 02.04.2018 tarihinde çalışıldı. Ölçüm limitleri 3 ng/L ve 900 ng/L arasındadır. Ölçüm sensitivitesi 1.29 ng/L'dir. Ölçüm içinde (intraassay) CV % 8, ölçüm arasında (interassay) CV % 10'dur.

3.6.2. Timik Stromal Lenfopoetin (TSLP) çalışması:

YLBiont marka YLA0470HU katalog numaralı ELİSA kiti ile 02.04.2018 tarihinde çalışıldı. Ölçüm limitleri 10 ng/L ve 3800 ng/L arasındadır. Ölçüm sensitivitesi 5.11 ng/L'dir. Ölçüm içinde (intraassay) CV % 8, ölçüm arasında (interassay) CV % 10'dur.

3.6.3. Soluble OX40L (SOX40L) çalışması:

YLBiont marka YLA3921HU katalog numaralı ELİSA kiti ile 02.04.2018 tarihinde çalışıldı. Ölçüm limitleri 0.05 pg/ml ve 30 pg/ml arasındadır. Ölçüm sensitivitesi 0.025 pg/ml'dir. Ölçüm içinde (intraassay) CV % 8, ölçüm arasında (interassay) CV % 10'dur.

3.6.4. Testlerin Ölçüm Prosedürü:

1) Bir boş kuyucuğa sadece kromojen A ve B solüsyonu ve durdurma solüsyonu konuldu. İkinci kuyucuğa 50 µl standart ve 50 µl streptavidin-HRP konuldu. Örnek için ise 40 µl örnek üzerine 10 µl ölçülecek olan kitin antikoru ve 50 µl streptavidin-HRP eklendi. Daha sonra üzeri kapatıldı. Nazıkçe çalkalandı. 37 °C'de bir saat inkübe edildi.

2) Yıkama solüsyonu daha sonra kullanılmak üzere hazırlandı.

3) Kapatılan plaka açıldı, kalan sıvılar alındı. Her kuyucuk yıkama solüsyonu ile beş defa yıkandı.

4) Her kuyucuğa 50 µl kromojen solüsyonu A ve B sırasıyla eklendi. Nazıkçe sallanıp 37 °C'de 10 dakika bekletildi.

5) Her kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklendi.

6) 450 nm'de absorbans okundu.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Polikliniği'ne başvuran üç yaş altında 30 atopik dermatit hastası, 22 persistan hışıltı hastası ve hiçbir şikayeti olmayan 21 kontrol sağlıklı bebek değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmaya kabul edilen atopik dermatit hastalarının 15'i erkek (% 50), 15'i kız (% 50); persistan hışıltı grubunun 13'ü erkek (% 59,1) ve 9'u kız (% 40,9) ve sağlıklı kontrol grubunun 8'i erkek (% 38,1) ve 13'ü kızdır (% 61,9). Çalışmaya alınan hastaların 36'sı erkek (% 49,3) ve 37'si kızdır (% 50,7). Gruplar içinde ve toplam hasta sayısında istatistiksel olarak cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4).

Çalışmaya kabul edilen hastaların yaşları göz önüne alındığında atopik dermatit tanılı hastaların yaş ortalaması $7,7 \pm 3,7$ ay, persistan hışıltı hasta grubunun yaş ortalaması $21,5 \pm 9,5$ ay ve kontrol grubunun yaş ortalaması $21,5 \pm 9,2$ ay olarak bulunmuştur. Hastaların yaş grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 4).

Hastaların boy uzunlukları göz önüne alındığında atopik dermatit tanılı hastaların boy ortalaması $69,6 \pm 8,7$ cm, persistan hışıltı hasta grubunun yaş ortalaması $83,7 \pm 9,1$ cm ve kontrol grubunun boy ortalaması $84,1 \pm 12,7$ cm olarak bulunmuştur. Hastaların boy uzunlukları arasında anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 4).

Hastaların vücut ağırlığı göz önüne alındığında atopik dermatit tanılı hastaların ağırlık ortalaması $8,5 \pm 2$ kg, persistan hışıltı hasta grubunun ağırlık ortalaması $11,2 \pm 2$ kg ve kontrol grubunun ağırlık ortalaması $11 \pm 3,1$ kg olarak bulunmuştur. Hastaların ağırlıkları arasında anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışmaya Alınan Hastaların Özellikleri

	Atopik Dermatit n=30	Persistan Hışıltı n=22	Kontrol n=21	p
Cinsiyet				
Erkek n(%)	15 (50)	13 (59,1)	8 (38,1)	>0,05 ‡
Kız n(%)	15 (50)	9 (40,3)	13 (61,9)	
Yaş (ay) [↵]	7,75±3,7	21,5±9,5	21,5±9,2	<0,001 ^Ω
Boy (cm) [↵]	69,6±8,7	83,7±9,1	84,1±12,7	<0,001 ^Ω
Vücut Ağırlığı (kg) [↵]	8,55±2	11,2±2	11±3,1	<0,001 ^Ω
Atopi n(%)	8 (26,7)	9 (40,9)	0 (0)	0,006 ‡
Eozinofil %*	1,8 (0,8-11,6)	3,2 (0,4-8)	1,8 (0,2-4,2)	<0,001 ^Δ
Eozinofil sayısı/ mm ³ *	420 (50-1530)	340 (30-990)	130 (20-390)	<0,001 ^Δ

* Ortanca (çeyrekler arası aralık)

↵ Ortalama ± standart sapma

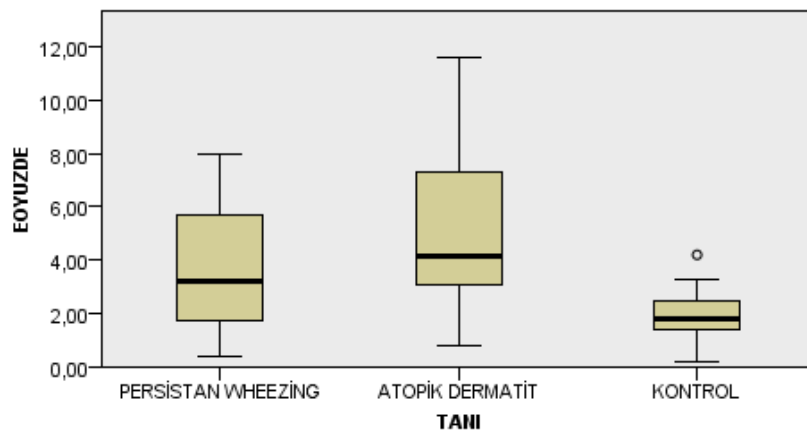
‡ Ki kare

Ω Anova Testi

Δ Kruskal Wallis

4.1. Eozinofil Yüzdesi

Atopik dermatit, persistan hışıltı ve kontrol gruplarındaki eozinofil yüzdesi Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında eozinofil yüzdeleri arasında anlamlı fark saptandı (p<0,001, Kruskal Wallis) (Tablo 4) (Şekil 5).

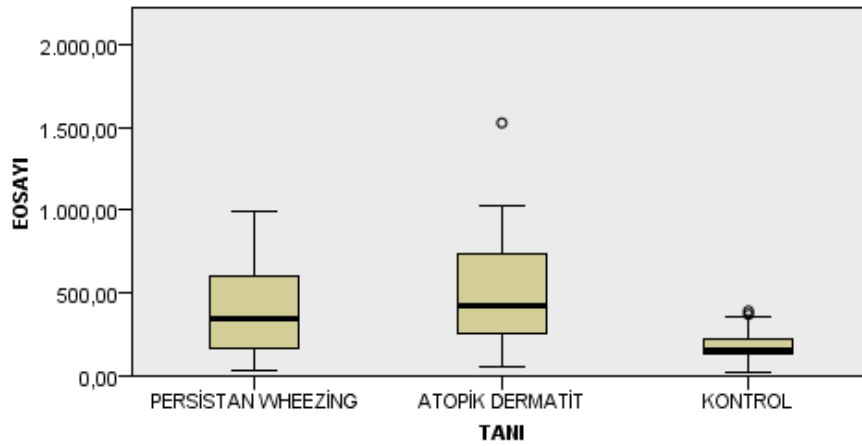
**Şekil 5.** Gruplara Göre Eozinofil Yüzdelерinin Dağılımı

Atopik dermatit ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, eozinofil yüzdesi atopik dermatit grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,001$, Kruskal Wallis). Persistan hışıltı grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında da persistan hışıltı grubunda eozinofil sayı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p=0,041$, Kruskal Wallis). Ancak persistan hışıltı ve atopik dermatit grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$, Kruskal Wallis).

