

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

ÇOCUKLUK ÇAĞI ATOPİK DERMATİTİNİN
SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

[UZMANLIK TEZİ]

TEZİ HAZIRLAYAN: DR MUHAMMET BULUT

TEZ DANIŞMANI: DOÇ DR ZEYNEP TAMAY

İSTANBUL – 2014

BU ÇALIŞMA İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ BİRİMİNCE
DESTEKLENMİŞTİR (PROJE NO:27767)

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

ÇOCUKLUK ÇAĞI ATOPİK DERMATİTİNİN SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

[UZMANLIK TEZİ]

TEZİ HAZIRLAYAN: DR MUHAMMET BULUT

TEZ DANIŞMANI: DOÇ DR ZEYNEP TAMAY

İSTANBUL - 2014

BU ÇALIŞMA İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ BİRİMİNCE
DESTEKLENMİŞTİR (PROJE NO:27767)

"Çocukluk çağı atopik dermatitinin serum D vitamini ile ilişkisinin değerlendirilmesi" isimli tez çalışmamı destekleyen **İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu'na** teşekkür ederim (**Proje no: 27767**).

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince varlığından sürekli huzur duyduğum, birlikte çalıştığım için onur duyduğum, bilgi, tecrübe ve engin hoşgörüsünden feyiz aldığım Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam sayın Prof.Dr. Feyza Darendeliler Hocama ve Anabilim Dalında çalışan diğer hocalarıma,

Uzmanlık eğitimi boyunca bilgi birikimi ve tecrübelerinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam sayın Doç. Dr. Zeynep Tamay'a ,

Tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren ve değerli fikirlerini esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Firdevs Baş ve Prof.Dr. Beyhan Ömer 'e,

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan gerek eğitim sürecimde gerekse de tez ve çalışmalarımda sürekli desteğini hissettiğim Uzm. Dr. İsmail Yıldız ve Uzm. Dr. Murat Sütçü abime ,

Eğitimime sağladıkları katkılardan dolayı tüm uzmanlarıma, eğitim hayatım boyunca birlikte çalışmaktan zevk aldığım öncelikle dönem arkadaşlarım ve sevgili asistan arkadaşlarıma ve kliniğimiz hemşire ve personeline ,

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan, üzerimde sonsuz emekleri bulunan sevgili annem, babam ve kardeşlerime, meslek hayatımda ve tüm hayatım boyunca desteğini daima yanımda hissettiğim sevgili eşim Azime BULUT'a

,Ve hayattaki en değerli varlığım, biricik oğlum Buğra' ma sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

DR. Muhammet Bulut

İstanbul - 2014

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iv
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
KISALTMALAR.....	x
ÖZET.....	xii
SUMMARY.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Atopik Dermatit.....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etyopatogenez	3
2.1.3.1. Heredite.....	3
2.1.3.2. İmmunolojik değişiklikler.....	4
2.1.3.3. Atopik dermatit lezyonlarını tetikleyen faktörler	7
2.1.4. Klinik.....	10
2.1.4.1. Süt çocuğu dönemi (doğumdan 2 yaşına kadar)	11
2.1.4.2. Çocukluk dönemi (2-12 yaş arası)	11
2.1.4.3. Adölesan ve erişkin dönemi.....	12
2.1.5. Histopatoloji	14
2.1.6. Atopik dermatite eşlik eden karakteristik bulgular	15
2.1.6.1. Deri bulguları	16
2.1.6.2. Göz bulguları	17
2.1.7. Tanı.....	17

2.1.8.	Ayırıcı tanı.....	20
2.1.9.	Atopik dermatit tedavisi	21
2.1.10.	SCORAD İndeksi	24
2.1.11.	D Vitamini ve Atopik Dermatit İlişkisi.....	26
2.2.	D Vitamini	28
2.2.1.	D vitamini kaynağı ve sentezi	28
2.2.2.	D vitamini metabolizması	30
2.2.3.	Vitamin D reseptörleri (VDR).....	31
2.2.4.	D vitamini etkileri	32
2.2.4.1.	Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasına etkileri	32
2.2.4.2.	D vitaminin iskelet sistemi dışı etkileri.....	33
2.2.5.	D vitamini düzeyleri.....	33
3.	GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	35
3.1.	Grupların Tanımlanması ve Değerlendirilmesi	35
3.2.	Laboratuvar Tetkikleri	36
3.2.1.	Antropometrik Ölçümlerden Elde Edilen İndeksler.....	36
3.3.	Laboratuvar Tetkikleri ve Değerlendirilmesi	36
3.3.1.	Kan biyokimyası	36
3.3.2.	Serum D vitamini düzeyi tayini	36
3.3.3.	Alerji Deri Testleri	38
3.4.	İstatistiksel Yöntem	38
3.5.	Etik Kurul Onayı	39
4.	BULGULAR.....	40
4.1.	Genel Özellikler.....	40
5.	TARTIŞMA.....	51
6.	SONUÇ.....	56

7. KAYNAKLAR	57
8. ÖZGEÇMİŞ.....	75
9. EKLER.....	84
EK-1. ETİK KURUL ONAYI.....	84
EK-2. ATOPİK DERMATİT ŞİDDETİ DEĞERLENDİRME FORMU	85
EK-3. GÖNÜLLÜ ONAM FORMU	86

ŞEKİLLER

Şekil 1. AD’de immünolojik değişiklikler	5
Şekil 2. Yaşa göre AD yerleşim bölgeleri ve lezyonların özellikleri	13
Şekil 3. Atopik dermatitte klinik (üstte) ve histolojik (altta) bulgular	15
Şekil 4. D vitamini metabolizması	31
Şekil 5. 25 (OH) D3 pikleri	38
Şekil 6. Hasta grubunun cinsiyet dağılımı	40
Şekil 7. AD’in atopik duruma göre dağılımı	41
Şekil 8. Grubun ek alerjik hastalık durumuna göre dağılımı	41
Şekil 9. D vitamini grupları ile SCORAD indeksi arasındaki ilişki	47
Şekil 10. Serum eozinofil sayısı ile SCORAD İndeksi derecesi arasındaki ilişki	48
Şekil 11. Serum total IgE ile SCORAD İndeksi derecesi arasındaki ilişki	49

TABLOLAR

Tablo 1. Atopik dermatit de gelişen immunolojik değişiklikler	7
Tablo 2. Atopik dermatit lezyonlarını tetikleyen faktörler	8
Tablo 3. Ekstresek ve intrensek AD 'in özellikleri	14
Tablo 4. Hanifin ve Rajka atopik dermatit tanı kriterleri	18
Tablo 5. Amerikan Dermatoloji Akademisi Atopik Dermatit Tanı Kriterleri (2001)*	19
Tablo 6. AD'de ayırıcı tanı	20
Tablo 7. AD' de skrolama yöntemleri ve dereceleri	26
Tablo 8. AD tanılı çocukların antropometrik özellikleri(ortalama $\pm$ SD,alt/üst sınır)	40
Tablo 9. AD tanısı olan çocukların klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları	43
Tablo 10. SCORAD sınıflamasına göre 25(OH)D vitamin düzeyleri	44
Tablo 11. 25 (OH) D vitamini düzeyleriyle SCORAD düzeylerinin karşılaştırılması.	45
Tablo 12. 25 (OH) D vitamin düzeylerinin SCORAD grupları arasında karşılaştırılması	45
Tablo 13. Atopik ve non-atopik hastaların serum 25(OH)D vitamin düzeylerinin karşılaştırılması	45
Tablo 14. D vitamin düzey durumlarına göre klinik, ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması (ortalama $\pm$ SD, alt/ üst sınır)	46
Tablo 15. SCORAD İndeksi, serum 25 (OH) D vitamininin ve diğer laboratuvar değerlerinin aralarındaki korelasyon analizi.....	50

KISALTMALAR

RXR	: Retinoid X Reseptörü
CYP27B1	: 25 hidroksi-vitamin D-1 alfa -hidroksilaz
TLRS	: Toll-Like-Reseptör(Toll benzeri reseptör)
VDRE	: Vitamin D Responsive Element (Vitamin D sorumlu element)
AMP	: Antimikrobiyal Peptitler
25 (OH) D	: Serum 25-hidroksi-vitamin D
AD	: Atopik Dermatit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
IFN	: İnterferon
IG	: İmmunoglobülin
IL	: İnterlökin
IVIG	: İntravenöz immünoglobülin
MBP	: Major Bazık Protein
PGE2	: Prostaglandin E2
LH	: Langerhans Hücreleri
VDR	: Vitamin D Reseptörü
Th	: T helper hücresi (yardımcı T hücresi)
CLA	: Kutanöz Lenfosit ilişkili Antijen
TSLP	: Timik Stromal Lenfoprotein
S. aureus	: Stafilokokus aureus
EYA	: Esansiyel Yağ Asitleri
IL	: İnterlökin
Th	: T helper (yardımcı T hücresi)
TIS	: Tree İtems Score (Üç öge skoru)

ETFAD	: European Task Force on Atopic Dermatitis (Avrupa Atopik Dermatit Çalışma Kolu)
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
HIV	: Human Immunodeficiency Virus(İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü)
FGF	: Fibroblast Growth Factor(Fibroblast büyüme faktörü)
ADT	: Alerji Deri Testi
CLA	: Kutanöz Lenfosit İlişkili Antijen
GM-CSF	: Granulocyte-Macrophage-Colony Stimulan Factor(Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör)
FcεRI	: Yüksek affiniteli IgE reseptörleri
HPLC	: High Performance Liquid Chromotography (Yüksek performanslı Sıvı Kromatografisi)

ÇOCUKLUK ÇAĞI ATOPİK DERMATİTİNİN SERUM D VİTAMİN DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada; atopik dermatitli (AD) çocuklarda 25 (OH)D vitamini düzeyi ile AD laboratuvar ve klinik bulgularının ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çocuk Alerji ve İmmunoloji Bilim Dalı polikliniğinden AD tanısı ile izlenen 1-16 yaş arası 120 (54 K, 66 E) çocuk çalışmaya alındı. Hasta dosyalarından aile öyküsü, ek alerjik hastalık öyküsü, alerji deri testi, IgG, IgA, IgM, IgE düzeyleri, kan eozinofil sayısı kaydedildi. Hastalık şiddeti SCORAD indeksiyle belirlendi. Serum 25 (OH) D vitamini düzeyi HPLC yöntemiyle çalışıldı.

Bulgular: Hastaların % 55'i erkek, %45'i kız idi. Gruptakilerin serum total IgE ortalaması $448 \pm 579,36$ kU/L (median:169), kan eozinofil sayısı ortalaması $557 \pm 425,3$ mm³ (median: 431) saptandı. Olguların ortalama serum 25 (OH) D vitamini düzeyi $28,42 \pm 10,56$ ng/ml idi. Hastaların birinde (0,83%) ağır eksiklik, %13,3'ünde (n=16) eksiklik, %45,8' inde (n=55) yetersizlik saptandı; %40' ında değerler normal sınırlardaydı. SCORAD indeksi hafif olanların 25 (OH) D vitamini ortalaması ($32,18 \pm 7,91$ ng/ml), orta olanlardan ($28,79 \pm 11,02$ ng/ml) anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$).

Serum 25(OH)D vitamini ile hem SCORAD indeksi ($r = -0,273$, $p = 0,003$) hem de serum total IgE düzeyi ($r = -0,192$, $p = 0,035$) arasında negatif korelasyon saptandı . SCORAD indeksi ile kan eozinofil sayısı ve arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0,291$, $p = 0,001$).

Sonuçlar: Orta ve ağır seyreden ve ve yüksek serum IgE'si olan AD'li çocuklarda D vitamini eksikliği olabilir. D vitamini tedavisi orta ve ağır AD olan atopik çocuklarda yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Atopik dermatit, SCORAD, D vitamini, IgE

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM VITAMIN D LEVELS AND CHILDHOOD ATOPIC DERMATITIS

SUMMARY

Objective: We aimed to assess serum vitamin D levels among children with atopic dermatitis (AD) and determine relationship with its clinical features and laboratory.

Materials and Methods: One hundred twenty children (66 M, 54 F) with AD, aged between 1-16 years, followed up from Pediatric Allergy Outpatient Clinic were enrolled. Family history of atopy, co-morbid allergic diseases, allergy skin prick tests, serum total IgG, IgG, IgM, IgE levels, peripheral blood eosinophil counts were recorded. AD severity was determined by using Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) index. Serum 25(OH)D vitamin levels were studied with HPLC method.

Results: The mean serum total IgE level was $557 \pm 425,3$ kU/L and mean blood eosinophil count was $557 \pm 425,3$ mm³. The mean serum 25(OH) vitamin D level was $28,42 \pm 10,56$ ng/ml. Of the patients, one (0,83%) had severe vitamin D deficiency, 16 (13,3%) had deficiency and 55 (45,8%) had insufficiency. Serum vitamin D level was normal in 48 (40 %) patients. According to SCORAD index, mean serum vitamin D level was higher in mild AD ($32,18 \pm 7,91$ ng/ml) compared with moderate ($28,79 \pm 11,02$ ng/ml) or severe AD ($23,78 \pm 8,92$ ng/ml); $p < 0,05$.

Serum 25(OH)D levels were inversely correlated with SCORAD values ($r = -0,273$, $p = 0,003$) and serum total IgE level ($r = -0,192$, $p = 0,035$). SCORAD index was positively correlated with serum eosinophil counts ($r = 0,291$, $p = 0,001$).

Conclusions: Children with moderate and severe AD and high serum IgE levels may have vitamin D deficiency. Vitamin D therapy may be beneficial in atopic children with moderate and severe forms of AD.

Key words: Atopic dermatitis, SCORAD, Vitamin D, IgE

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atopik dermatit (AD) kaşıntı, kuruluk ve egzema süreçleri ile karakterize inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Etyopatogenezi oldukça karmaşıktır ve tamamıyla aydınlatılmış değildir. Ortaya çıkan klinik tablodan genetik yatkınlığa bağlı bozulmuş cilt bariyeri, doğal bağışıklık yanıtındaki bozukluklar, alerjenler ve Stafilokokus aureus gibi mikrobiyal antijenlere verilen artmış yanıt sorumlu tutulmaktadır (1). Tedavi ile infeksiyon ve bozulmuş immun mekanizmayı düzeltmek, derinin eksik fonksiyonlarını yerine koymak amaçlanmaktadır. Son yıllarda cilt bariyerinin bozuk olmasının nedenleri arasında D vitamin düşüklüğü olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır (91).