Atopik dermatit ve persistan hışıltı grubu prik testi pozitif ve negatif olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendiğinde ise kontrol grubu ile prik pozitif ve prik negatif atopik dermatit arasında anlamlı fark bulunurken ($p<0,001$ Kruskal Wallis), persistan hışıltı grubu ile anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$, Kruskal Wallis).

4.2. Eozinofil Sayısı

Atopik dermatit, persistan hışıltı ve kontrol gruplarındaki eozinofil sayısı Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında eozinofil sayıları ile anlamlı fark saptandı ($p<0,001$, Kruskal Wallis) (Tablo 4) (Şekil 6).



Şekil 6. Gruplara Göre Eozinofil Sayısının Dağılımı

Atopik dermatit ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, eozinofil sayısı atopik dermatit grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,001$, Kruskal Wallis). Persistan hışıltı grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında da persistan hışıltı grubunda eozinofil sayı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,013$, Kruskal Wallis). Ancak persistan hışıltı ve atopik dermatit grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$, Kruskal Wallis).

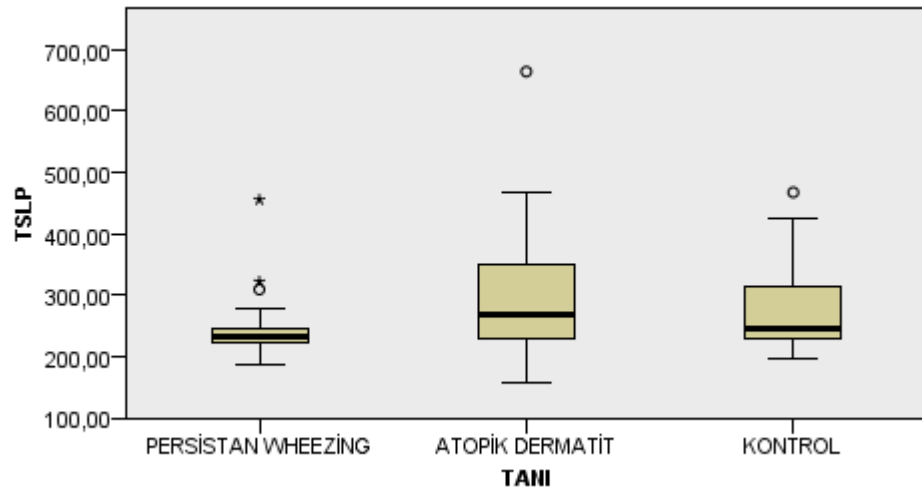
Atopik dermatit ve persistan hışıltı grubu prik testi pozitif ve negatif olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendiğinde ise kontrol grubu ile prik pozitif ve prik negatif atopik dermatit arasında anlamlı fark bulunurken ($p<0,001$ Kruskal Wallis), persistan hışıltı grubu ile anlamlı fark bulunmamıştır. ($p>0,05$, Kruskal Wallis)

4.3. SCORAD İndeksi

Atopik dermatit grubu kendi içerisinde prik testinin pozitif olup olmamasına göre iki gruba ayrılıp incelendiğinde ise prik testi pozitif olanların SCORAD indeksinin negatif olanlara oranla anlamlı olarak yüksek bulunduğu tespit edildi (Man Whitney U testi, $p=0,048$).

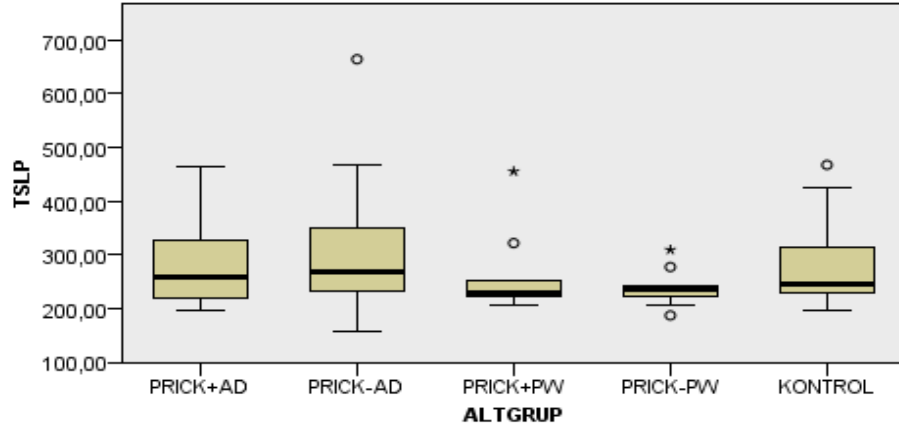
4.3. TSLP

Atopik dermatit, persistan hışıltı ve kontrol gruplarının yoğunlaştırılmış nefes havasındaki TSLP düzeyi Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında TSLP düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,076$, Kruskal Wallis) (Şekil 7).



Şekil 7. Gruplara Göre TSLP Düzeyinin Dağılımı

Persistan hışıltı ve atopik dermatit grubu prik testi pozitifliğine göre 2 gruba ayrılıp tekrar incelendi. Prik pozitif olan grup ile olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$ Kruskal Wallis) (Şekil 8).



Şekil 8. Prik Testi Sonucuna Göre TSLP Düzeyinin Dağılımı

Prik+AD: Prik testi pozitif atopik dermatit hastaları

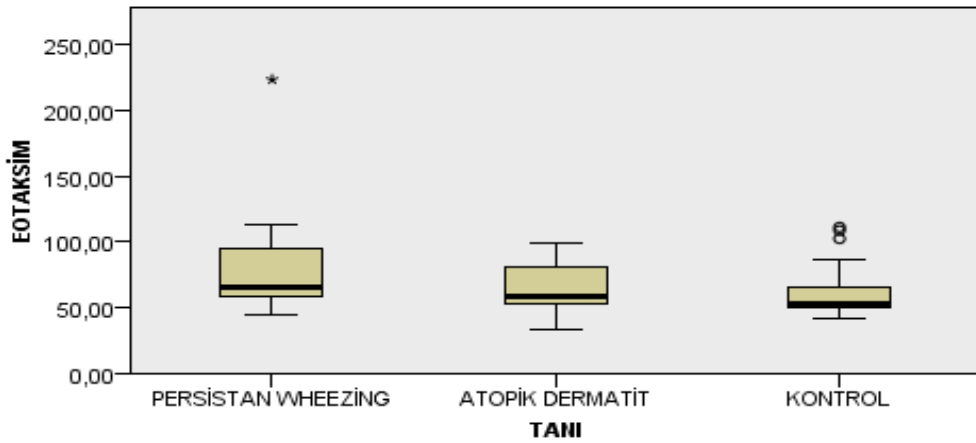
Prik-AD: Prik testi negatif atopik dermatit hastaları

Prik+PW: Prik Testi pozitif persistan hışıltı hastaları

Prik-PW: Prik testi negatif persistan hışıltı hastaları

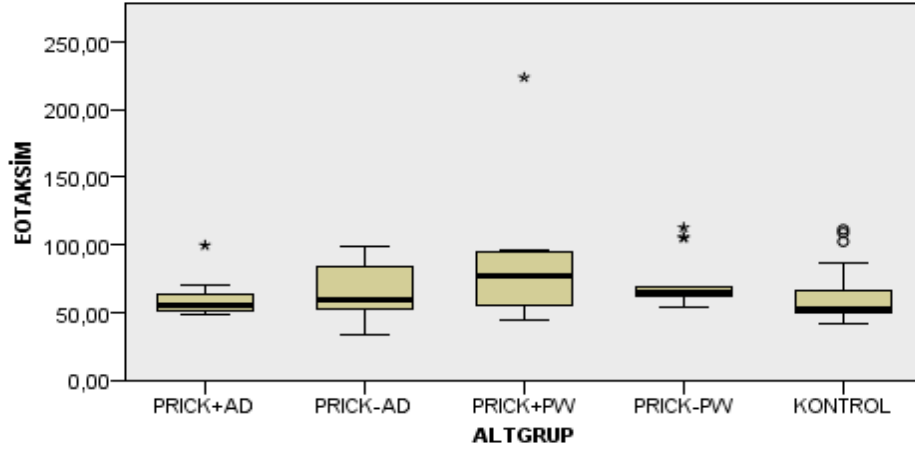
4.4. Eotaksin

Atopik dermatit, persistan hışıltı ve kontrol gruplarının yoğunlaştırılmış nefes havasındaki eotaksin düzeyi Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Eotaksin düzeyi persistan hışıltı hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,021$, Kruskal Wallis) (Şekil 9). Kontrol grubu ile atopik dermatit grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,91$, Kruskal Wallis). Atopik dermatit ve persistan hışıltı grubu karşılaştırıldığı istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,17$, Kruskal Wallis).



Şekil 9. Gruplara Göre Eotaksin Düzeyinin Dağılımı

Persistan hışıltı ve atopik dermatit grubu prik testi pozitifliğine göre 2 gruba ayrılıp tekrar incelendi. Prik pozitif olan grup ile olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı. ($p=0,068$, Kruskal Wallis) (Şekil 10).



Şekil 10. Prik Testi Sonucuna Göre Eotaksin Düzeyinin Dağılımı

Prik+AD: Prik testi pozitif atopik dermatit hastaları

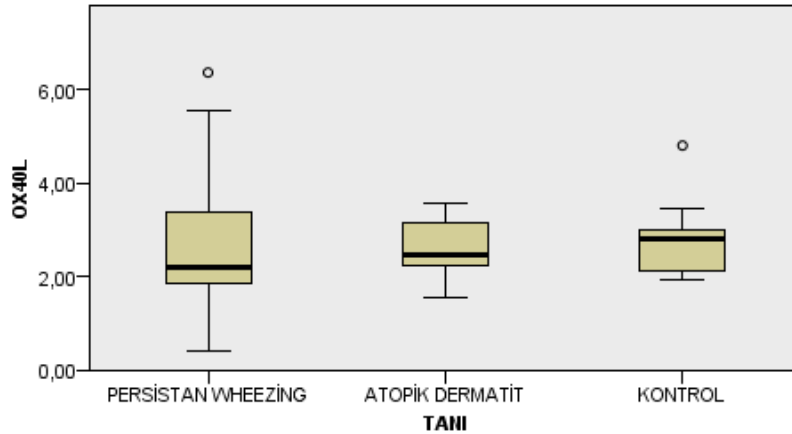
Prik-AD: Prik testi negatif atopik dermatit hastaları

Prik+PW: Prik Testi pozitif persistan hışıltı hastaları

Prik-PW: Prik testi negatif persistan hışıltı hastaları

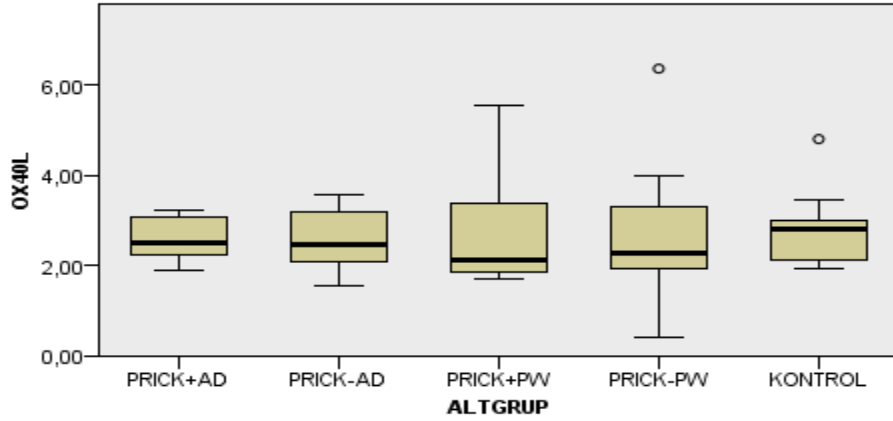
4.5. OX40L

Atopik dermatit, persistan hışıltı ve kontrol gruplarının yoğunlaştırılmış nefes havasındaki OX40L düzeyi Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,782$, Kruskal Wallis) (Şekil 11).



Şekil 11. Gruplara Göre OX40L Düzeyinin Dağılımı

Persistan hışılı ve atopik dermatit grubu prik testi pozitifliğine göre 2 gruba ayrılıp tekrar incelendi. Prik pozitif olan grup ile olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,971$, Kruskal Wallis) (Şekil 12).



Şekil 12. Prik Testi Sonucuna Göre OX40L Düzeyinin Dağılımı

Prik+AD: Prik testi pozitif atopik dermatit hastaları

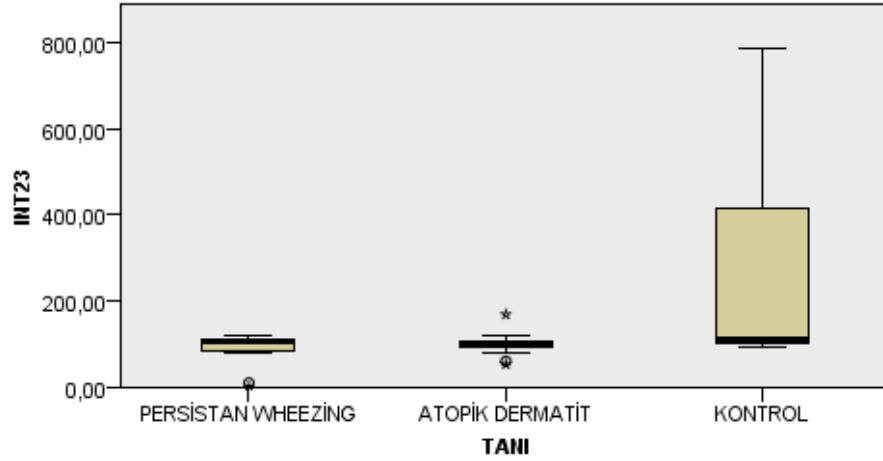
Prik-AD: Prik testi negatif atopik dermatit hastaları

Prik+PW: Prik Testi pozitif persistan hışılı hastaları

Prik-PW: Prik testi negatif persistan hışılı hastaları

4.5. IL-23

Atopik dermatit, persistan hışılı ve kontrol gruplarının yoğunlaştırılmış nefes havasındaki IL-23 düzeyi Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Atopik dermatit ve persistan hışılı grupları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IL-23 seviyesi anlamlı olarak düşük bulundu (Kruskal Wallis testi atopik dermatit için p değeri 0,002; persistan hışılı için p değeri 0,012). Atopik dermatit ve persistan hışılı grubu karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,99$, Kruskal Wallis) (Şekil 14).