D vitamini özellikle kalsiyum ve kemik hemostazında rolü çok iyi bilinen bir vitamindir. Ancak vücutta birçok dokuda D vitamini reseptörünün saptanması ve bu konuda son yıllardaki çalışmalar D vitamininin hücre çoğalması, farklılaşması, ölümü gibi birçok fonksiyonda rolü olduğunu ortaya çıkarmıştır (122). D vitamini yardımıyla vücutta katelisin, defensin ve birçok antimikrobiyal proteinler sentezlenmektedir. AD tablosunda katelisin proteininin düşük olmasının rolü büyüktür. Bu yüzden AD'lilerde D vitamini yoluyla katelisin üretiminin artışı tablonun iyileşmesine belirgin katkı sağlar (155). D vitamin düzeyi ile AD arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla son yıllarda birçok çalışma yapılmaya başlanmıştır. Serum D vitamin düzeyi düşük olan AD tablosunun daha ağır olduğu gösterilmiştir. D vitamini tedavisi sonrası AD ağırlığında belirgin düzelme olduğu gösterilmiştir (121,156,157,159). Gebelik döneminde alınan D vitamini ile süt çocukluğu döneminde ortaya çıkan AD vakaları arasında ters ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır (158).

Bu çalışmada serum D vitamini düzeyi ile AD ağırlığı ve diğer klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkinin irdelenmesi amaçlandı. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk İmmunolojisi ve Alerji Hastalıkları Polikliniğinden takipli AD tanılı çocuklarda Scoring Atopic Dermatitis(SCORAD) İndeksi değerlendirmesine göre AD ağırlığının belirlenmesi, HPLC sistemiyle 25 (OH) D vitamin düzeyleri çalışılması planlandı. Hasta dosyalarından serum total Ig E düzeyi, kan eozinofil sayısı, serum immünglobulin G,A,M düzeyleri, alerji deri testleri de değerlendirmeye alınarak serum D vitamini düzeyleri ile AD ağırlığı ve diğer parametreler arasındaki ilişki değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atopik Dermatit

2.1.1. Tanım

Atopik dermatit çoğunlukla süt çocukluğu ve erken çocukluk çağında başlayan kronik kaşıntılı, relapslarla seyreden inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1,2). Hastalarda genellikle serum immunoglobulin E seviyelerinde yükselme, ailesel veya kişisel astım ve/veya alerjik rinit öyküsü bulunur (3).

İlk kez 1892 yılında Besnier tarafından deri döküntüsü, astım veya saman nezlesi ve gastrointestinal bozukluklarla kendini gösteren kalıtsal bir hastalık olarak tanımlanmış ve “prurigo diathesigue” adı verilmiştir. Bugün hala Fransa, İngiltere ve İskandinav ülkelerinde AD yerine “Prurigo Besnier” terimi kullanılmaktadır (4). Hebra 1914’de döküntünün daha çok katlantı bölgelerinde olduğuna dikkat çekerek kaşıntının döküntüyü izlediği iddiasında bulunmuştur. Aynı dönemlerde birçok bilim adamı da olayı başlatan temel faktörün kaşıntı olduğunu belirtmişlerdir (5-7). Coca ve Cooke 1923’te ilk defa “başka, farklı, garip” anlamında olarak atopi terimini kullanmışlardır. 1930’da Wise ve Sulzberger hastalıktaki deri bulgularını ayırmak için AD isimlendirmesini yapmışlardır (8,9).

Günümüzde ise atopi terimi daha önceleri Latincedeki anlamıyla kullanıldığından farklı olarak, kalıtsal özelliğe sahip, Ig E antikorlarında artma, öz ve soy geçmişte atopi hikayesi ile astım, alerjik rinokonjonktivit ve kontakt dermatit gibi hastalıklardan bir veya birkaçının eşlik ettiği hastalar grubunu tanımlamak için kullanılır (10,11,12).

2.1.2. Epidemiyoloji

AD dünya genelinde yaygın ve majör bir sağlık problemi olup son çeyrek yüzyılda gelişmekte olan ülkelerde çeşitli faktörlerin etkisiyle sıklığı artmaktadır (13). AD insidansında son 40-50 yıldır her 10 yılda bir 2 kat artış gözlenmiştir (5,14,15). Hastalık özellikle gelişmekte olan ülkelerde ve sosyoekonomik düzeyi yüksek olan sınıfta artmaktadır (15).

Atopik hastalıklardaki bu genel artıştan Batı tipi yaşam tarzı sorumlu tutulmaktadır. “Hijyen hipotezi”ne göre yaşam standartlarının iyileşmesiyle yaşamın erken dönemlerinde mikroorganizmalarla daha az temas, daha fazla yıkanma ve sabunlanma sonucu derinin bariyer fonksiyonunun bozulması, ısı kaybını önlemek için çok iyi yalıtılan binaların içinde ev tozu akarları ve küfler gibi alerjenlerin çoğalması sonucunda daha az enfeksiyona, ancak

daha fazla alerjene maruziyet atopik hastalıklara yatkınlığın artmasına yol açmaktadır (1,2,9,16,17,18).

AD süt çocukluğu çağında sık görülmekteyken hastalığın doğal öyküsü nedeniyle yaşla birlikte sıklığında ve şiddetinde azalma meydana gelir (19). AD'nin çocuklarda prevalansı %1,7 ile %23 arasında değişmektedir. Bu büyük farkın sebebi muhtemelen çalışma gruplarındaki yaş, genetik ve çevresel etmenlerin farklılığıdır (1,2).

AD hayatın her döneminde ortaya çıkabilmekle birlikte hastaların % 45'i hayatın ilk 6 ayında, % 60'ı ilk 1 yılda, %85' i de ilk 5 yaş içerisinde ortaya çıkmaktadır. İki yaş öncesinde semptomları başlayan hastaların %20'sinde dirençli tablolar oluşmaktadır. Hastaların %17'sinde 7 yaşına kadar aralıklı semptomlar görülebilmektedir. Hastalığın sadece %16,8' i erişkin dönemde başlamaktadır (20).

2.1.3. Etyopatogenez

Hastalığın etiyojisi tam olarak bilinmemekle beraber genetik, çevresel ve infeksiyöz faktörlerin katılımıyla kompleks multifaktöryel bir etiyojinin rol oynadığı düşünülmektedir (1-2).

2.1.3.1. Heredite

AD gen-gen ve gen-çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu oluşan kompleks multifaktöryel bir hastalıktır (21). Ebeveynlerin birinde AD varsa çocuklarında AD prevalansı %56 oranında gözlenirken, ebeveynlerin her ikisinde AD olması halinde prevalansı %81 oranında olmaktadır (22). AD'li ikizlerde yapılan son çalışmalar: monozigotik ikizlerde %75, dizigotik ikizlerde %20 konkordans oranı olduğunu göstermektedir (23). Olayda babadan çok annenin rolü olması ise intrauterin bağışıklık tepkilerine ya da anne sütündeki alerjenlere ve de mikroorganizmalara bağlanmıştır (23, 24).

AD'de genetik faktörlerin rolü önemlidir ve yirmiden fazla genin sorumlu olduğu düşünülmektedir (10). 3q21, 1q21, 16q, 17q25, 20p ve 3p26 kromozom lokusları AD ile birlikteliği gösterilmiş kromozomlardır (11). Genetik olarak belirlenmiş epidermal fonksiyon bozukluğu ve çevresel faktörlerin etkilerinin bir sonucu olarak oluşan nonatopik dermatit hastalığın ilk belirtisidir. Daha sonra IgE aracılı duyarlanmaya eğilimlerinden dolayı hastalar duyarlı hale gelmektedir. Bu durum *S. aureus* enterotoksinleriyle desteklenir. Sonunda kaşıma doku hasarına ve yapısal proteinlerin salınımına neden olmakta ve bu da AD hastalarında IgE aracılı bir yanıtı tetiklemektedir. Vücudun kendi proteinlerine karşı oluşan duyarlaşma

moleküler benzerlik üzerinden alerjiye sebep olan epitop ile insan proteinlerinin homolojisine bağlı olabilir (25).

Özellikle kromozom 5q31-33 olmak üzere birkaç aday gen mutasyonu AD'de tespit edilmiştir. Bunların tümü IgE senteziyle ilgili IL-4, IL-5, IL-12, IL-13 ve GM-CSF gibi sitokinleri kodlarlar. Bu ve diğer sitokinler T lenfositlerin 2 ana tipi tarafından üretilirler. T helper 2 hücreleri IL-4, IL-5 ve IL-13 üretir ve bunlardan ilk ikisi IgE üretimini stimüle ederler. T helper 1' de ise başlıca IL-12 ve IFN- γ sentez edilir. Bunlar IgE sentezini baskırlar ve IgG sentezini uyarır. 3q21 kromozomu T hücresi aktivasyonu ile ilişkilidir. Genlerdeki polimorfizmler Th1-Th2 dengesinin Th1'e kaymasına neden olan IL-18'i veya doğuştan immün sistem reseptörlerini kodlarlar. AD' li bir kişide baskın Th2 sitokinler B lenfositlerini etkileyerek IgE sentezini uyarmaktadır (26).

Hastaların çoğunda aile hikayesinin bulunması nedeniyle yapılan araştırmalar sonucu, bazı araştırmacılar atopi karakterinin dominant, bazıları ise resesif genle taşındığı fikrini savunmaktadır. Muhtemelen multifaktöryel geçişle birlikte genetik ve çevresel faktörler arasında etkileşim vardır (2,27-30).

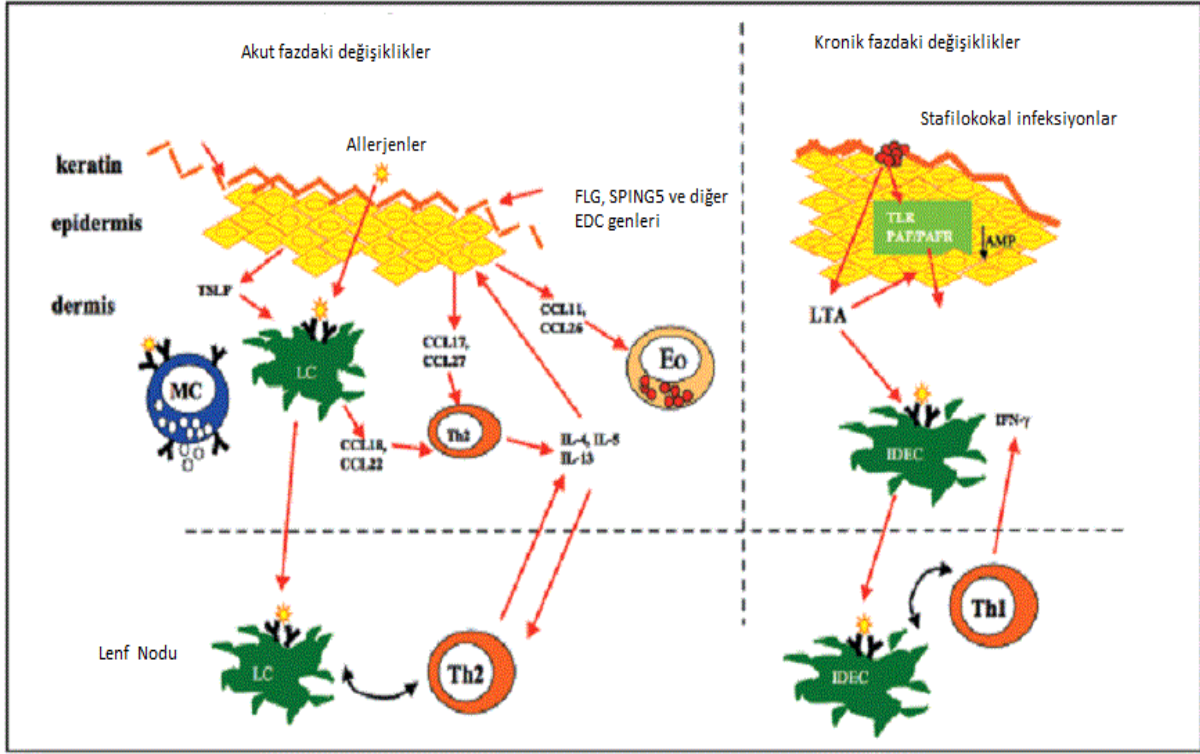
Diğer bazı çalışmalarda IgE reseptörlerine karşı yüksek afinitesi olan beta subünitesi saptanmış ve bu genin 11q13 kromozomu altında uzandığı ve atopide rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Hastalığın ve antijen spesifik reaktivitenin hemopoetik hücreler yoluyla kemik iliği nakli ile transfer olabileceği gösterilmiştir. AD'deki birçok bozukluğun lökositlerle ilgili olması da bu düşüncüyü destekler mahiyettedir (31).

2.1.3.2. İmmunolojik değişiklikler

AD'in immunopatolojisi tam açıklanmamış olmakla birlikte antijenle başlatılan ve T hücrelerinin aracılık ettiği inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Hastaların %80'inde hücrel immünite bozukluğu olduğu bildirilmiştir. T lenfositlerde maturasyon bozukluğuna bağlı olduğu düşünülen bir azlık vardır. CD4 sayısı artarken CD3 ve CD8 sayısı azalır (31,32).

AD' nin immünolojik temelli bir hastalık olduğunun en büyük kanıtı; primer T hücre yetersizliği tablolarındakinden ayrıştırılamayan serum IgE yüksekliği, eozinofili ve egzematöz cilt lezyonlarının varlığıdır (33).

AD tanısı olan hastadan non-atopik hastaya yapılan kemik iliği sonrası alıcıda belirgin atopik semptomların oluşu ve pozitif deri testi saptanması; AD'in kemik iliği kökenli hücrelerden kaynaklanan immünolojik temelli bir hastalık olduğunun diğer bir kanıtıdır (34).



Şekil 1. AD’de immünolojik değişiklikler

(www.scielo.br ‘ den adapte edilmiştir)

Şekil 1. AD’de atopik yanıtın başlaması alerjenlerin epitelyum bariyerden geçerek langerhans hücreleri tarafından bağlanmasıyla başlamaktadır. Sonrasında aktive olmuş langerhans hücreleri lenf nodlarına göç ederek, IL-4 aracılığıyla Th2 diferensiasyonunu sağlar. Keratinositler tarafından kemokinler(CCL17,CCL27,CCL11,CCL26) salgılanır. Çeşitli faktörlerin tetiklediği inflamatuvar cevap, bakteriyel infeksiyonlarla komplike hale gelir. Stafilokokal ekzotoksinler Langerhans ve dentritik hücreleri uyarak IL-1 β ve TNF- α üretirler. Mediyatörler yardımıyla kemokinlerin ekspresyonu artar. AD’deki Th2 hücreleri; AMP üretimini azaltarak lezyonların artmasını sağlarlar. PAF reseptörleri de LTA’ya bağlanırlar. LTA tarafından aktive edilen dentritik hücreler Th1 yanıtını oluşturmak için deri lenf nodlarına göç ederler.