Şekil 13. Gruplara Göre IL-23 Düzeyinin Dağılımı

Tablo 5. Atopik dermatit, persistan hışıltı ve kontrol grubunun karşılaştırılması

	Atopik Dermatit n=30	Persistan Hışıltı n=22	Kontrol n=21	p
Eozinofil %*	1,8 (0,8-11,6)	3,2 (0,4-8)	1,8 (0,2-4,2)	<0,001 ^Δ
Eozinofil sayısı/ mm ³ *	420 (50-1530)	340 (30-990)	130 (20-390)	<0,001 ^Δ
TSLP* ng/L	267 (158,7-664,5)	233 (187-455)	246 (195,9-467,4)	0,076 ^Δ
Eotaksin* ng/L	58,2 (33,4-99,5)	104,9 (44,7-233)	52,6 (41,7-111,2)	0,023 ^Δ
OX40L* pg/ml	2,4 (1,5-3,5)	2,1 (0,3-6,3)	2,8 (1,9-4,7)	0,782 ^Δ
IL-23* ng/L	96,4 (53,1-169)	104,9 (1,72-119,3)	110 (92,9-786)	0,001 ^Δ

* Ortanca (çeyrekler arası aralık)

Δ Kruskal Wallis

Korelasyon Analizleri:

Eozinofil yüzdesi persistan hışıltı ve kontrol gruplarında parametrelerin herhangi birisi ile korelasyon göstermemektedir. Ancak eozinofil yüzdesi ve eozinofil sayısının atopik dermatitli hastalarda SCORAD indeksi ile pozitif korelasyon gösterdiği

bulundu (Spearman Testi - Eozinofil yüzdesi için $p=0,001$, correlation coefficient (cc) = 0,554; eozinofil sayısı için $p=0,007$, cc=0,485).

TSLP değeri incelendiğinde persistan hışıltı grubunda eotaksin ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu (Spearman Testi - $p=0,024$, cc=0,479). Atopik dermatit hasta grubu incelendiğinde ise IL-23, eotaksin ve OX40L ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi. (Spearman Testi - IL-23 için $p=0,005$, cc=0,495; eotaksin için $p=0,004$, cc=0,512, OX40L için $p<0,001$, cc=0,726). Kontrol grubunda da TSLP'nin eotaksin ve OX40L ile pozitif korelasyon izlendiği bulundu (Spearman testi eotaksin için $p=0,001$, cc=0,684).

IL-23 değeri incelendiğinde persistan hışıltı grubunda eotaksin ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu (Spearman Testi - $p=0,02$, cc=0,623). Atopik dermatit grubunda ise IL-23 değerinin eotaksin ile pozitif korelasyon gösterdiği görüldü (Spearman testi - eotaksin için $p=0,001$, cc=0,529). Kontrol grubu incelendiğinde ise IL-23'ün OX40L ile zayıf korelasyon tespit edildi (Spearman testi - $p=0,04$, cc=0,451). Eotaksin ve OX40L arasında kontrol grubunda pozitif korelasyon bulundu (Spearman testi - $p=0,04$, cc=0,603).

3.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Varyans homojenliği Levene testi ile test edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda nitel değişkenler için Pearson kare analizi, nicel değişkenler için tek yönlü varyans analizi ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar için Tukey testi, Bonferroni düzeltmeli z testi ve Bonferroni düzeltmeli Dunn testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkiler Spearman testi ile araştırıldı. Verilerin analizi IBM SPSS 22.0 (IBM SPSS Inc, Chicago, ILL) programı ile değerlendirildi. $p<0.05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

5. TARTIŞMA

Atopik dermatit bebeklik ve erken çocukluk döneminde en sık görülen kronik tekrarlayan cilt hastalığıdır. Çocukların % 10-30'unda görülmesi ile birlikte, genellikle bu hastalarda astım ve allerjik rinit daha sık olarak görülmektedir. Atopik dermatitli hastalar nihayetinde astım için büyük bir risk altındadırlar. Günümüzde hastalıkların tanısında ve takibinde invaziv yöntemlerden ziyade, noninvaziv yöntemlere doğru bir yönelim gösterilmektedir. Yoğunlaştırılmış nefes havası da bu noninvaziv tanı yöntemlerinden büyük beklentilere sahip olan bir tanesidir. Yoğunlaştırılmış nefes havası dışarıya verilen nefes havasının soğutulup yoğunlaştırılarak toplanması yöntemidir. Yoğunlaştırılmış nefes havasının toplanmasında herhangi bir yan etki gelişme durumu hastaya herhangi bir madde uygulanmadığından ve bu işlem fiziyojiiyi taklit ettiğinden dolayı olası değildir. Adölesan yaş grubunda bu işlemin kolaylıkla yapılabilmesinin yanında, daha küçük yaşlarda da gerekli ekipman ile test uygulanabilmektedir.

Atopik dermatitli hastalar astım açısından için risk altındadırlar. Hava yolu inflamasyonunun astımın en önemli özelliklerinden birisi olmasının yanında, atopik dermatitli hastalarda hava yolu inflamasyonu güncel araştırma konularının başında yer almaktadır. Çocuklarda hava yolu inflamasyonunun tanısında kullanılan bir çok belirteç vardır. Kan, tükürük ve yoğunlaştırılmış nefes havasında bu kemokinlerin araştırılması henüz devam etmektedir. Çalışmamızda hava yolu inflamasyonu

konusunda rolü tartışmalı olan TSLP, OX40L, eotaksin ve IL-23'ün düzeylerinin, yoğunlaştırılmış nefes havasında çalışılarak atopik dermatitli hastalardaki hava yolu inflamasyonunun tespit edilmesi amaçlanmıştır. Noninvaziv ve uygulanışı kolay olduğu için yöntem olarak yoğunlaştırılmış nefes havası seçilmiştir.

Atopik dermatit tanısı için kullanılan özel bir biyokimyasal parametre yoktur. Atopik dermatit hastalarında eozinofili her zaman olmamakla beraber sık görülen bir laboratuvar bulgusudur. Eozinofilinin atopik dermatit ve astım ile ilişkisi Borres ve ark. (79) tarafından 1995 yılında gösterilmiştir. İki dekadı geçkin bir süredir bu alanda çalışmalar devam etmektedir. Eozinofili her ne kadar nonspesifik bir bulgu olarak görülüyor olsa da (80), yapılan bir çok çalışmada ciddi atopik dermatit hastalarında daha yüksek eozinofil düzeyi bulunduğu gösterilmiştir (81, 82). Bunun yanında eozinofilinin hava yolu hiperreaktivitesindeki yeri Brinkman ve ark. (83) tarafından daha önce tanımlanmıştır. Astımlı hastalarda havayollarında eozinofil sayısında artış olduğu gösterilmiştir. Artmış olan eozinofiller ve salgıladıkları farklı moleküllerin havayolu epitel hücrelerine zarar verdiği ve hava yolu tekrar şekillenmesinde katkısı olduğu düşünülmektedir (84).

Atopik dermatitte eozinofil sayısı, Liu ve ark. (85) tarafından yapılan bir çalışmada incelenmiştir. Yapılan çalışmada eozinofil sayısı atopik dermatitli hastalarda anlamlı yüksek bulunmuştur. Horwitz ve ark. (86) tarafından yapılan başka bir çalışmada da benzer sonuçlar tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızla aynı yaş grubu içerisinde Cudowska ve ark. (87) tarafından yapılan 69 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise bulunan yüksek eozinofil sayısının varlığı dikkat çekmektedir.

Bizim çalışmamızda atopik dermatit, persistan hışıltı ve kontrol grubu değerlendirildiğinde, eoziofil sayısı ve eozinofil yüzdesinin literatüre benzer olarak gruplar arasında farkının anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Persistan hışıltı ve atopik dermatit hasta grubunun eozinofil sayısının kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak her iki hasta grubunun arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. Bu da atopik dermatit hastalarının eozinofil sayısının en az persistan hışıltı grubu kadar yüksek olduğunu göstermektedir.

SCORAD indeksi atopik dermatit hastalarında hastalık şiddetini belirlemede oldukça sık kullanılan bir ölçüm yöntemidir. Yapılan birçok çalışmada eozinofil sayısı ile

hastalık şiddetinin ilişkisi gösterilmiştir. Cudowska ve ark. (87) tarafından yapılan bir çalışmada ciddi atopik dermatit hastalarında, hafif atopik dermatit hastalarına göre daha yüksek eozinofil sayısı olduğunu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada SCORAD indeksi ile eozinofil sayısının pozitif korelasyon gösterdiği de bulunmuştur. Akan ve ark. (81) tarafından yapılan başka bir çalışmada da şiddetli atopik dermatit olgularında eozinofil sayısının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada eozinofil sayısı ile SCORAD indeksinin korelasyonu da dikkat çekmektedir. Literatür incelendiğinde birçok benzer sonuca rastlamak mümkündür (82, 88).

Prik testi pozitif olan atopik dermatit hastaları ile negatif olan atopik dermatit hastaları karşılaştırıldığında, prik pozitif olanların SCORAD indeksleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgu bahsedildiği üzere literatür ile uyumlu olmasının yanında hastalık şiddeti ile tespit edilen atopi varlığının ilişkili olduğunu da göstermektedir. Korelasyon analizleri incelendiğinde ise atopik dermatit hastalarında eozinofil sayısı ile SCORAD indeksinin pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Bu da çalışmamızda hastalık şiddeti ile eozinofil sayısının ilişkili olduğunu göstermektedir. Korelasyon analizleri de literatür ile uyumludur.

Eotaksin (CCL11), eozinofil fonksiyonunu düzenleyen en kuvvetli ve seçici kemokinlerden birisidir. Eotaksin hava yolunun eozinofiller tarafından infiltrasyonunda oldukça önemli bir role sahiptir. Eotaksin en sık olarak bronşiyal epitelyal hücrelerden, endotelyal hücrelerden ve eozinofillerden salgılanır. Hem endotel hem de epitelyal hücrelerden salgılanıyor olması, hem atopik dermatit hem de persistan hışıltı hasta grubunda hastalığın patofizyolojisinde rol oynayabileceğini akla getirmektedir.

Ko ve ark. (89) tarafından yetişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada yoğunlaştırılmış nefes havasındaki eotaksin düzeyinin astımlı hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu gösterilmiştir. Wu ve ark. (90) tarafından bir çalışmada 30 çalışma incelenmiş ve bu çalışmalar karşılaştırıldığında plazma eotaksin düzeyinin astım hastası grupta sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu izlenmiştir. Aynı çalışmada çocuklar incelendiğinde yoğunlaştırılmış nefes havasındaki eotaksin düzeyinin astım ve sağlıklı kontrol grubu arasında farkı olmadığı görülmüştür. Zietkowski ve ark. (91) tarafından yetişkin hasta popülasyonunda yapılan başka bir

çalışmada ise egzersiz sonrası bronkokonstriksiyon vakalarında eotaksin düzeyinin kontrol grubuna göre arttığı gösterilmiştir. Yine Zietkowski ve ark. (92) tarafından yapılan başka bir çalışmada kontrollü ve kontrolsüz astım grubu ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Eotaksin düzeyinin astım grubunda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kontrolsüz astım grubu ile kontrollü astım grubu karşılaştırıldığında eotaksin düzeyinin kontrolsüz astım grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür.

Atopik dermatit hastalarında Jahnz-Rozyk ve ark. (58) tarafından yapılan bir çalışmada eotaksin değerleri atopik dermatit hastaları ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, atopik dermatit hastalarında daha yüksek olduğu görülmüştür. Owczarek ve ark. (93) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise atopik dermatit hastalarında lezyonlu ve lezyonsuz ciltlerinde eotaksin düzeyi karşılaştırılmış, lezyonlu ciltlerde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Atopik dermatitli hastalarda yoğunlaştırılmış nefes havasında eotaksin düzeyi ile ilgili çalışma mevcut değildir.

Bizim çalışmamızda ise literatür ile uyumlu olarak eotaksin düzeyi persistan hışıltı grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek olarak bulunmuştur. Atopik dermatit grubuna bakıldığında ise kontrol grubu ile arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Atopik dermatit grubunda eotaksin düzeyinin değerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da atopik dermatit hastalarındaki eotaksin düzeylerinin persistan hışıltı grubundan fazla olması bu hasta grubundaki hava yolu inflamasyonunun varlığı açısından öneme sahiptir. Atopik dermatitte hava yolu inflamasyonunun varlığında eotaksin'in rolü belirlenmesinde daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Keratinositlerde üretilen ve proalerjik bir sitokin olan TSLP atopik dermatit patogenezinde önemli bir role sahiptir (94). Shimada ve ark. (95) tarafından yapılan bir çalışmada TSLP enjekte edilen farelerde atopik dermatit benzeri lezyonların yanında kaşınmanın da ortaya çıktığı görülmüştür. Liu ve ark. (96) tarafından yapılan bir çalışmada aktive olan mast hücrelerinden salınan TSLP'nin allerjik reaksiyonlara yol açtığı gösterilmiştir. Hem atopik dermatit hem de astımın patofizyolojisinde ortak olarak yer alan eozinofili ve artmış Th2 yanıtının yanında, TSLP'nin de hava yolu inflamasyonunda sorumlu olduğu Zhang ve ark. (97) tarafından tespit edilmiştir. Gluck ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada astımlı hastalarda

yoğunlaştırılmış nefes havasında TSLP düzeyleri incelenmiş, astımlı hastalarda anlamlı olarak daha yüksek TSLP düzeyleri gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda atopik dermatit, persistan hışıltı ve kontrol grubu karşılaştırıldığında yoğunlaştırılmış nefes havasında TSLP değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Anlamlı fark bulunamayışının yanında TSLP'nin persistan hışıltı grubunda, hava yolu inflamasyonu ile ilgisinden daha önce bahsedilen eotaksin ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Bu da TSLP'nin hava yolu inflamasyonunda rolü olabileceğini göstermiştir. TSLP'nin hava yolu inflamasyonundaki rolü ve atopik dermatitte hava yolu inflamasyonu konusunda daha geniş çalışmalara gereklilik mevcuttur.

İndüklenmesinde TSLP'nin büyük rolü olan OX40L, Th2 aracılıklı alerjik kaskadın tetiklenmesinde önemli role sahiptir (98). Hem atopik dermatitin hem de astımın etyolojisinde TSLP-OX40L kaskadının yeri olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (99). TSLP, dendritik hücrelerden direkt olarak Th2 aracılıklı alerjik inflamasyonu tetikleyen ilk epitelyal hücre kökenli sitokindir. Bu kaskadda dendritik hücrelerden TSLP aracılığıyla sentezlenen OX40L'in, Th2 aracılıklı inflamasyonda önemli düzenleyici role sahip olduğu görülmektedir.

Literatür incelendiğinde Ilves ve ark. (100) tarafından yetişkinlerde yapılan bir çalışmada atopik dermatitli hastaların cilt lezyonlarında artmış OX40L gösterilmiştir. Ito ve ark. (101) tarafından fareler üzerinde yapılan bir çalışmada OX40L blokajının farelerdeki atopik dermatit semptomlarında düzelmeye yol açtığı gösterilmiştir.

Her ne kadar OX40L'in hava yolu inflamasyonunda yeri tam olarak kanıtlanamış olsa da bir çok çalışmada araştırılması devam etmektedir. Siddiqi ve ark. (102) tarafından yetişkin hastalarda yapılan bir çalışmada, astımlı hastalardan alınan bronşiyal biyopsiler, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve artmış OX40L miktarı tespit edilmiştir. Buna karşılık Burqess ve ark. (103) tarafından yapılan başka bir çalışmada havayolu düz kas hücrelerinde OX40L miktarı araştırılmış, astım hastası ve kontrol grubu arasında OX40L miktarı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak fonksiyon çalışmalarında OX40L'a karşı IL-6 yanıtında artış saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise OX40L seviyesi açısından atopik dermatit, persistan hışıltı ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Mevcut çalışma yoğunlaştırılmış

nefes havasında OX40L incelenen ilk çalışmadır. Her ne kadar OX40L'in hava yolu inflamasyonunda rolü olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiş olsa da insan çalışmaları oldukça az olmakla beraber OX40L'in fonksiyon çalışmalarında rolünün gösterilmesi de öneme sahiptir. Çalışmamız literatür ile kısmi olarak uyumludur. yoğunlaştırılmış nefes havası ve OX40L'in astım üzerindeki etkisine dair daha fazla çalışma yapılmasına gereksinim mevcuttur.