T lenfositlerdeki fonksiyon bozukluğu, bunların IgE yapımı üzerindeki denetimlerini de engeller ve IgE yapımı artar. T lenfosit olgunlaşmasındaki bu bozukluk zamanla kendiliğinden düzelerek tablonun spontan gerilemesine sebep olabilir. Bu da klinikte görülen spontan iyileşmeyi açıklayabilir. Serum IgE seviyesi AD’ li hastaların %80-90’ında 200 IU/ml’nin üzerindedir ve normal yetişkinlerin %70 kadarında 200 IU/ml seviyesini aşabilmektedir (35-38).

IL-4, IgE yapımını tetiklemektedir. İnterferon gama (interferon- γ) yapımını azaltarak hem hücrel immunitede zayıflamaya hem de IgE artışına sebep olmaktadır. Normalde interferon- γ IL-4' ü inhibe etmektedir. IL-4 yapımı; IL-2'nin TH2 hücrelerini aktive etmesiyle artar. IL-4 mast hücrelerini aktive eder. Aynı zamanda B hücreleri ve monositler üzerindeki düşük affiniteli Ig E yapımını ve bağlanmasını da etkiler (1,3,38,39).

AD'li hastalarda serum IgA, IgG, IgM düzeyleri genellikle normaldir. Ancak hastalığın şiddetli seyrettiği durumlarda ve eklenen bir enfeksiyon tablosunda artmış görülebilir. Genelde total IgG seviyesi normal olmasına karşın serumda IgG4 seviyesi yüksektir. IgG4, Ig E gibi anafilaktik cevaba yol açmaz. Ig D düzeyleri ise düşüktür (40,41)

AD'li hastaların %20'si normal veya normalin altında IgE düzeylerine sahiptir. Hastalığın aktivitesi ile IgE seviyeleri arasında bir korelasyon saptanamamıştır. Hastalık remisyona girdiğinde bile hala serum IgE seviyesi yüksek kalabilmektedir. Astım, alerjik rinit gibi atopik solunum yolu hastalığı olan hastalarda ve bazen normal kişilerde de atopi ve deri bulgusu olmadığı halde serum IgE düzeyi yüksek olarak saptanmaktadır (1,40,41). Artmış IgE, bazofil ve mast hücre degranülasyonu ve mediyatörlerin açığa çıkması AD için önemlidir, fakat bunlar cAMP fonksiyon bozuklukları ile beraber ikincil özelliklerdir. Şayet bunlar hastalığın nedeni olsaydı dermatitten çok ürtiker ve anafilaktik tip reaksiyonlar görülmesi gerekirdi. AD'li hastalarda genellikle ürtiker görülmez (35,38).

AD oluşumunda rol oynayan diğer iki hücre; Langerhans hücreleri (LH) ve dendritik hücrelerdir. Atopik dermatitte dendritik hücreler IgE taşırlar ve yüksek afiniteli reseptörleri eksprese ederler (42). Cilt lezyonlarında güçlü antiviral aktiviteye sahip interferon- γ sentezi yapan plazmasitoid dendritik hücreler her zaman mevcut değildir (43). Aksine miyeloid dendritik hücrelerin iki popülasyonu olan LH ve yangısal dendritik epidermal hücreleri vardır (44). AD'de her iki hücre tipi tarafından IgE için yüksek aktivite reseptörü eksprese edilir. LH hücreleri normal ciltte bulunmaktadır. Ancak yangısal dendritik epidermal hücreler sadece yangının olduğu ciltte görülmektedir. Bu hücreler alerjenleri alıp Th1 ve Th2 hücrelerine ve olasılıkla da düzenleyici T hücrelerine sunarlar (45). IgE LH hücrelerine bağlandıktan sonra IL-16 üretimi oluşmakta ve bu da ciltteki CD4+ T hücrelerini aktive etmektedir. LH, IL-16 dışında sadece sınırlı miktarda kemokinleri salgılar (46). Alerjenler LH tarafından tutulduğunda bilinmeyen bir mekanizma ile Th2 kutuplaşmasına katkıda bulunur ve yangısal dendritik epidermal hücreler Th1'in IL-12 ve IL-18 sentezine neden olur ve yangısal sitokinler salınır. Atopi yama testinde alerjene maruziyetten sonraki 72 saatte çok sayıda yangısal dendritik epidermal hücrenin epidermisi invaze ettiği görülmüştür (47).

Tablo 1. Atopik dermatit de gelişen immunolojik değışiklikler (37)

- Ig E sentezinde artış
-Yiyecekler, aeroalerjenler, mikroorganizmalar ve entorotoksinlere karşı spesifik Ig E düzeyinde artış
- IL-10 ve PGE2 artışı ile birlikte monosit cAMP-fosfodiesteraz düzeyinde artış
- TH1 hücrelerinden IFN- γ salınımında azalma
- IL-2 reseptör düzeyinde artış
- TH2 hücrelerinde ve bu hücrelerden salınan IL-4, IL-5 ve IL-13 salınımında artış
- CD8 süpresör/sitotoksik T hücre oranında azalma
- Geç tip hipersensitivite yanıtında yetersizlik
- B-hücreleri ve monositlerde CD-23 ekspresyonunda artış
-Bazofillerden histamin salınımında artış

2.1.3.3. Atopik dermatit lezyonlarını tetikleyen faktörler

AD lezyonları birçok etken tarafından tetiklenmektedir (Tablo 2). AD'lilerde birçok etkene karşı spesifik IgE yanıtı olabilir. En çok ev tozu akarlarına (%65-85), besinlere (%20-40), daha az oranda Stafilokok ve mantarlara (%3-70) özgül antikorlar saptanır (50).

AD' li hastaların duyarlaşmasında ve alevlenmesinde rol alan solunum yolu ile alınan alerjenler arasında ev tozu akarları, kedi-köpek tüyü, hamam böceği, polenler, Ambrosia, Alternaria gibi küf mantarları yer almaktadır. İçlerinde ev tozu akarları en önemlisidir. Çalışmalarda evde akar alerjenlerinin yoğun eradikasyonu ile klinik düzelme olduğu gösterilmiştir (50). AD' li vakalarda reaksiyona neden olan besinler yaşa göre değişmektedir. Çocuklarda yumurta, inek sütü, balık, yer fıstığı, buğday ve soya reaksiyonların % 75-90' ını oluştururken büyük çocuklarda ve yetişkinlerde fındık, ceviz, yerfıstığı, balık ve kabuklu deniz hayvanları ile duyarlanma sıktır. Bunların tabloyu doğrudan alevlendirmekten çok ürtiker tipi reaksiyonlara yol açtığı ve kaşıntı yoluyla dolaylı olarak alevlenmelere neden olduğu düşünülmektedir (1,2).

Başlangıçta çalışmalar daha çok öyküye dayalı ve kontrolsüz iken, son birkaç dekatta çift-kör, plasebo kontrollü, besin yükleme testleri ile yapılan çalışmalarda prevalans % 33-63 olarak bildirilmiştir. Hill ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da süt çocuklarında erken

başlangıçlı şiddetli atopik dermatitin IgE aracılıklı besin duyarlılaşmasındaki artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu nedenle orta veya şiddetli egzemalı çocukların besin alerjileri yönünden değerlendirilmeleri önerilmektedir (48,49). Polenlere ve ev tozu akarlarına karşı pozitif yanıt alınması etyopatogeneizde çevresel allerjenlerin de rolü olduğunu göstermektedir (1,3,5).

Tablo 2. Atopik dermatit lezyonlarını tetikleyen faktörler

Aeroalerjenler	Ev tozu akarları, polenler, hayvan tüy ve döküntüleri
Besin alerjileri	İnek sütü, yumurta, balık, fındık, soya, buğday
Mikroorganizmalar	Bakteriler (<i>S. aureus</i> , streptokoklar) Mantarlar (<i>Malesia furfur</i> , Trikofiton, <i>Plasmodium ovale</i> , <i>Candida</i>) Virüsler (<i>Herpes Simplex Virüs</i> , <i>Molluskum</i> , <i>Varisella</i>)
İrritanlar	Sıcak su ve sabun ile banyo, terleme, deterjanlar, sentetik yün ve giysiler
İklim şartları	Sıcak kuru iklim
Emosyonel stres	Panik, stresin artması

AD patogeneğinde adrenerjik ve kolinerjik sistemler arasında dengesizliğin de rolü olabileceği öne sürülmüştür. Beta adrenerjik agonistler kullanılarak yapılan çalışmalarda AD'li hastaların doku kültürlerinde deoksiribonükleik asit (DNA) sentezinin inhibe olduğu gösterilmiştir. Bu da DNA sentezi üzerinde kontrolün azalmasına neden olur. Bunun sonucu olan hiperproliferasyon AD'lilerde likenifikasyona yatkınlığın nedeni olarak gösterilmektedir (1,2,49,51). Ayrıca AD' li hasta doku kültürlerinde hastaların lökositlerinde uyarıdan sonra cAMP düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir. Oysa histamin ve prostoglandinlerle uyarıdan sonra da lökosit cAMP düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir. Bu da olayın sadece beta adrenerjik reseptör blokajıyla sınırlı olmadığını gösterir (2,49,16,17).

AD'li hastaların deri yüzeylerinde sekretuar IgA düzeylerinin azalmış olduğu saptanmıştır. Bu patolojik değişimin AD' de kutanöz infeksiyon eğiliminde ve ayrıca allerjenlerin deriden, respiratuar ve intestinal sistemden uzaklaştırılamamasında önemli bir faktör olduğu üzerinde durulmaktadır (1,2,49,51). Cilt yüzeyindeki bakteriler geçtiğimiz 100 yıl içinde zaman zaman atopik egzema etiolojisinde suçlanmıştır. Bu süreçte en çok sorumlu tutulan ajan *S. aureus* olmuştur. Derinin doğal immün sisteminin AD' nin yangısal

mikroçevresi tarafından supresyonu AD' li hastaların %90' ından fazlasında derinin *S. aureus* ile kolonize olmasını açıklamaktadır (52). Bu da alerjik duyarlaşma ve inflamasyona katkıda bulunmaktadır. Kaşıntının artması ciltteki *S. aureus*' e bağlı olabilir ve *S. aureus* kaynaklı seramidin miktarının artması cilt bariyeri defektini arttırabilmektedir (53). *S. aureus* enterotoksini AD' de yangıyı arttırır ve enterotoksine özgün IgE meydana gelebilir, bu da yangının şiddetini arttırır (54). *S. aureus* ve ürünleri birkaç mekanizmayla duyarlaşmaya ve yangıya yol açarlar. *S. aureus* kaynaklı seramidaz, stratum korneum geçirgenliğini arttırır ve *S. aureus* enterotoksinlerinin süperantijenik kapasitesi T hücrelerini alerjiden bağımsız bir şekilde aktive eder. *S. aureus* T hücreleri üzerindeki deriye yönelen reseptör olan kutanöz lenfosit ilişkili antijenin (CLA) ekspresyonunu uyarır. *S. aureus* enterotoksinleri, keratinosit kaynaklı kemokinleri, timik stromal lenfoproteinini (TSLP) ve IL-31 salgısını arttırır. Enterotoksinler ayrıca T hücrelerinde kortikosteroid direncine katkıda bulunur ve düzenleyici T hücrelerinin aktivitesini değiştirirler. İmmun sistem tarafından üretilen *S. aureus* özgün IgE dentritik hücrelerin üzerindeki FcεRI-α reseptörlerine bağlanıp bu mikroorganizmaya karşı IgE aracılı bir reaksiyonu başlatabilir (45).

AD'li hastalarda viral, fungal ve bakteriyel deri infeksiyonu sıklığında bir artış vardır. Bu infeksiyonlar genelde lokalize olsa da bazen yaygın seyredebilir. *Herpes simplex*, *Molloscum contagiosum* ve *Papilloma virüs* infeksiyonları görülebilir. En sık herpes virüs görülmektedir (1,51).

Atopik kişilerde yüzeysel fungal infeksiyonlar da sık görülmekte ve kronikleşme eğilimi göstermektedirler. *Tricophyton rubrum*' un neden olduğu dermatofit infeksiyonları normal bireylere nazaran üç kat daha sık görülmektedir. Son yıllarda *Malezia furfur* (*Pitrosporum ovale*)' un da lipofilik karakterde bir maya olduğu ve özellikle seboreik dokularda bulunduğu saptanmıştır. *Malezia furfur*' a karşı oluşan IgE antikorları özellikle AD' de ve baş-boyun seboreik dermatiti olanlarda görülür. Deri yama testleri pozitifliği ile bu kanıtlanmıştır. Dermatofit infeksiyonlarının tekrarlaması AD' in kliniğinde alevlenmelere yol açabilir. Fungusların; bunu spesifik Ig E antikorlarının aracılık ettiği Tip 1 reaksiyonla gerçekleştirdiği gösterilmiştir. Ketakonazol tedavisiyle egzematöz inflamasyonun gerilediği ve Ig E düzeylerinin azaldığı bildirilmektedir (58).

AD sıklığının emosyonel stresle arttığını ve patogeneğinde psikosomatik faktörlerin önemli rolü olduğu kabul edilmektedir ve bu yüzden hastalığa nörodermatit de denilir. Psikolojik faktörlerin, deride bir takım nöropeptitlerin salınımına yol açarak alerjik

mekanizmaları tetiklediği savunulmaktadır. Uygun bir psikolojik tedavi klinik bulguların gerilemesinde oldukça etkilidir.

Mevsimsel değişiklikler de AD' yi tetikleyen önemli faktörlerdir. Kışın derinin kuruması ve yetersiz havalandırma koşulları hastalığın alevlenmesine neden olmaktadır. Yazın ve güneşli iklimlerde, ısı ve terleme bazen derinin durumunu daha çok kötüleştirebilse de genellikle AD' in kendiliğinden iyileştiği gözlenir. İlkbaharda ya da yazın görülen nöksler, olayda solunum yolu allerjenlerinin de rol oynadığını düşündürebilir (51).

AD' lilerin derilerinde sebace bezlerin boyutları ve buna bağlı olarak salgıları azalmıştır. Bu bozukluk deride kuruluğa yol açar. Bununla birlikte hastaların derilerinde aşırı kuruluğa neden olan asıl nedenin diyetle alınan esansiyel yağ asitleri (EYA) metabolizmasındaki bazı bozukluklar olduğu düşünülmektedir. EYA deri ve diğer organların fonksiyon, maturasyon ve bütünlüğü için yaşamsal önem taşımaktadır. Özellikle derinin doğal nem, elastikiyet, düz görünüm ve bütünlüğünü koruması ve doğal set görevini yapabilmesi açısından çok önemlidirler. Eksikliğinde büyümede duraklama, fleksural bölgede eritem, artmış su kaybına bağlı deri duruluğu, deskuamasyon, yara iyileşmesinde gecikme, sık yenileyen infeksiyonlar ve T lenfosit maturasyon bozukluğu oluşur (2,47,49).