Allerjik astım önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Astımın net olarak anlaşılabilmesi için sitokinlerin moleküler fonksiyonlarının bilinmesi gerekir. Astımın tanısında Th2 lenfositlerden salınan bir çok sitokin rol oynadığı görülmektedir. Bunun yanında son zamanlarda yapılan çalışmalarda nötrofilik hava yolu inflamasyonun sorumlu olan Th17 yolağı dikkati çekmektedir (104).

Birçok inflamatuvar hastalıkta rol oynayan başka bir kemokin de IL-23'dür. Son zamanlarda Th17'lerin de astım patogeneğinde rolü olduğu gösterilmiştir (105). IL-23'ün proinflamatuvar etkilerinin Th17 üzerinden olduğu düşünülmektedir. IL-23'ün nötrofil ve eozinofillerin hava yoluna yerleşiminden de sorumlu olduğu bulunmuştur. IL-23'ün hava yolu inflamasyonu üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir. Her ne kadar Th17 üzerinden etki ettiği düşünülse de bazı Th17 eksik fare deneylerinde IL-23 aracılıklı hava yolu inflamasyonu tespit edilmiştir (106). Bu da bize IL-23'ün kendi bağımsız mekanizması olabileceğini göstermektedir.

Literatür incelendiğinde Lee ve ark. (107) tarafından yapılan bir çalışmada bronşiyal epitel hücrelerinden salınan IL-23'ün allerjik sensitizasyonda rolü olduğu gösterilmiştir. Cheng ve ark. (108) tarafından yapılan başka bir çalışmada IL-23'ün blokasyonunun hava yolu inflamasyonunda azalmaya sebep olduğu tespit edilmiştir. Ciprandi ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada plazma IL-23 seviyesindeki artış ile FEV1'in ters orantılı olarak azaldığı gösterilmiştir. Bu veriler astımlı hastalarda artmış hava yolu inflamasyonunda IL-23'ün yeri olabileceğini göstermiştir.

Bunun yanında Silverpil ve ark. (109) tarafından yapılan bir çalışmada farelerin akciğerlerinde pulmoner inflamasyon bulgusu olarak IL-23 incelenmiş, inflamasyon olan hasta grubunda daha düşük IL-23 düzeyleri dikkat çekmiştir. Schnyder-Candrian

ve ark. (110) tarafından yapılan başka bir fare deneyi çalışmasında da astım grubunda IL-23 ve IL-17'nin negatif feedback mekanizmasında yer aldığı gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise yoğunlaştırılmış nefes havasında IL-23 seviyesinin atopik dermatit ve persistan hışıltı grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Atopik dermatit ve persistan hışıltı grubu arasında fark saptanmamıştır. Bu da bize atopik dermatit grubunda da persistan hışıltı grubu benzeri hava yolu aktivitesi olduğunu göstermektedir. Literatürde yapılan diğer çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, IL-23 düşüklüğü konak defans mekanizmasının yetersiz olması ile bağdaştırılabilir. Persistan hışıltı hastalarında enfeksiyon döneminde uzamış iyileşme dönemleri olması ve sık tekrarlayan hava yolu enfeksiyonlarının olması bu konak savunma sistemindeki bozukluğa bağlanabilir. IL-23'ün hava yolu hiperreaktivitesinde ve konak savunma sistemindeki rolü üzerine bu alanda daha geniş çalışmalar yapılmasına ihtiyaç mevcuttur.

Çalışmamız atopik dermatitli bebeklerde nefes havasında TSLP, OX40L, Eotaksin ve IL-23 düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Eotaksin düzeyinin persistan hışıltı grubu ile atopik dermatit grubu arasında farklı olmaması atopik dermatitli bebeklerde eozinofilik hava yolu inflamasyonu olabileceğini düşündürmektedir. IL-23 düzeyleri hem atopik dermatitli hem de persistan hışıltılı bebeklerde düşük bulunmuştur. Bu durum optimal tedavisi olmayan astımda yeni tedavi seçenekleri açısından umut vericidir.

6. SONUÇLAR

- 1) Çalışmamızda atopik dermatit, persistan hışıltı ve kontrol grupları arasında eozinofil sayısı açısından anlamlı fark tespit edildi.
- 2) Atopik dermatit hasta grubunda atopi tespit edilen ve edilmeyen hastalar arasında hastalık şiddeti açısından anlamlı fark bulundu.
- 3) Atopik dermatit hastalarında hastalık şiddeti ve eozinofil sayısı arasında pozitif korelasyon tespit edildi.
- 4) Çalışmamızda persistan hışıltı grubunda kontrol grupları arasında eotaksin düzeyinde anlamlı fark tespit edildi.
- 5) Çalışmamızda atopik dermatit, persistan hışıltı ve kontrol grupları arasında TSLP düzeyinde anlamlı fark tespit edilmedi.
- 6) Persistan hışıltı hasta grubunda TSLP ve eotaksin ile pozitif korelasyon tespit edildi.
- 7) Çalışmamızda atopik dermatit, persistan hışıltı ve kontrol grupları arasında OX40L düzeyinde anlamlı fark tespit edilmedi.
- 8) Çalışmamızda atopik dermatit, persistan hışıltı ve kontrol grupları arasında IL-23 düzeyinde anlamlı fark tespit edildi.

KAYNAKLAR

1. Flohr C. The role of allergic sensitisation in childhood eczema: an epidemiologist's perspective. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2009; 37: 89-92.
2. Civelek E, Sahiner UM, Yuksel H, et al. Prevalence, burden, and risk factors of atopic eczema in schoolchildren aged 10-11 years: a national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2011; 21: 270-77.
3. Williams H, Stewart A, von Mutius E, et al. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 121: 947-54.e15.
4. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 112: 118-27.
5. Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2010; 30: 269-80.
6. Spergel JM. Atopic march: link to upper airways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2005; 5: 17-21.
7. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 114: 1282-87.
8. Gustafsson D, Sjoberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis--a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy*, 2000; 55: 240-45.
9. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*, 2006; 368: 733-43.
10. Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, et al. Natural history of "intrinsic" atopic dermatitis. *Allergy*, 2001; 56: 452-53.

11. von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Hasselgren M, et al. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatol*, 2012; 12: 11.
12. Ballardini N, Bergstrom A, Bohme M, et al. Infantile eczema: Prognosis and risk of asthma and rhinitis in preadolescence. *J Allergy Clin Immunol*, 2014; 133: 594-96.
13. Irvine AD, McLean WHI, Leung DYM. Filaggrin Mutations Associated with Skin and Allergic Diseases. *New England Journal of Medicine*, 2011; 365: 1315-27.
14. Meagher LJ, Wines NY, Cooper AJ. Atopic dermatitis: review of immunopathogenesis and advances in immunosuppressive therapy. *Australas J Dermatol*, 2002; 43: 247-54.
15. Kim BE, Leung DY, Boguniewicz M, et al. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol*, 2008; 126: 332-37.
16. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, et al. Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. *Clin Exp Allergy*, 1998; 28: 965-70.
17. Akdis CA, Akdis M, Simon D, et al. T cells and T cell-derived cytokines as pathogenic factors in the nonallergic form of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, 1999; 113: 628-34.
18. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev*, 2011; 242: 233-46.
19. Yoo J, Omori M, Gyarmati D, et al. Spontaneous atopic dermatitis in mice expressing an inducible thymic stromal lymphopoietin transgene specifically in the skin. *J Exp Med*, 2005; 202: 541-49.
20. Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DY. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest*, 1994; 94: 870-76.
21. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med*, 2002; 347: 1151-60.