AD'de bozulmuş epidermal bariyer; muhtemelen derideki seramid konsantrasyonun azalmasının sonucudur. Buna bağlı transepidermal aşırı su kaybı ve sonrasında deri kuruluğu (kserozis) oluşmaktadır. Sabun, deterjan, kimyasallarla temas, sigara, alkol, aşındırıcı giysiler gibi iritanlar da deri kuruluğunu arttırmaktadır. Daha çok yağ oranı yüksek ve nötral pH'ı olan sabunlar kullanılmalıdır. Kserozis epitelyal mikrofissür oluşumunu ve çatlaklarını arttırarak deri patojenlerinin, iritanlarının ve allerjenlerin girişini kolaylaştırmaktadır (61).

Deri bakım ürünlerinde ve topikal olarak uygulanan ilaçlardaki parfümler, taşıyıcılardaki ya da topikal preparatlardaki koruyucular gibi allerjenler üzerinde durulmaktadır. Beklenenin aksine glukokortikoidler giderek daha fazla miktarda temas allerjeni olarak belirlenmektedir (62). Yüne karşı tahammülsüzlük de atopinin önemli bir işaretidir (59).

2.1.4. Klinik

Günümüzde, atopik egzemayı tarif edecek tek bir objektif özellik ya da inceleme bulunmamaktadır. Hastalığın karakteristik özellikleri olan birkaç klinik özellik vardır, fakat her zaman bulunmazlar. Ek olarak, multifaktöriyel etiyolojiye sahip olan birçok hastalık gibi klinik geniş bir spektrum gösterir. Bu spektrumun bir ucunda, bilinen birçok özelliğin eşlik

ettiği tipik atopik egzema hastaları bulunurken diğer uçta hastalığı hafif olan ve bu özelliklerden bir ya da ikisini gösteren hastalar bulunmaktadır. Klinik belirtiler hastanın yaşamı boyunca herhangi bir zamanda belirebilir; aynı zamanda hastalığın başladığı yaş dönemine bağlı olarak değişebilir. Bu nedenle AD; süt çocuğu (infantil), çocukluk ve adölesan-erişkin dönem olarak üç ana dönemde incelenir (1-4).

2.1.4.1. Süt çocuğu dönemi (doğumdan 2 yaşına kadar)

AD doğumdan sonra özellikle de etkili bir şekilde kaşınma yeteneğinin kazanıldığı 2 aylık dönemde başlar (51,64). Erkek bebekler daha sık etkilenir, yaş ilerledikçe kız erkek oranı tersine döner (65). En sık olarak kış aylarında, genellikle perioral, periorbital ve perinazal bölgelerin korunduğu, yanaklarda sınırlı olma eğiliminde olan tipik eritem, kuruluk ve fissürler gelişir. Ağız sekresyonlarının etkisiyle çene bölgesi sıklıkla tutulur. Sıklıkla doğumdan itibaren saçlı deride kalın, yumuşak seboroik tipte ya da pudra gibi kuru, eritemli yada eritemsiz görünümde skuam vardır. Başlangıç lezyonları yanakların dışında saçlı deri ve boyunda da olabilir. Bebek emeklemeye başladıktan sonra sürtünmeye bağlı olarak şiddetli kaşıntı bulunan erüpsiyon, bacakların ve ön kolların ekstansör yüzlerine bileklere ve alına yayılır (4,51). Karakteristik olarak bez bölgesi tutulmaz, teşhistede önemli olup patognomonik değildir. (64). Bu dönemdeki olguların yarısından azı ortalama 2 yaşına kadar tamamen iyileşir. Olguların geri kalan kısmı ise AD' in çocukluk dönemine geçer (59,62,67).

2.1.4.2. Çocukluk dönemi (2-12 yaş arası)

Bu dönemde iki tip lezyonla karşılaşılır: 1- Papüler veya prurigo tipi lezyonlar; kaşıntılı sulu kabuklu papüller şeklinde ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde görülür (Şekil 2). 2- Likenoid tip lezyonlar: antekubital ve popliteal fossalarda, boyun, el bileği, ayak bileği gibi fleksural bölgelerde yerleşir. AD'in en sık ve karakteristik görünümünü oluşturan lezyonlar bu türdendir. Öncelikle papül olarak başlar, sonrasında erüpsiyon hızla plak haline döner ve kaşıntı nedeniyle likenifiye olur. Şiddetli kaşıntı ve yanma ise fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri sonucu meydana gelen terlemeye bağlıdır (51,59,64). Prurigo ve likenifikasyonun tipik kombinasyonunun yanında veziküllü, diskoid plaklar halinde gerçek egzematöz lezyonlar da görülebilir. Eksudatif lezyonlar, süt çocukluğu döneminin aksine nadir görülür. Sürekli kaşıntı, melanositlerin tahrişine ve lezyon bölgelerinde hipopigmentasyona neden olabilir. Yünlü giysilerle temas, emosyonel değişiklikler, sıcak, soğuk, kuru hava gibi faktörler lezyonları sınırlandığı bölgelerin dışına yayılmasına ve enflamasyonun artışına neden olur.

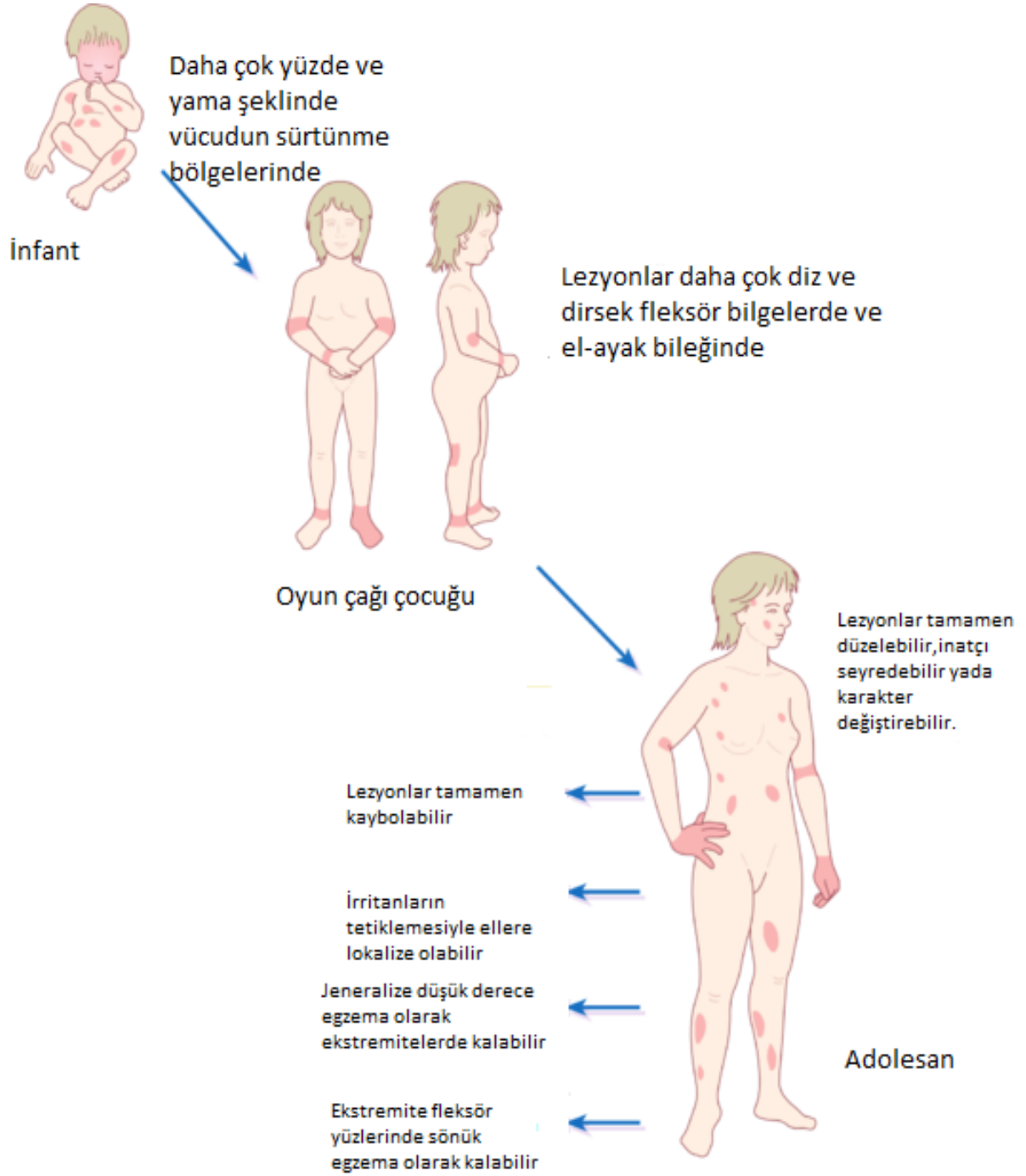
AD'ın çocukluk dönemi 10-12 yaşından önce herhangi bir zamanda kaybolabileceği gibi devam ederek erişkin döneme de geçebilir (1,2,62,67).

2.1.4.3. Adölesan ve erişkin dönemi

Özellikle antekübital ve popliteal fossalarda lokalize, birbirleriyle birleşerek likenifiye alanlar yapma eğiliminde olan papüller, bu dönemin karakteristik belirtileridir (Şekil 2). Likenifiye plaklar keskin kenarlı değildir ve pembe-kırmızı, kahverengi veya gri-kahverengi renkler alabilir. Bu plakların çevresinde sıklıkla dağınık yerleşimli ekskoriye papüller yer alır. İritasyon veya enfeksiyon sonucunda sulanma, eksudasyon ve krutlar oluşur. Dayanılmaz kaşıntı nedeniyle ekskoriasyon ve kabuklanma oluşur (15,51,64). Boyun, göz kapakları, alın, saçlı deri, göğüs, bilekler, el-ayak dorsalleri sıklıkla tutulur. Eritem yoksa yüzde solukluk olur. İnfraorbital koyuluk gözlerin altında koyu halka görünümü verir. Nadiren eritrodermi gelişir. Kronik ve şiddetli olgularda bölgesel lenfadenopati oluşur (1,51). Bazı erişkinlerde dağınık numuler dermatit gelişebilir. Bu tip AD ve klasik numuler egzema ayırımı diğer diagnostik kriterlere bakılarak konulabilir (1).

AD'li erişkinler nonspesifik el dermatitine de eğilimlidir. Dermatit ellerin dorsalinde oluşur, el bilekleri de tutulur (1,11). AD hastaların üçte birinde ellerden başlar, %70 hastada el dermatiti değişik zamanlarda gelişebilir. Lezyonlar rekurren palmar veziküllerle olabildiği gibi genellikle tipik iritan kontakt dermatit şeklindedir (11,65). Ensede likenifikasyon gelişmesi de AD' de sıklıktır. Bayanlarda vulvada likenoid lezyon görülebilir (13).

Yaş dönemlerine göre sınıflamanın dışında AD fizik muayene bulgularında fark olmasa da patofizyolojik ve immunolojik mekanizmalara göre iki grup olarak sınıflandırılır (Tablo-3). Buna göre AD; öncelikle alerjik alt yapının tetiklediği ekstrensek (alerjik) ve tetiklemediği intrinsek tip (non-alerjik) olarak ayrılmaktadır. Ekstrensek AD, vakaların % 70-85' ini, intrinsek AD ise %15-30'unu oluşturmaktadır. Ekstrensek AD; serum IgE yüksekliği, aeroalerjenler ve gıdalara karşı alerjen spesifik IgE pozitifliği ile ilişkili olup, yüksek IL-4 ve IL-13 düzeyleri ile seyreder (80). IL-4, IL-5 ve IL-13 sitokinlerinin özellikle erken evre AD'de Th2 yanıtını oluşturmada primer rolleri bulunmaktadır. Kronik AD lezyonlarında ise esas tablodan IL-12 ve interferonların Th1 yanıtını uyarması sorumlu tutulmaktadır (81).



Şekil 2. Yaşa göre AD yerleşim bölgeleri ve lezyonların özellikleri

(Commons.wikimedia.org ‘dan adapte edilmiştir.)

İntrensek tip AD’ de ise ekstresek tipin aksine serum IgE düzeyleri genellikle normaldir, deri prik testleri negatif kalır, IL-4 ve IL-13 düzeyleri düşük olup, aeroalerjenlere ve gıdalara karşı alerjen spesifik-IgE yanıtı yoktur (80).

Ekstresek AD daha çok erken çocukluk yaşlarında görülürken, intrinsek AD genellikle geç başlangıçlıdır. İntrinsek AD vakalarına atopik zeminden gelişen astım, alerjik rinit gibi diğer alerjik hastalıklar sıklıkla eşlik etmez (81).

Tablo 3. Ekstresek ve intrinsek AD 'in özellikleri (80,81,198,199).

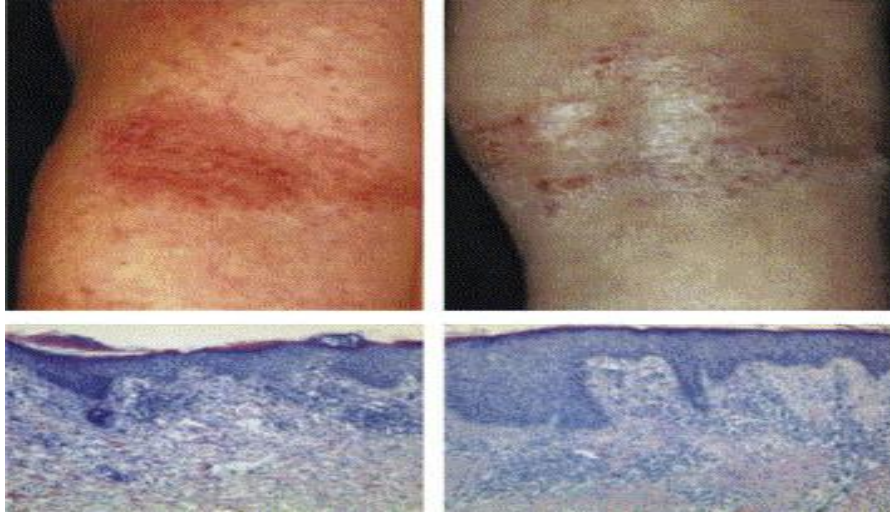
	Ekstresek (alerjik,atopik)	İntrinsek (non-alerjik,non-atopik)
Fizik muayene	Tipik görünüm	Tipik görünüm
Görülme Sıklığı	% 70-85	%15-30
Aile öyküsü	Var	Var
Başlangıç yaşı	Erken (süt çocukluğu)	İleri yaşlarda
Diğer atopik hastalıklarla ilişkisi	Sıklıkla	Nadir
Serum IgE düzeyi	Yüksek(>150 kU/L)	Normal(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

2.1.5. Histopatoloji

AD'in histolojik bulguları hastalığın akut, subakut ya da kronik dönemine göre değişir (Şekil 3). Kabarcık şeklinde ilerleyen spongiyoz akut fazın karakteridir. Spongiyozun tanımı, epidermisteki keratinositler arasında bulunan doku sıvısı miktarındaki artıştır ve interselüler

bağın genişlemesi şeklinde görülür. İntraselüler ödem de eşlik edebilir. Lenfositler ekzositoz ile epidermise geçerler. Dermiste perivasküler lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu vardır, fakat mast hücresi ya da bazofil artışı yoktur. Bununla birlikte, mast hücrelerinin değişik degranülasyon evrelerinde olması, aktivasyonu işaret eder. Aralıklı eozinofiller mevcut olabilir. Subakut fazda epidermin kalınlığı artar ve spongiyoz azalır (1,2,55).

Kronik likenifiye lezyonlarda hiperplastik epidermiste temel olarak hiperkeratoz ve minimal spongiyoz olur. Epidermiste IgE'ye bağlı dentritik hücreler ve makrofajlar baskındır. Mast hücre sayısı artmıştır ve granüledir. Dermiste eozinofil infiltrasyonu artmıştır. Eozinofillerden salgılanan sitokin ve mediyatörler alerjik cilt inflamasyonu ve doku zedelenmesi ile ilişkilidir. Atopik dermatitte reaktif oksijen radikalleri ve toksik granül proteinleri de salınır (68).



Şekil 3. Atopik dermatitte klinik (üstte) ve histolojik (altta) bulgular

Akut (sol) ve kronik (sağ) lezyonlar. Akut ve subakut lezyonlar daha çok yoğun kaşıntılı eritematöz papüller şeklinde, ekzoriyasyon ve seröz eksüda şeklinde görülürler. Kronik AD lezyonları ise likenifiye, papül şeklinde ve ekzoriye lezyonlar şeklindedir. Lezyonun tüm evrelerinde deri kuruluğu vardır. (The Lancet Volume 361, Issue 9352 2003 151-160)

Atopik ve nonatopik dermatitin histolojisi birbirine benzer. Klinik olarak normal görünümlü atopik dermatitli hastalarda perivasküler T-hücre infiltrasyonu görülmesi, bu hastalarda minimal inflamasyonu düşündürür (68).

2.1.6. Atopik dermatite eşlik eden karakteristik bulgular

AD'e birçok belirti eşlik edebilir. Bunlar tanıya katkıda bulunur. Hanifin ve Rajka bu bulguları teşhis kriterleri olarak kabul etmiştir (Tablo 4) (64).

2.1.6.1. Deri bulguları

Dennie- Morgan Çizgisi (infraorbital katlantı): Alt göz kapaklarının hemen altında genellikle doğumdan itibaren veya hemen sonrasında mevcut olan keskin bir çizgi olup atopik diatezin belirtisi olarak kabul edilir (66,70). Bu çizgi hayat boyu devam eder (66).

Pityriasis alba: Subklinik dermatitin bir formu olup sıklıkla atopik kaynaklıdır. Belirsiz sınırlı, parçalı hipopigmente yamalar, özellikle güneş gören ve yoğun pigmentasyonu olanlarda belirgindir. Daha çok yüzde yanaklarda olmak üzere, ön kol ve gövdede de görülebilir. Deskuamasyon genelde yoktur. Egzematöz dermatit sonucu oluşan postenflamatuvar hipopigmentasyondur (64,65).

Perifoliküler belirginleşme: Koyu tenlilerde, özellikle de zencilerde kaz derisine benzer pürüklü bir cilt gelişebilir. Generalize perifoliküler belirginleşme AD için patognomonik sayılabilir(64).

Beyaz dermografizm: Normal deriye hafif bastırmakla, nokta şeklinde, keskin sınırlı olmayan beyaz renkte reaksiyonun gelişmesidir. Kuvvetli basınçla Lewis'in 3'lü cevabı(kırmızı çizgi, kızarıklık, kabarıklık) oluştuğundan yaklaşık 15 dakika sonra beyaz bir çizgi gelişir. Beyaz dermografizm, yaşlılardan çok gençlerde, özellikle de 30 yaş altında daha kolay ortaya çıkar. Normal deride ortaya çıkması hastalığın şiddetiyle doğru orantılıdır (51).

Kaşıntı: Kaşıntılı deri AD'li hastalarda sık görülen bir özelliktir (1). Hafif dokunma, hava teması, saçların hareketi, ısı değişikliği veya deride minimal bir hasar gibi minor uyaranlarla normal kişilerden farklı şekilde çılgınca bir kaşıntı nöbeti oluşabilir. Kaşıntıya neden olan uyarıdan sonra: 1) Kaşıntı, uyarılan noktada olur, kısa süre sebat eder ve uyarı bitince durur. 2) Uyarının olduğu alanın çevresinde geniş bir yüzeyde olur, kendiliğinden geçmez. Hafif friksiyon ve diğer yetersiz stimuluslar kaşıntıyla sonuçlanır. Epidermisdeki serbest sinir uçlarına ulaşan ağrı oluşturmayaacak seviyedeki mekanik, termal ve elektriksel stimuluslar bu şekilde sonuçlanır (1).

Xerosis: AD'li hastaların %50'sinden fazlasında kuru deri görülür. Cilt kuruluğu özellikle ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde belirgindir. Sık cildi yıkama ve solventlere maruziyet xerosisi artırır. Kuru soğuk, rüzgar ve düşük nem oranı olan kış aylarında ısıtılan evlerde AD'li kişilerin semptomları artar (1,7). Kışın AD'li hastaların çoğunun kötüleşmesinin sebebi budur. Nem oranı artıp basınç düşünce dramatik bir rahatlama olur (1).

Palmar hiperlinearite: Palmar çizgi ve işaretler genelde doğuştan vardır ve hayat boyu sebat eder. Bunlar kısmen kserosise bağlıdır (1). Hill kötü prognoz işareti olduğunu ileri sürmüştür (6).

Keilitis: Özellikle üst dudakta enflamasyon AD de spesifiktir (11). Alt dudakta derin fissür oluşumu da AD de sıktır (13).

Saç dökülmesi: Süt çocukluğu döneminde daha çok oksipital bölgede, okul çağı ve adolesanlarda temporal bölgede saç dökülmesi olur (51).

Hertoghe belirtisi: Kaşların lateral kısmında seyrelme yada tam dökülmedir. Bu durumun derinin sürekli ovuşturulmasına bağlı olarak sekonder geliştiği ileri sürülmüştür (51).

2.1.6.2. Göz bulguları

AD de birden fazla göz bulgusu birlikte olabilir. Özellikle *anterior ve posterior subkapsüler katarakt* bunlardan bazılarıdır. Posterior subkapsüler katarakt daha sık görülmekle birlikte anterior subkapsüler katarakt AD için daha spesifiktir. Anterior subkapsüler katarakt anterior lensde spontan gelişebilir. Katarakt, şiddetli dermatit olanlarda ortaya çıkar. Tablodan kronik inflamasyona bağlı gelişen oksidatif hasar sorumlu tutulmaktadır. Adolesan ve erişkinlerin % 10-16'sında gelişir (4,11,64,71). En çok 15-25 yaş arasında görülür. Her zaman bilateraldir (2,11).

Infraorbital koyulaşma: Her iki orbita medial inferior kısmında menekşevi- kurşuni gri renkte görülür (1). AD li hastada orbital koyulaşma, kronik enflamasyona sekonder hiperpigmentasyon olarak yorumlanabilir (7,14,51).

Konjonktivit: AD'li hastalarda sık görülür. Alerjik rinitle birlikte olabilir. Özellikle polenlerle oluşan tip 1 reaktivitenin göstergesi olabilir. Ektropion gelişebilir(1). Keratokonus ve konikal kornea nadir görülen durumlardır (1,2,11).

2.1.7. Tanı

AD'in tablosu kişiden kişiye tamamen farklı seyir göstermektedir. AD tanısında kullanılan spesifik ve rutin bir laboratuvar yönteminin olmaması nedeniyle çoğu zaman kesin ve son tanıyı koymak zor olmaktadır. Bu teze dayanarak AD' nin farklı klinik tabloları içeren bir tür sendromlar bütünü olduğu düşünülmüştür.

Pitiriazis alba veya el egzeması gibi minör tablodan eritrodermik döküntü gibi majör tabloları da içeren geniş bir spektruma sahiptir. Tanı, öykü ve klinik özelliklere dayanarak

konulmaktadır. Bu temellere dayanan ve tüm dünyada kabul gören AD tanı kriterleri ilk olarak 1980 yılında Hanifin ve Rajka tarafından belirlenmiştir (74).

Bu tanı kriterleri majör ve minör kriterlerden oluşur. AD tanısı için kaşıntının yanı sıra en az üç majör kriter olmalıdır (19). Bu tanı kriterleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 4. Hanifin ve Rajka atopik dermatit tanı kriterleri (75)

• Majör bulgular
- Kaşınma
- Tipik morfolojik dağılım
→ Erişkinlerde fleksural likenifikasyon, çizgilerde artış
→Bebek ve çocuklarda yüz ve ekstansör bölgelerde tutulum
- Kronik ve tekrarlayan dermatit
- Kişisel veya ailevi atopi öyküsü
• Minör kriterler
- Ciltte kuruluk
- İktiyozis, avuç içi çizgilerinde artış, keratozis pilaris
- Deri testi pozitifliği
- Erken yaşta başlama
- Yüzde solukluk, eritem
- Serum IgE düzeyinde yükseklik
- Meme başı egzeması
- El ayak dermatitine eğilim
- Deri infeksiyonlarına eğilim (özellikle Herpes simpleks ve Staf. aureus)
- Hücrel immün sistemde bozukluk
- Keilitis
- Periorbital bölgede renkte koyulaşma
- Dennie-Morgan çizgileri
- Keratokonus
- Tekrarlayan konjunktivit
- Pitriazis alba
- Beyaz dermografizm
- Yün ve lipid solventlere intolerans
- Besin intoleransı
- Terleme ile kaşıntı
- Boynun ön kısmında çizgiler oluşması
- Follikül çevrelerinin belirginleşmesi

Üç veya daha fazla sayıda minör kriter varlığı, bir majör kriter yerine geçmektedir. Bu durumda ana majör kriterden üçüne ek olarak üç minör kriterin olması tanı için yeterli kabul

edilmiştir. Amerikan Dermatoloji Akademisi tarafından 2001 yılında tanı kriterleri tekrar düzenlenmiş ve 2003 yılında pediatrik atopik dermatit tanı kriterleri olarak Eichenfield ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (76,77) (Tablo 5).

Tablo 5. Amerikan Dermatoloji Akademisi Atopik Dermatit Tanı Kriterleri (2001)*

A. Temel özellikler (Mutlak olması gerekenler)	
1) Kaşıntı	
2) Egzema (Akut, subakut, kronik)	
a. Tipik morfoloji ve yaşa özgü dağılım 1,2,3	
b. Kronik ya da tekrarlayıcı seyir	
B. Önemli özellikler (Çoğu vakada görülen ve tanıyı destekler nitelikte)	
1) Erken başlangıç yaşı	
2) Atopi	
a. Kişisel ve/veya aile hikayesi	
b. IgE reaktivitesi	
3) Cilt kuruluğu	
C. İlişkili özellikler (Bunlar AD tanısı konulmasına yardımcıdır, ancak araştırma ve epidemiyolojik çalışmalarda tanımlanması ve saptanması için spesifik değildir)	
1. Atipik vasküler yanıt (Yüzde solukluk, beyaz dermografizm, gecikmiş kızarıklık yanıtı)	
2. Keratosis pilaris / avuç içlerinde aşırı çizgilenme / iktiyozis	
3. Oküler / periorbital değişiklikler	
4. Diğer bölgesel bulgular (Ağız ve kulak çevresinde lezyonlar)	
5. Perifoliküler belirginleşme / likenifikasyon / kaşıntıya bağlı lezyonlar	
D. Dışlanması gereken hastalıklar	
• Skabies	•Kutanöz lenfoma
• Seboreik dermatit	•Psöriyazis
• Alerjik kontakt dermatit	•İmmün sistemdeki yetersizlikler ile
• İktiyoz	ilgili hastalıklar vb.

*Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2003; 49:1088-95.

*Eichenfield LF. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. Allergy 2004;59:86-92.

Kaşıntı yoksa AD tanısı tekrar düşünülmelidir. Kaşıntı eylemi yoksa sadece deride kızarıklık olur fakat travma olana kadar egzema ortaya çıkmaz. Buna koebner fenomeni denir.

Kaşıntıyı en fazla tetikleyen etkenler; ısı ve terleme, yün, emosyonel stres, bazı besinler, alkol, üst solunum yolu enfeksiyonları ev tozu akarlarıdır (76).

2.1.8. Ayırıcı tanı

Birçok inflamatuvar deri hastalıkları, immün yetmezlikler, genetik hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları, cilt malignite semptom ve bulguları atopik dermatiti taklit edebilir.

Tablo 6. AD’de ayırıcı tanı (61,62)

1)Konjenital hastalıklar
a. Netherton sendromu
b. Familyal keratozis pilaris
2) Kronik dermatozlar
a. Seboreik dermatit
b. Kontakt dermatit
c. Numuler egzema
d. Psöriasis
e.İktiyozis
3) İnfeksiyon, enfestasyon
a. Skabies (uyuz)
b. HIV ile birlikte dermatit
c. Dermatofitozlar
4)Malignite
a. Kutanöz T-lenfoma (Sezary sendromu)
b.Letteree –Siwe Hastalığı
5. İmmün Yetmezlikler
a. Wiskott-Aldrich sendromu
b. Ciddi kombine immün yetmezlik
c. Hiperimmünglobulin E sendromu
d. Omenn Sendromu
6.Metabolik Hastalıklar
a.Çinko eksikliği
b.Pridoksin ve niasin eksikliği
c.Multipl karboksilaz eksikliği
d.Fenilketonüri

2.1.9. Atopik dermatit tedavisi

AD tedavisinde öncelikle hastanın şikayetlerinin başlama zamanı sorgulanmalı, aile öyküsü, tabloyu tetikleyen faktörler, geçirilmiş ya da geçirilmekte olan enfeksiyonlar, nemlendirme hataları, irritasyonlara maruziyet, terleme, iklim değişiklikleri, stres, alerjiler ve kullanılan tedaviler sorgulanmalıdır (4,64). Genellikle topikal ilaç kullanımı, tetikleyen etkenlerin uzaklaştırılması veya oral antihistaminiklerle tedavi başarılı olmaktadır.