22. Braff MH, Bardan A, Nizet V, et al. Cutaneous defense mechanisms by antimicrobial peptides. *J Invest Dermatol*, 2005; 125: 9-13.
23. Bromley SK, Larson RP, Ziegler SF, et al. IL-23 induces atopic dermatitis-like inflammation instead of psoriasis-like inflammation in CCR2-deficient mice. *PLoS One*, 2013; 8: e58196.
24. Linna O, Kokkonen J, Lahtela P, et al. Ten-year prognosis for generalized infantile eczema. *Acta Paediatr*, 1992; 81: 1013-16.
25. Kissling S, Wuthrich B. [Sites, types of manifestations and micromanifestations of atopic dermatitis in young adults. A personal follow-up 20 years after diagnosis in childhood]. *Hautarzt*, 1994; 45: 368-71.
26. Hanifin JM, G. R. Diagnostic features of atopic dermatitis. . *Acta Derm Venereol (Stockh)*, 1980.
27. Halkjaer LB, Loland L, Buchvald FF, et al. Development of atopic dermatitis during the first 3 years of life: the Copenhagen prospective study on asthma in childhood cohort study in high-risk children. *Arch Dermatol*, 2006; 142: 561-66.
28. Mevorah B, Frenk E, Wietlisbach V, et al. Minor clinical features of atopic dermatitis. Evaluation of their diagnostic significance. *Dermatologica*, 1988; 177: 360-64.
29. Johnke H, Vach W, Norberg LA, et al. A comparison between criteria for diagnosing atopic eczema in infants. *Br J Dermatol*, 2005; 153: 352-58.
30. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci*, 2013; 70: 3-11.
31. Murat-Susic S, Lipozencic J, Zizic V, et al. Serum eosinophil cationic protein in children with atopic dermatitis. *Int J Dermatol*, 2006; 45: 1156-60.
32. Aral M, Arican O, Gul M, et al. The relationship between serum levels of total IgE, IL-18, IL-12, IFN-gamma and disease severity in children with atopic dermatitis. *Mediators Inflamm*, 2006; 2006: 73098.

33. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, 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.
34. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*, 1993; 186: 23-31.
35. Levy DE, Loomis CA. STAT3 signaling and the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med*, 2007; 357: 1655-58.
36. Fonacier LS, Aquino MR. The role of contact allergy in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2010; 30: 337-50.
37. Lucky AW, Leach AD, Laskarzewski P, et al. Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol*, 1997; 14: 321-24.
38. Boguniewicz M, Eichenfield LF, Hultsch T. Current management of atopic dermatitis and interruption of the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 112: S140-50.
39. Cookson WO, Musk AW, Ryan G. Associations between asthma history, atopy, and non-specific bronchial responsiveness in young adults. *Clin Allergy*, 1986; 16: 425-32.
40. Backer V, Ulrik CS, Hansen KK, et al. Atopy and bronchial responsiveness in random population sample of 527 children and adolescents. *Ann Allergy*, 1992; 69: 116-22.
41. Djukanovic R, Lai CK, Wilson JW, et al. Bronchial mucosal manifestations of atopy: a comparison of markers of inflammation between atopic asthmatics, atopic nonasthmatics and healthy controls. *Eur Respir J*, 1992; 5: 538-44.
42. Ryttila P, Metso T, Heikkinen K, et al. Airway inflammation in patients with symptoms suggesting asthma but with normal lung function. *Eur Respir J*, 2000; 16: 824-30.

43. Kyllonen H, Malmberg P, Remitz A, et al. Respiratory symptoms, bronchial hyper-responsiveness, and eosinophilic airway inflammation in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*, 2006; 36: 192-97.
44. Nickel R, Kulig M, Forster J, et al. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol*, 1997; 99: 613-17.
45. Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. A 3-year follow-up in 250 children: food allergy and high risk of respiratory symptoms. *Arch Dermatol*, 1992; 128: 187-92.
46. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010; 105: 99-106; quiz 07-9, 17.
47. Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, et al. A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 165: 176-80.
48. Schafer T, Heinrich J, Wjst M, et al. Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol*, 1999; 104: 1280-84.
49. Hovland V, Riiser A, Mowinckel P, et al. Asthma with allergic comorbidities in adolescence is associated with bronchial responsiveness and airways inflammation. *Pediatr Allergy Immunol*, 2014; 25: 351-59.
50. Beyer K, Nickel R, Freidhoff L, et al. Association and linkage of atopic dermatitis with chromosome 13q12-14 and 5q31-33 markers. *J Invest Dermatol*, 2000; 115: 906-08.
51. Patrizi A, Pileri A, Bellini F, et al. Atopic dermatitis and the atopic march: what is new? *J Allergy (Cairo)*, 2011; 2011: 279425.
52. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*, 1995; 332: 133-38.

53. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol*, 2010; 126: 212-16.
54. Brand PL. The Asthma Predictive Index: not a useful tool in clinical practice. *J Allergy Clin Immunol*, 2011; 127: 293-94.
55. Kagami S, Kakinuma T, Saeki H, et al. Significant elevation of serum levels of eotaxin-3/CCL26, but not of eotaxin-2/CCL24, in patients with atopic dermatitis: serum eotaxin-3/CCL26 levels reflect the disease activity of atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol*, 2003; 134: 309-13.
56. Li L, Xia Y, Nguyen A, et al. Effects of Th2 cytokines on chemokine expression in the lung: IL-13 potently induces eotaxin expression by airway epithelial cells. *J Immunol*, 1999; 162: 2477-87.
57. Rankin SM, Conroy DM, Williams TJ. Eotaxin and eosinophil recruitment: implications for human disease. *Mol Med Today*, 2000; 6: 20-27.
58. Zeibecoglou K, Ying S, Meng Q, et al. Expression of eotaxin in induced sputum of atopic and nonatopic asthmatics. *Allergy*, 2000; 55: 1042-48.
59. Hossny E, Aboul-Magd M, Bakr S. Increased plasma eotaxin in atopic dermatitis and acute urticaria in infants and children. *Allergy*, 2001; 56: 996-1002.
60. Jahnz-Rozyk K, Targowski T, Paluchowska E, et al. Serum thymus and activation-regulated chemokine, macrophage-derived chemokine and eotaxin as markers of severity of atopic dermatitis. *Allergy*, 2005; 60: 685-88.
61. Jahnz-Rozyk K, Plusa T, Mierzejewska J. Eotaxin in serum of patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: relationship with eosinophil cationic protein and lung function. *Mediators Inflamm*, 2000; 9: 175-79.
62. Lamkhied B, Renzi PM, Abi-Younes S, et al. Increased expression of eotaxin in bronchoalveolar lavage and airways of asthmatics contributes to the chemotaxis of eosinophils to the site of inflammation. *J Immunol*, 1997; 159: 4593-601.

63. Hossny E, Ezzat MH, Bakr SI, et al. Elevated Plasma and Mononuclear Cell Culture Supernate Eotaxin Levels in Asthmatic Children. *Pediatric Asthma, Allergy & Immunology*, 2003; 16: 137-45.
64. Wang IJ, Wu LS, Lockett GA, et al. TSLP polymorphisms, allergen exposures, and the risk of atopic disorders in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016; 116: 139-45.e1.
65. Nonaka M, Fukumoto A, Ogihara N, et al. Synergistic induction of thymic stromal lymphopoietin by tumor necrosis factor alpha and Th2 cytokine in nasal polyp fibroblasts. *Am J Rhinol Allergy*, 2010; 24: e14-18.
66. Levin SD, Koelling RM, Friend SL, et al. Thymic stromal lymphopoietin: a cytokine that promotes the development of IgM⁺ B cells in vitro and signals via a novel mechanism. *J Immunol*, 1999; 162: 677-83.
67. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol*, 2005; 174: 8183-90.
68. Wang YH, Liu YJ. OX40-OX40L interactions: a promising therapeutic target for allergic diseases? *J Clin Invest*, 2007; 117: 3655-57.
69. Ohshima Y, Tanaka Y, Tozawa H, et al. Expression and function of OX40 ligand on human dendritic cells. *J Immunol*, 1997; 159: 3838-48.
70. Paterson DJ, Jefferies WA, Green JR, et al. Antigens of activated rat T lymphocytes including a molecule of 50,000 Mr detected only on CD4 positive T blasts. *Mol Immunol*, 1987; 24: 1281-90.
71. Ito T, Wang YH, Duramad O, et al. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J Exp Med*, 2005; 202: 1213-23.
72. Salek-Ardakani S, Croft M. Regulation of CD4 T cell memory by OX40 (CD134). *Vaccine*, 2006; 24: 872-83.
73. Flynn S, Toellner KM, Raykundalia C, et al. CD4 T cell cytokine differentiation: the B cell activation molecule, OX40 ligand, instructs CD4 T cells to

express interleukin 4 and upregulates expression of the chemokine receptor, Blr-1. *J Exp Med*, 1998; 188: 297-304.