Tedavi yaklaşımları dört grupta sınıflandırılmaktadır;

- Topikal tedaviler
- Sistemik tedaviler
- Fototerapi
- İmmunoterapi

a) *Topikal tedaviler:* Nemlendirici, lubrikan ve su tutucu preparatlardan oluşmaktadır. Yağlı topikal nemlendiricilerin kullanılması ilk seçenektir. Nemlendiricilerin kullanılması, stratum korneum bariyerinin korunması ve tamirine yardımcı olmaktadır (19).

Topikal kortikosteroid tedavisi: Topikal kortikosteroidler antiinflamatuvar etkileriyle egzema tedavisinde en değerli ve önemli ilaç olma özelliğini korumaktadırlar (11,59,66,101). AD'in alevlenmesinde kortikosteroid tedavisi büyük önem taşır ve özellikle ilk birkaç gün, banyo sonrası günde iki kez kullanılması önerilir (11,19). Kısa süreli nispeten yüksek potensli ürünler tercih edilmelidir (72). Gözkapağı, skrotum, saçlı deri gibi emilimin fazla olduğu bölgelerde yüksek güçteki yerel steroidler kullanılmamalıdır (15,51).

Topikal katran bileşikler: Katran preparatları deride antiinflamatuvar ve antipruritik etkiye sahiptir ve AD lezyonlarında bu etkilerinden faydalanılmaktadır (11,59).

Topikal kromolin sodyum: AD'de kaşıntıyı azaltan bir ajan olan kromolin sodyumun, plasebodan üstün olduğu, hastalarda kaşıntı ve uyku bozukluğu yakınmalarını erken zamanda azalttığı belirlenmiştir (19).

Topikal doksepin: Doksepin hidroklorid hem trisiklik antidepresan hem de H1 ve H2 reseptör blokörüdür. Topikal % 0,5' lik doksepin kullanımı ile AD' de kaşıntının azaldığı bildirilmektedir (19).

Topikal takrolimus ve pimekrolimus: İmmünesupresif bir makrolid olan takrolimus, T hücreleri üzerinde etkili olarak sitokin transkripsiyonunu baskılar. Etkili ve güvenilir bir ilaç

olduğu bildirilmiştir (19). Pimekrolimusun % 0,4 lük konsantrasyonu ile eozinofili, lökositöz azalır. Dermatit 2-3 gün içinde iyileşir. Takrolimus ve pimekrolimus, kollajen sentezine etki etmedikleri için atrofi yapma riskleri olmadığından uzun süreli kullanıma uygundur (15). Takrolimusun 2 yaş üstündeki çocuklarda kullanımı güvenilirdir. Pimekrolimusun günde 2 kez uygulanması günde bir kez uygulamaya göre daha üstündür. Bir haftalık uygulama sonunda kaşıntı kesilir. En önemli yan etkileri yanma ve sıcaklık hissidir. Piyasada pimekrolimus krem, takrolimus pomad şeklinde bulunmaktadır. İmmun baskılayıcı etkisi zayıf, antienflamatuvar etkisi güçlü olan pimekrolimus iyi bir tedavi seçeneğidir (15,51).

Topikal PAF (platelet aktive edici faktör) antagonisti uygulaması: PAF bir lipid mediyatörüdür. Bir çalışmada, tedavide ilk haftalarda etkili kaşıntı azaltıcı cevaba rağmen daha sonra etkisizleştiği gösterilmiştir (102).

b) Sistemik tedaviler

Sistemik kortikosteroidler: Şiddetli AD'de etkili olmasına rağmen ilaç bırakımını takiben alevlenmeler ve uzun süreli kullanımda yan etkiler sıktır (19,66). Bu nedenle uzun süreli sistemik kortikosteroid tedavisinin AD'de yeri yoktur (4,15,51).

Sistemik antihistaminikler: Klasik antihistaminikler, sedatif etkileriyle AD' li hastada pruritus- kaşıma- egzema- pruritus döngüsünü kırabilmektedir (19,66,103). Klasik, sedatif antihistaminikler, son derece iyi risk/ güvenlik profilleri olan ilaçlardır. Modern, sedatif olmayan antihistaminikler de çalışan ve araba kullanan hastalar için kolaylık oluşturur. Sedatif olmayan antihistaminiklerin AD'deki etkinliği, son yapılan kontrollü çalışmalarda kanıtlanmıştır (59).

Antibakteriyel ve antifungaller: Deri kültürlerinde stafilokok üretilen AD' li hastalarda stafilokokkal penisilin direnci nedeniyle günde 2 kez verilen sefuroksim aksetilin koloni sayısında azalma oluşturduğu saptanmıştır. *Pitiriosporium ovale*'ye pozitif prik test cevabı olanlarda ketokonazol tedavisinin plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir (19).

Ketotifen: AD'de patogeneizde rol oynayan mast hücrelerini stabilize ederek oluşturduğu antialerjik etkiyle, atak sıklığı ve sayısını azalttığı tespit edilmiştir. Güvenli ve etkili bir ilaç olduğundan dolayı çocukluk çağı AD' nde erken dönemde kullanılması önerilmektedir (19). Gıda alerjilerinin tedavisi ve önlenmesinde de ketotifen tedavisiyle anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (105).

Kromolin sodyum: Besin alerjilerinde oral yolla kullanılan bu ajanın, besinlerin neden olduğu ve RAST pozitifliği olan AD' li çocuklarda iyi sonuçlar verdiği belirlenmiştir (19).

Siklosporin A: Makrolid ailesinden potent immunosupresif bir ajandır. Uzun süreli takibi yapılan 5mg/kg/gün dozunda kullanılan hasta grubunda, hastalık aktivitesinin önemli oranda azaldığı ve uzun süreli remisyon sağladığı gösterilmiştir (106,107). Avantaj ve dezavantajları hesaplanarak şiddetli AD' li hastalarda kullanılabilir (108).

Biyolojik ajanlar: AD' li 2 çocuk hastada TNF blokörü olan etanercept kullanılmış ve minimal etkili bulunmuştur (109). Biyolojik ajanlarla yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar çok değişkenlik gösterdiğinden ve etkin, güvenilir tedavinin sınırlı kalmasından dolayı ileri araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir (110).

Lökotrien inhibitörleri: Zafirlukast, montelukast, zileuton, AD' de etkilidir. Zafirlukast ve zileuton 12 yaş üstünde, montelukast 6 aylığın üstünde kullanılabilir. Montelukast ile orta ve şiddetli AD' lilerde yapılan bir çalışmada kaşıntıyı etkin bir şekilde azalttığı tespit edilirken (27), bir başka çalışmada ise tam tersine plasebodan farklı bulunmamıştır (111).

Esansiyel yağ asitleri: Çuha çiçeği yağının AD' de etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu ileri sürülmüştür (112). Topikal kullanımıyla stratum korneumun bariyer etkisini güçlendirdiği yönünde çalışmalar mevcuttur (113).

İntravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisi: Dirençli AD' de kullanılmış, tedrici ama anlamlı klinik düzelme bildirilmiştir (19). Pahalı ve elde edilmesi zor bir tedavi protokolü olduğundan pratik kullanımı sınırlıdır (114).

c) Fototerapi

PUVA ciddi, kortikosteroidlere cevapsız veya diğer tedavileri tolere edemeyenlerde önerilmektedir (1,4,51). Ultraviyole, serbest radikallerin ortaya çıkmasını sağlayarak apoptozu engeller ve Langerhans hücre fonksiyonlarını baskılayarak tedaviye katkı sağlar (115).

d) İmmünoterapi

Son yıllarda yapılan alerjen-antikör kompleksiyle immünoterapinin, klasik immünoterapiden daha avantajlı olduğu ileri sürülmektedir (19). AD' li hastalarda, *Dermatophagoides pteronyssinus* için uzun süreli spesifik immünoterapiyle, kutanöz ve respiratuvar semptomlarda iyileşme tüm hastalarda gösterilmiştir (116). Çayır poleni alerjisi olanlarda, tek alerjen immünoterapisiyle üst düzeyde klinik iyileşmeler sağlandığı gösterilmiştir (117). Uzun süreli immünoterapi sonrası özellikle IgG4 blokan antikörlerde artış olur. Ayrıca immünoterapi ile klinik semptom ve test sonuçlarında düzelme, periferik

eozinofil ve IL- 5 salgılayan mononükleer hücre sayısında azalma olmaktadır (118). Bu tedavi programlarına ek olarak, yapılan bir çalışmada ev tozuna karşı önlem amaçlı olarak 1 yıl süreyle vakumlu oda temizliği yapılmış, ancak evtozunun azalması ile antikor seviyeleri nin değişmediği, serum IgE ve spesifik IgE değerlerinin aynı kaldığı görülmüştür (119)

2.1.10. SCORAD İndeksi

AD' in tanısı ve hastalığın ciddiyeti ayrı ayrı değerlendirilmelidir (82). AD'in şiddetini mümkün olduğunca objektif bir şekilde ölçmek hem klinik uygulama hem de araştırmalar için çok önemlidir. AD' nin şiddetini gösteren bir çok test bulunmaktadır. Bu testlerden en iyi bilinenler SCORAD, Objektif SCORAD ve TIS (Üç öge skoru, Three item score) dır. Bu testlerden SCORAD yaygın kullanılan ve iyi uyarlanmış nesnel ve öznel değerlendirmeleri birlikte içeren bir testdir. SCORAD sistemi Avrupa Atopik Dermatit Çalışma Kolu (European Task Force on Atopic Dermatitis, ETFAD) tarafından geliştirilmiştir. SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) akronimi Arnold Orange tarafından önerilmiştir (82). Bu indekse göre hastalık aktivitesini belirlemede A, B, C ölçütleri kullanılmaktadır:

A kategorisinde, hastaların enflamatuar lezyonlarının dağılım alanı (1-100) dokuzlar kuralı ile hesaplanmaktadır. Dokuzlar kuralında;

- Baş ve boyun %9
- Üst ekstremitelerin her biri %9
- Alt ekstremitelerin her biri % 18
- Gövde ön yüz %18
- Sırt %18
- Genital bölge % 1 olarak hesaplanmaktadır.

B kategorisinde (0-18), 0-3 arası değer verilen bir skala üzerinde (0= yok, 1= hafif, 2= orta, 3= şiddetli) 6 parametre değerlendirilmektedir. Bu parametreler;

Eritem: Deri yüzeyindeki basmakla solan yüzeyel kızarıklık anlamına gelmektedir. Açık renk deride değerlendirmek kolaydır.

Ödem veya papülasyon: Derinin palpabl infiltrasyonu anlamına gelmektedir. Alevlenmeler sonrasında kronik lezyonların yanı sıra akut eritematöz ve derideki soyulan lezyonlarda da görülebilir.

Sızıntı/kabuklanma: Epidermal ödem ve vezikülasyondan kaynaklanan eksüdatif lezyonlara karşılık gelmektedir. Eksüdasyonun kantitatif özelliği ayrıca klinik muayene ve ailelerle görüşme sırasında ve serum seviyeleri düşük normal veya başka bir etiyoloji olmaksızın düşük olduğunda da değerlendirilebilir.

Deride soyulma: Bu madde tek başına kaşıntının objektif bir belirticidir ve likenifiye olmayan lezyonlarda görülebilir.

Likenifikasyon: Kronik lezyonlarda görülen epidermal kalınlaşma ile eş anlamlıdır. Yoğun şekilde kalınlaşmış deri katmanları parlak alanlar oluşturarak grimsi veya kahverengimsi renk oluştururlar. Prurigo lezyonları ve geniş deri katlarının tutulumu likenifikasyona doğru ilerler. Genel olarak 2 yaş üstü hastalarda gözlenir.

Kuruluk: En iyi değerlendirmeyi yapabilmek için enflamasyonlu lezyonlardan uzak ve daha önce nemlendirici veya yumuşatıcı uygulanmamış yerleri seçmek gerekir. İyileşen inflamatuvar lezyonlardan kaynaklanan kuruluk hesaba katılmamalıdır. Fissürlerin varlığı genellikle ekstremitelerdeki kuruluğu iyi yansıtan bir fizik muayene bulgusudur. Yaygın cilt kuruluğu, AD' de olmazsa olmaz bir bulgudur. Cilt sağlıklı görünse bile yaygın cilt kuruluğu AD' li tüm hastalarda görülür. Hastanın cildine dokunmak ve cildin nemlenme durumunu anlamak bu nedenle oldukça önemlidir (84).

C kategorisinde (1-20), nesnel bulgular olan; "son üç gece ya da gündüz boyunca kaşıntının şiddeti, uykusuzluk ve derinin genel durumu günlük yaşamı nasıl etkiliyor " sorularına verilen cevaplar, 1-10 arasında değerlendirilmektedir. Sonuç SCORAD değeri üzerinde önemli bir yer teşkil etmektedir. Elde edilen tüm verilere, $A/5 + 7B/2 + C$ formülü uygulanarak her bir hastanın SCORAD İndeksi hesaplanmaktadır. Toplam puan 103 üzerinden değerlendirilir. Puanlamaya göre SCORAD indeksi 3 dereceye ayrılır. SCORAD puanı 0-24 olanlar hafif düzey, 25-50 arasındaki değerler orta düzey, 51 ve daha yüksek puanlar ağır düzey SCORAD olarak sınıflandırılır (83).

SCORAD İndeksi haricinde AD skorlamasında sık kullanılan yöntemlerden diğer ikisi Objektif SCORAD ve TIS(tree item score) denen yöntemlerdir. Objektif SCORAD yönteminde; hasta veya ailesi tarafınca skorlanan ve SCORAD değerlendirmesi içerisinde 20 puanlık son bölümü oluşturan subjektif şikayetleri değerlendirmeye alınmaz. Bu yöntemin kullanılmasının nedeni yapılan çalışmalarda subjektif şikayetlerin değerlendirildiği 20 puanlık bölümün skorlama sonucuna öngörülemez etkilerinin olmasındandır. Bu sebeple objektif

SCORAD’da maksimum skor 83 olarak belirlenmiştir. Belirsiz ve ciddi lezyonlarda 10 puanlık bonus puan eklenerek toplam skor 93 üzerinden değerlendirilmektedir (83).

TIS skoru ise SCORAD İndeksinin üç yoğunluk maddesini kullanan basit bir skarlama sistemidir. TIS skoru eritem, ödem, kaşınmanın yoğunluğunu değerlendirir. TIS, AD’in ağırlığını değerlendiren en basit skarlama yöntemidir. Evrensel bir skarlama sistemi olarak kullanılabilir, tek sorun vücut yüzey alanının değerlendirilmemesidir (84). Her madde için en belirgin lezyon seçilir ve her değerlendirme için 0-3 arası puan verilir. Toplam skor 0-9 arasında değerlendirilir (Tablo 7). Evrensel TIS’ deki üç madde için farklı belirgin lezyonlardan seçilebilir, SCORAD İndeksinde ise değerlendirme tek alanda yapılır (85).