74. Hanania NA. Targeting airway inflammation in asthma: current and future therapies. *Chest*, 2008; 133: 989-98.

75. Muller N, Wyzgol A, Munkel S, et al. Activity of soluble OX40 ligand is enhanced by oligomerization and cell surface immobilization. *Febs j*, 2008; 275: 2296-304.

76. Ezzat MH, Imam SS, Shaheen KY, et al. Serum OX40 ligand levels in asthmatic children: a potential biomarker of severity and persistence. *Allergy Asthma Proc*, 2011; 32: 313-18.

77. Haines CJ, Chen Y, Blumenschein WM, et al. Autoimmune memory T helper 17 cell function and expansion are dependent on interleukin-23. *Cell Rep*, 2013; 3: 1378-88.

78. Belladonna ML, Renauld JC, Bianchi R, et al. IL-23 and IL-12 have overlapping, but distinct, effects on murine dendritic cells. *J Immunol*, 2002; 168: 5448-54.

79. Peng J, Yang XO, Chang SH, et al. IL-23 signaling enhances Th2 polarization and regulates allergic airway inflammation. *Cell Res*, 2010; 20: 62-71.

80. Haworth O, Cernadas M, Yang R, et al. Resolvin E1 regulates interleukin 23, interferon-gamma and lipoxin A4 to promote the resolution of allergic airway inflammation. *Nat Immunol*, 2008; 9: 873-79.

81. Borres MP, Odelram H, Irander K, et al. Peripheral blood eosinophilia in infants at 3 months of age is associated with subsequent development of atopic disease in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*, 1995; 95: 694-98.

82. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1483-94.

83. Akan A, Azkur D, Civelek E, et al. Risk factors of severe atopic dermatitis in childhood: single-center experience. *Turk J Pediatr*, 2014; 56: 121-26.

84. Beck LA, Boguniewicz M, Hata T, et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol*, 2009; 124: 260-69, 69.e1-7.
85. Brinkman L, Raaijmakers JA, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Bronchial and skin reactivity in asthmatic patients with and without atopic dermatitis. *Eur Respir J*, 1997; 10: 1033-40.
86. Kay AB, Phipps S, Robinson DS. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol*, 2004; 25: 477-82.
87. Liu P, Zhao Y, Mu ZL, et al. Clinical Features of Adult/Adolescent Atopic Dermatitis and Chinese Criteria for Atopic Dermatitis. *Chin Med J (Engl)*, 2016; 129: 757-62.
88. Horwitz AA, Hossain J, Yousef E. Correlates of outcome for atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2009; 103: 146-51.
89. Cudowska B, Kaczmarek M, Wasilewska J. Cross allergic reactions in infants and toddlers with atopic dermatitis. *Adv Med Sci*, 2013; 58: 401-07.
90. Just J, Deslandes-Boutmy E, Amat F, et al. Natural history of allergic sensitization in infants with early-onset atopic dermatitis: results from ORCA Study. *Pediatr Allergy Immunol*, 2014; 25: 668-73.
91. Ko FW, Lau CY, Leung TF, et al. Exhaled breath condensate levels of eotaxin and macrophage-derived chemokine in stable adult asthma patients. *Clin Exp Allergy*, 2006; 36: 44-51.
92. Wu D, Zhou J, Bi H, et al. CCL11 as a potential diagnostic marker for asthma? *J Asthma*, 2014; 51: 847-54.
93. Zietkowski Z, Skiecko R, Tomasiak-Lozowska MM, et al. Eotaxin in exhaled breath condensate of allergic asthma patients with exercise-induced bronchoconstriction. *Respiration*, 2011; 82: 169-76.
94. Zietkowski Z, Tomasiak-Lozowska MM, Skiecko R, et al. Eotaxin-1 in exhaled breath condensate of stable and unstable asthma patients. *Respir Res*, 2010; 11: 110.

95. Owczarek W, Paplinska M, Targowski T, et al. Analysis of eotaxin 1/CCL11, eotaxin 2/CCL24 and eotaxin 3/CCL26 expression in lesional and non-lesional skin of patients with atopic dermatitis. *Cytokine*, 2010; 50: 181-85.
96. Wilson SR, The L, Batia LM, et al. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell*, 2013; 155: 285-95.
97. Shimada SG, LaMotte RH. Behavioral differentiation between itch and pain in mouse. *Pain*, 2008; 139: 681-87.
98. Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation. *J Exp Med*, 2006; 203: 269-73.
99. Zhang Z, Hener P, Frossard N, et al. Thymic stromal lymphopoietin overproduced by keratinocytes in mouse skin aggravates experimental asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009; 106: 1536-41.
100. Ziegler SF, Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin in normal and pathogenic T cell development and function. *Nat Immunol*, 2006; 7: 709-14.
101. Murakami-Satsutani N, Ito T, Nakanishi T, et al. IL-33 promotes the induction and maintenance of Th2 immune responses by enhancing the function of OX40 ligand. *Allergol Int*, 2014; 63: 443-55.
102. Ilves T, Harvima IT. OX40 ligand and OX40 are increased in atopic dermatitis lesions but do not correlate with clinical severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013; 27: e197-205.
103. Seshasayee D, Lee WP, Zhou M, et al. In vivo blockade of OX40 ligand inhibits thymic stromal lymphopoietin driven atopic inflammation. *J Clin Invest*, 2007; 117: 3868-78.
104. Siddiqui S, Mistry V, Doe C, et al. Airway wall expression of OX40/OX40L and interleukin-4 in asthma. *Chest*, 2010; 137: 797-804.
105. Burgess JK, Carlin S, Pack RA, et al. Detection and characterization of OX40 ligand expression in human airway smooth muscle cells: a possible role in asthma? *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 113: 683-89.

106. Li Y, Hua S. Mechanisms of pathogenesis in allergic asthma: role of interleukin-23. *Respirology*, 2014; 19: 663-69.
107. Ciprandi G, Cuppari C, Salpietro A, et al. Serum IL-23 in asthmatic children. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2012; 26: S53-61.
108. Wakashin H, Hirose K, Maezawa Y, et al. IL-23 and Th17 cells enhance Th2-cell-mediated eosinophilic airway inflammation in mice. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008; 178: 1023-32.
109. Lee HS, Park DE, Lee JW, et al. IL-23 secreted by bronchial epithelial cells contributes to allergic sensitization in asthma model: role of IL-23 secreted by bronchial epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017; 312: L113-L121.
110. Cheng S, Chen H, Wang A, et al. Blockade of IL-23 ameliorates allergic lung inflammation via decreasing the infiltration of Th17 cells. *Arch Med Sci*, 2016; 12: 1362-69.
111. Silverpil E, Wright AK, Hansson M, et al. Negative feedback on IL-23 exerted by IL-17A during pulmonary inflammation. *Innate Immun*, 2013; 19: 479-92.
112. Schnyder-Candrian S, Togbe D, Couillin I, et al. Interleukin-17 is a negative regulator of established allergic asthma. *J Exp Med*, 2006; 203: 2715-25.