Tablo 7. AD’ de skarlama yöntemleri ve dereceleri

Egzema derecesi	Hafif	Orta	Ağır
SCORAD İNDEKSİ	< 25	25-50	> 50
Objektif SCORAD	< 15	15-40	> 40
TIS	< 3	3-6	>6

Üç değerlendirme yönteminin de birbirine göre avantaj ve dezavantajları vardır. Çalışılan vakalara göre yöntem klinisyen tarafından değerlendirilmelidir (86).

2.1.11. D Vitamini ve Atopik Dermatit İlişkisi

Uzun zamandır ismi rikets ile birlikte anılan D vitamininin anti-proliferatif, pro diferansiyatif, proapoptotik ve immünomodülatör fonksiyonlar gibi kemik dokusu dışı etkilerinin anlaşılması bu hormonun farklı yönleri ile yeniden büyüteç altına alınmasına neden olmuştur (87,99).

Deride D vitamini özellikle normal keratinosit gelişimi ve işlevinde önemli rol oynar. Keratinosit proliferasyonu, diferensiasyonu ve sağlam bir epidermal bariyer oluşumunun düzenlenmesinde görevlidir (88). D vitamininin deri üzerindeki etkileri ile ilgili bir çok güncel bilgi yayınlanmaktadır (89,90). Bu yayınlar D vitaminin lenfosit ve antijen sunan hücreler aracılığıyla immün sistemde önemli görev aldığı temeline dayanmaktadır. Vücutta birçok dokudaki farklı hücrelerde bulunduğu ortaya çıkan D vitamini reseptörlerinin immün sistem düzenlemesinde anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. D vitamini reseptörlerinin (VDRs) immün sistem mekanizmasını oluşturan T hücreleri, B hücreleri, nötrofiller, makrofajlar ve dentritik hücrelerde var olduğu gösterilmiştir (91,92).

Yakın zamanlı çalışmalarda D vitamininin hem doğal hem de kazanılmış bağışıklıkta önemli rol üstlendiği gösterilmiştir (93). İlk olarak 1,25 (OH)₂ D, derideki nükleer hormon reseptörü olan ve retinoid X reseptörü (RXR) ile dimerizasyonu sağlamakla görevli VDRs'e bağlanır. Daha sonra oluşan 1,25 (OH)₂ D-RXR-VDR kompleksi DNA üzerinde D vitamininden sorumlu element bölgesine bağlanır. VDR infeksiyon sırasında immatür monositler üzerinde ekspresyonunu arttırarak makrofajların nitrik oksit salınımını arttırır. D vitamini ayrıca deride bulunan ve Toll-like reseptörler (TLRS) , özellikle de TLR2 ve TLR3 tarafından aktive edilen bir antimikrobiyal peptid olan katelisidin üretimini uyarak doğal bağışıklık üzerinde etkili olur. VDR-RXR kompleksi dentritik hücreler, makrofajlar ve diğer antijen sunan hücrelerdeki hedef hücrelere bağlanarak kazanılmış bağışıklık sistemi üzerinde de etki gösterir (94,95).

D vitamini ayrıca 1,25 (OH)₂ D vitaminin dentritik hücre maturasyonunu azaltarak antiinflamatuvar etki gösterir. Ayrıca dentritik hücre migrasyonu ve IL-12 ve IL-23 sitokin üretimini inhibe eder. IL-12 üretimini baskılaması T helper-1 hücrelerinin üretiminin azalmasına, alerji ilişkili T helper-2 hücrelerinin artışına yol açar. Sonrasında IL-4, IL-5 ve IL-10 üretimi artar. Bu bulguların aksine, bazı çalışmalarda ise CD4 +T hücrelerinin düzenleyici T hücrelerine dönüşümünü tetiklediği böylece pro-alerjik mekanizmalarda anahtar rol aldığı gösterilmiştir (98).

Atopik dermatit patogenezinde epidermal bariyer ve immünolojik disfonksiyon yer alır. Özellikle stratum korneumun antimikrobiyal bariyer fonksiyonunun ve geçirgenlik fonksiyonunun kaybı söz konusudur. Katelisidin derideki antimikrobiyal peptitlerin en önemlilerindendir. Son yıllarda D vitamininin katelisidin ekspresyonundaki rolüne yönelik birçok çalışma yapılmaktadır (96,97). Wang ve arkadaşları; katelisidin ve antimikrobiyal peptidler olan beta-2 defensinlerin D vitamini reseptörleri taşıdığını ve 1,25 (OH)₂ D vitamininin antimikrobiyal gen ekspresyonunu sağladığını göstermişlerdir (96). Liu ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada *M. tuberculosis* kaynaklı lipopeptitlerin TLRS' ini uyarması VDR ve CYP27B1 (D vitaminin aktif hale dönüştüren enzim) ekspresyonunda artışa, bunun da katelisidin indüksiyonuna neden olduğunu göstermişlerdir. Her iki çalışmada da deri infeksiyonu ve zedelenmesi durumlarında CYP27B1 aktivasyonu ve VDR ekspresyonu düzenlemesi gelişmekte böylece aktif D vitamini ve AMP üretimi artmaktadır (96,97).

Yapılan pek çok çalışmada D vitamininin immün sistem ve enfeksiyonlar ile ilişkisi gösterilmiştir (96,97,120). Bu araştırmalarda atopik zeminden gelişen hastalıklar, özellikle de AD ve astım ön planda yer almaktadır (96,97).

2.2. D Vitamini

D vitamini dört halkadan oluşan bir sterol türevi olup, kemik-mineral metabolizmasında önemli rol alan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir. Vücutta birçok dokuda D vitamini reseptörünün (VDR) saptanması D vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur (122).

2.2.1. D vitamini kaynağı ve sentezi

D vitamini diyetle alınabilmekte veya endojen olarak yapılabilir. Diyetle, bitkilerde bulunan ergokalsiferol (D2 vitamini), hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol (vitamin D 3) şeklinde alınabilmektedir. Endojen olarak kolesterol sentezinde ara metabolit olan 7 dehidrokolesterolden sentezlenmektedir. 7 dehidrokolesterolden güneş ışığına maruziyeti ile dermis ve epidermisde kolekalsiferol (vitamin D3) oluşmaktadır. Güneş ışığına fazla maruz kalındığında vitamin D3 inaktif haline çevrilmektedir (123). Diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3 şilomikronlarla birleşmekte, lenfatik sistem ile venöz dolaşıma taşınmaktadır. Diyetle alınan veya endojen olarak yapılan vitamin D2 veya vitamin D3 yağ hücrelerinde depo edilmekte ve gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır (124). Somon balığı, uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri, yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi D vitamini yönünden zengindir (125). Anne sütü D vitamini açısından fakirdir ve yaklaşık olarak 10-60 U/L D vitamini içerir (126).

İnsan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilir. Bu sentez fonksiyonuna etki eden birçok faktör bulunmaktadır (127).

Deride vitamin D3 sentezi için önemli olan faktör güneş ışının deriye ulaştığı "zenith" açısıdır. Bu açıdaki artış ne kadar fazla olursa derideki D vitamini sentezi o düzeyde azalmaktadır. Kasım ayından Mart ayına kadar deriden hiç previtamin D3 sentezi olmamaktadır. Bu durum özellikle nutrisyonel riketsin neden daha çok kış aylarında görüldüğünü açıklamaktadır. Güneşe bir süre maruz kalındıktan sonra provitamin D3 uzunca bir süre termal izomerizasyona uğrayarak vitamin D3 sentezlenir. Bir süre daha fotolize uğramaya devam eden provitamin D3' ten biyolojik etkisi olmayan lumisterol ve takisterol gibi bir takım fotoliz inaktif yan ürünleri meydana gelir. Sonuç olarak, provitamin D3 hem termal enerjiye hemde UVB ışınlarına hassastır. Bir kere deride previtamin D3 oluştuğu zaman

ya vitamin D3'e ya da inaktif metabolitlere dönüşüm olmaktadır (129). Diğer yandan güneşlenmeye bağlı deriden optimal vitamin D sentezi yapılabilmesi için güneş ışınlarının atmosfere ulaşma açısı önemli olduğu kadar, güneşlenme süresi ve güneşe maruz bırakılan deri yüzeyinin boyutları da önemlidir (128). Deriden D vitamini sentezi için sınır değer olarak cm² başına için 18-20 mJ UVB ışını gerekmektedir. Bu eşik değere 40 derece kuzey enlemde yerleşik ülkelerde kış aylarında ulaşamamaktadır. Tüm vücudun 1 Minimal Eritemal Doza maruz bırakılması ağızdan alınan 10.000-20.000 IU Vitamin D2 dozuna eş değer oranda serum kolekalsiferol düzeyinde artışa neden olmaktadır. Bir çalışmada ise vücut yüzeyinin %6' sının haftada 5 dakika süre ile 2-3 kez minimal eritem dozunda güneşe maruz bırakılması 1000 U vitamin D sentezi sağlayabilmektedir. Specker ve arkadaşları tarafından 6 ayın altındaki 61 bebeğin 11 ng/ml' nin üzerinde 25(OH)D sağlanması için ne kadar süre güneş görmeleri gerektiği, annelerin D vitamini düzeyleri dikkate alınarak araştırılmıştır. Buna göre D vitamini düzeyi 35ng/ml'nin altında olan annelerin bebekleri; üzerlerinde yalnızca bez varken 10-30 dakika /hafta, sadece baş açıkken 30dk-2saat/hafta güneşlenmeleri optimal vitamin D sentezi için yeterli bulunmuştur. Bu çalışmada annelerin D vitamini düzeyleri normal ise sadece bez varken 10 dakika, sadece baş açıkken 30 dakika süre ile güneşlenmeleri normal vitamin D sentezi için yeterli bulunmuştur. Bununla birlikte, Amerikan Pediatri Akademisi cilt kanseri şüphesi ile 6 ayın altındaki bebeklerin doğrudan güneş ışığına maruz bırakılmamalarını önermektedir (129).

Deriden vitamin D3 sentezini etkileyen faktörlerden bir diğer ise melanin pigmentidir. Melanin, doğal bir filtre olup özellikle vitamin D3 sentezlettiren 290-310 nmol dalga boyundaki UV ışınları absorbe eder. Deri pigmenti melanin, pro vitamin D3 le güneş ışığı için yarışmaya girer. Bu nedenle koyu derililerin aynı miktarda vitamin D sentezi için daha uzun süre (10 kat daha uzun) güneşe maruz kalmaları gerekmektedir. Diğer yandan coğrafi konum, mevsimler, hava kirliliği, güneşe cam arkasından maruz kalınması, kullanılan koruyucu kremler (>koruma faktörü 8) ve giyinme tipi gibi pek çok diğer faktör güneş ışınlarının deriden vitamin D sentezi üzerine olan etkisini azaltmaktadır (130,131).

Güneş ışınlarında bulunan ultraviyole B (UVB) etkisi ile deriden D vitamini sentez edilir. 7-dehidrokolesterol ultraviyole B ışınları etkisi ile deride önce provitamin D'ye daha sonra vücut ısısı ile hızla D vitaminine dönüşür. Dalga boyundaki güneş ışınları D vitaminini parçalayarak inaktif ürünlere dönüştürür. Bu mekanizma güneşlenmenin neden D vitamini toksisitesine yol açmadığını açıklar (132).

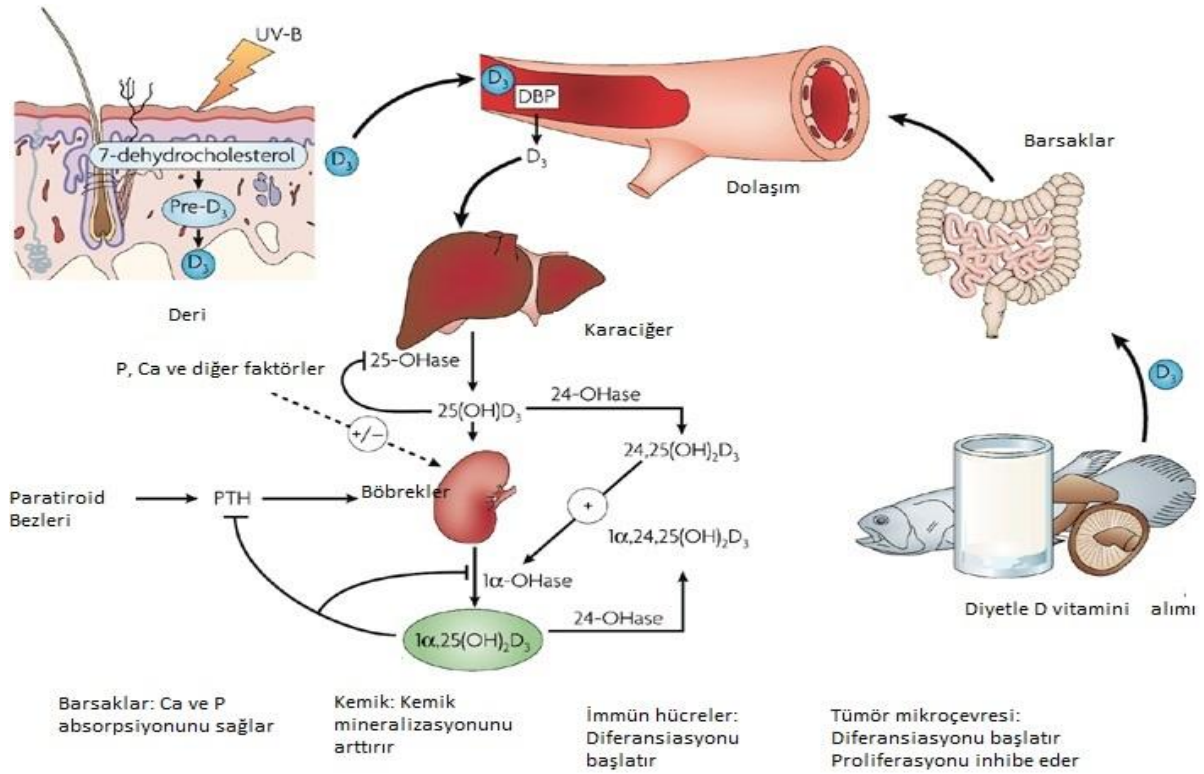
Güneşlenmeye bağılı deriden optimal vitamin D sentezi yapılabilmesi için güneş ışınlarının atmosfere ulaşma açısı önemli olduğu kadar, güneşlenme süresi ve güneşe maruz kalan deri yüzeyinin boyutları da önemlidir (133).

2.2.2. D vitamini metabolizması

Deride yapılan veya diyetle alınan vitamin D₂ ve vitamin D₃ biyolojik olarak aktif değildir. Dolaşımdaki D vitamini, vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınmakta ve karaciğerdeki 25-alfa-hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D'ye dönüşmektedir. 25-alfa-hidroksilaz enzimi multifonksiyonel bir enzim olup, duodenum, adrenal bez, akciğer dokusu ve makrofajlarda da eksprese olmaktadır. 25-hidroksilasyonun %90'ı karaciğerde %10' u diğer dokularda gerçekleşir.

Dolaşımdaki D vitamininin en büyük kısmı 25 (OH) D vitamini olup, kas ve yağ dokusunda depolanmış vitamin D ile bir denge halindedir. 25 (OH) D vitamininin yarı ömrü yaklaşık olarak 20 gündür. Bu nedenledir ki vücuttaki D vitamini durumu hakkında bilgi veren en iyi parametredir. Ancak D vitaminin aktif formuna dönebilmesi için böbreklerde 1 alfa hidroksilaz ile 1,25 dihidroksivitamin D'ye çevrilmesi gerekmektedir. 1,25 (OH)₂ D vitamini ise aktif D vitaminidir. Böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücreleri, 1-alfahidroksilaz enzimi açısından zengindir. Ayrıca meme dokusu, prostat, kolon ve makrofajlarda 25-hidroksivitamin D' nin, 1,25- dihidroksi vitamin D' ye dönüştürebildiğı gösterilmiştir. 1-alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir. 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesinin düzenlenmesinde parathormon (PTH), kalsiyum, fosfor ve fibroblast growth factor- 23 (FGF-23) rol oynar (135).

Serum kalsiyum ve fosfor düzeyi düştüğünde D vitamini sentezi artmaktadır. FGF-23 kemikten salgılanmakta, böbrek ve ince barsak hücrelerinde sodyum-fosfat (Na-PO₄) kotransportuna neden olmaktadır. FGF-23 1,25 (OH)₂ D yapımını baskılamakta ve 24 hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25(OH)₂ D' yi inaktif formuna dönüştürmektedir. D vitamini karaciğer ve böbrekte bulunan 24 hidroksilasyonu ile katabolize olur. 24, 25 (OH)₂ D vitamin daha polar olup hızlı olarak böbrekten atılır. 1,25 (OH)₂ D 24-hidroksilasyonla "kalsitroik aside" dönüşür ve safra yolu ile atılır. Ayrıca 1,25(OH)₂ D vitamini 24 hidroksilaz enziminin salınımını arttırmakta böylece 1,25 (OH)₂ D vitamini inaktif formuna çevrilmekte ve safraya atılmasını sağlamaktadır (136).



Şekil 4. D vitamini metabolizması (194)

Güneşten gelen ultraviyole B ışınları cilt üzerine düştüğünde deride D vitaminini previtamin olarak kolesterolden sentezler. D vitamininin tüm şekilleri serumda D Vitamini Bağlayıcı Protein’e (DVBP) bağlanarak taşınır. D vitamini karaciğerde sitokrom P450-25 hidroksilaz enzimi (CYP27A1) ile 25-hidroksi D vitaminine (25(OH)D) ve sonra böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimi (CYP27B1) ile 1,25-dihidroksi D vitamini’ne (1,25(OH)₂D) (aktif vitamin D) dönüşür. 1,25-dihidroksi D vitamini barsaklarda Ca ve P emilimi, kemikte mineralizasyonu sağlamakla görevlidir. İmmün hücrelerde diferansiasyonu başlatır, tümör mikroçevresinde ise diferansiasyonu başlatmanın yanında hücrelerin proliferasyonunu engeller.

2.2.3. Vitamin D reseptörleri (VDR)

Total vitamin D’nin %1-3’ü serbest formdadır. Aktif vitamin D’ye ait reseptörler hipofiz, overler, deri, meme, böbrek, timus, mide, pankreas, paratiroid bezleri, periferik lökositler gibi birçok dokuda tanımlanmıştır (137).

VDR steroid reseptör ailesinin bir üyesidir. VDR geni 12q13-14 kromozomunda yer alan 427 aminoasitten oluşan yaklaşık 50 kD’luk molekül ağırlıklı bir proteindir (138). D vitamini etkisinin ortaya çıkması aktif vitamin D-reseptör etkileşimi ve sonrasındaki bir dizi reaksiyon sonucunda gerçekleşmektedir. Aktif vitamin D hedef hücre membranını kat eder ve

hücre içinde ilgili nükleer reseptörle etkileşime girer ve böylece retinoik asit X reseptörü (RXR) ile bağlanır. Sonuçta, nükleusta “ 1-25 (OH)₂ D-VDR-RXR“ birimlerinden oluşan bir kompleks oluşur. Sonra bu kompleks kromatinine bağlanır. Böylece, aktif vitamin D'nin bağlı olduğu kompleks, DNA üzerinde bulunan vitamin D cevap elemanı (VDRE=Vitamin D responsive element) olarak bilinen bölgeye bağlanarak hedef dokuda hormon etkisinin son aşaması da gerçekleşir (139).

2.2.4. D vitamini etkileri

2.2.4.1. Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasına etkileri

D vitamini olmadan diyetle alınan kalsiyumun sadece %10-15'i, fosforun %60'ı emilmektedir. Aktif D vitaminin (1,25 (OH)₂ D vitamini) VDR ile etkileşimiyle kalsiyum Emilimi %30-40'a, fosfor Emilimi %80'e çıkmaktadır. Organizmada 25 (OH) D vitamini düzeyi kritik bir düzeyin altına indiğinde ve/veya barsaktan kalsiyum Emilimi yetersiz olduğunda PTH düzeyi artmakta ve böylece kalsiyumun böbrekte tübüler geri Emilimi artmaktadır. Böbrekte 1 alfa hidroksilaz enzimi aktive olarak 1,25 (OH)₂ D vitamini düzeyini arttırmakta, bu durumda D vitaminin kemiklerden kalsiyum mobilize edici etkisi görülmektedir. Vücutta kalsiyum dengesi çok önemli olduğundan PTH ve aktif D vitamini ortak etkisiyle kemiklerden kalsiyum mobilize edilerek serum kalsiyum düzeyi normal sınırlarda tutulmaya çalışılmaktadır. Nutrisyonel rikets D vitamini ve kalsiyum yetersizliği sonucu organizmanın kalsiyum dengesini barsaktan Emilim yerine kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu ile sağlamasıdır. PTH normal veya düşük serum fosfor düzeyi ile sonuçlanan fosfatüriye sebep olurken kemikte preosteoklastları olgun osteoklastlara dönüştüren osteoblastları da aktive eder. Kemikte bir denge sağlanmaya çalışılır. Osteoklastlar kemikte mineralize kollajen matriksi çözündürür, osteopeni ve osteoporoza sebep olur ve kırık oluşma riskini artırır. D vitamini, PTH ve kalsiyum dengesinde D vitaminin yeterliliği, PTH yükselmesine neden olmayacak 25 (OH) D vitamini düzeyidir (140).

Çocuklarda D vitamini yeterliliği için tanımlanmış bir eşik değeri bulunmamakla birlikte, serum 25 (OH) D vitamini düzeyinin 27,5 nmol/L (11 ng/ml)'nin altında olması D vitamini yetersizliği olarak kabul edilir. İskelet kaslarında D vitamini reseptörleri mevcuttur. D vitamini yetersizliğinde kas güçsüzlüğü, kronik yorgunluk görülür; maksimum kas fonksiyonu için D vitaminine ihtiyaç duyulmaktadır (142)

2.2.4.2. D vitaminin iskelet sistemi dışı etkileri

Beyin, prostat, meme, kolon ve immün hücrelerde VDR bulunup D vitaminin aktif formu olan 1,25 (OH)₂ D vitaminine yanıt vermektedirler. Ayrıca bazı doku ve hücrelerde 25 (OH) D vitaminini 1,25 (OH)₂ D vitaminiye dönüştüren 1-alfa hidroksilaz enzimi eksprese edilmektedir. 1,25 (OH)₂ D vitamini direk veya indirek olarak hücre proliferasyonunun ayarlanması, farklılaşması, apoptosiz ve anjiyogenezisten sorumlu 200'den fazla geni kontrol etmektedir. Normal hücre ve kanser hücrelerinin proliferasyonunu engeller ve onların diferansiyasyonunu indükler. 1,25 (OH)₂ D vitamini güçlü bir immunmodulator olarak tanımlanmış olup monosit ve makrofajların lipopolisakkarit veya *Mycobacterium tuberculosis*'e maruziyeti VDR ve 1 alfa hidroksilaz geninin regülasyonunu artırır. Artmış 1,25 (OH)₂ D üretimi *Mycobacterium tuberculosis* ve diğer infeksiyöz ajanları ortadan kaldırma özelliği olan katelisin peptidinin sentezinin artmasına neden olur (143).

25 (OH) D vitamini düzeyi düşük olanlarda kolon, prostat ve meme kanserleri riskinde artış ve bu kanserlere bağlı yüksek mortalite saptanmıştır. Yüksek doz D vitamini alanlarda meme kanseri riski %50 azalmaktadır (144,145). Güneş ışınına çok maruz kalan çocuklar ve genç erişkinlerde non-Hodgkin Lenfoma riski %40 azalmış ve malign melanoma gelişenlerde bu hastalıklarda ölüm riski güneş ışınına az maruz kalanlar ile karşılaştırıldığında azalmış olarak saptanmıştır (146,147). D vitamini düzeyi düşük olanlarda otoimmün hastalıklar, osteoartrit, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet sıklığı artmıştır (148,149). D vitamin yetersizliğinde şizofreni ve depresyon insidansında artma gözlemlenmiştir (150).

Intrauterin ve yaşamın erken dönemlerinde D vitamini yetersizliğinden korunma ve D vitamini reseptörünün transkripsiyonel aktivitesini sağlamanın, yaşamın geç dönemindeki mental fonksiyonlar ve beyin gelişimi açısından önemli olduğu düşünülmektedir (151). Kentsel alanda yaşayan ve gebeliği sırasında D vitamini yetersizliği olan annelerin çocuklarında hisli atak geçirme riskinde artış saptanmıştır (152).

2.2.5. D vitamini düzeyleri

D vitaminin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak 1,25 (OH)₂ D vitamini ve 25 (OH) D vitamini olmak üzere iki test kullanılmaktadır. Serum 25 (OH) D vitamininin yarılanma ömrü yaklaşık olarak 20 gün olup vücudun D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Bu ölçüm ile diyetle alınan veya güneş ışınlarının etkisi ile oluşan D vitamin kısımları ayırt edilememektedir. D vitaminin biyolojik olarak aktif şekli 1,25 (OH)₂ D vitamini olup yarılanma ömrü yaklaşık olarak 3-6 saat olup, plazmada 16-

65 pg/ml düzeyinde bulunur. Serum 25 (OH) D vitamin seviyesi mor ötesi ışınlar ile artarken endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edilen 1,25 (OH)₂ D vitamini değerleri etkilenmemektedir (101). Biyolojik olarak aktif form olan 1,25 (OH)₂ D vitamini ölçümü D vitamini düzeyi değerlendirilmesi için ideal değildir. Çünkü hem yarılanma ömrü kısa hem de dolaşan kan düzeyi 25 (OH) D vitaminine göre 1000 kat daha düşüktür. Eğer hastada D vitamin yetersizliği varsa barsaktan kalsiyum Emilimi azalır ve buna bağlı olarak iyonize kalsiyum düzeyi azalır, paratiroid bezinden PTH sentezi ve salınımı artar. PTH salınımının artışına bağlı olarak böbrekte 1,25 (OH)₂ D vitamini yapımı artar. Böylece böbrekten kalsiyum geri Emilimi ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu artar. Sonuç olarak D vitamini eksikliği olmasına rağmen PTH salınımı artışına bağlı olarak 1,25 (OH)₂ D vitamini seviyeleri normal veya artmış saptanabilir.

D vitamini, PTH ve kalsiyum arasındaki ilişkiler nedeniyle D vitamini yeterliliği; PTH yüksekliğine neden olmayacak serum 25 (OH) D vitamini düzeyidir ki; buna eşik değer denir. PTH düzeyinde plato değerler oluşturan 25 (OH) D vitamini konsantrasyonları normal D vitamini düzeyleri olarak kabul edilir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda serum 25 (OH) D vitamini düzeyi 15 ng/ml (37,5 nmol/L) altına indiğinde PTH düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Böylece erişkinlerde eşik değer 15 ng/ml olarak kabul edilmektedir (102). Çocuklarda D vitamini yeterliliği için belirlenmiş bir eşik değer bulunmamakla birlikte, serum 25 (OH) D vitamini düzeyinin; <20 ng/ml olması eksiklik, 21-29 ng/ml arası yetersizlik, > 30 ng/ml olması normal, >150 ng/ml olması intoksikasyon olarak kabul edilmektedir (132).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Alerji ve İmmunoloji Polikliniği'nde atopik dermatit tanısı ile izlenen 1 yaş-16 yaş arası, 54 kız, 66 erkek olmak üzere toplam 120 çocuk alındı. Hastalığın klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları ile serum 25 (OH) D vitamini arasındaki ilişki değerlendirildi.

Son 6 ay içinde D vitamini preparatı kullanmış olanlar, alerjik hastalık dışında kronik ek bir hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

3.1. Grupların Tanımlanması ve Değerlendirilmesi

Aileler çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildikten sonra kabul edenlerden onam alındı. Çalışmaya, Ocak-Temmuz 2013 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Alerji ve İmmunoloji Polikliniği'nden atopik dermatit tanısıyla takipli çocuklar dahil edildi. Olguların dosyalarından aile atopi öyküsü ve izlem süresine ait bilgiler alındı. Serum 25-(OH) D vitamini örneği alınan dönemdeki tartı, boy ölçümleri alındı. Hastadan ve ebeveyninden detaylı öykü alındı, aktif şikayetleri öğrenildi. Atopik dermatitin klinik ağırlığı SCORAD İndeksi ile değerlendirildi ve eş zamanlı olarak serum 25(OH) D vitamini i serum alındı. Hasta dosyalarından serum total Ig E düzeyi, periferik kan eozinofil sayısı, serum IgG, IgA, IgM düzeyleri, alerji deri testleri (ADT) sonuçları değerlendirildi.

Aile öyküsünde anne, baba veya kardeşlerden birinde atopik hastalık öyküsü varsa aile öyküsü pozitif kabul edildi. ADT ev tozu, polen, küf, hayvan tüyü, lateks, ve gıdaya alerjen ekstereleri ile yapıldı. Herhangi bir aeroalerjen veya gıdaya karşı pozitiflik ADT pozitifliği olarak kabul edildi.

SCORAD İndeksine göre hastalık aktivitesi belirlemede A, B, C ölçütleri kullanıldı. A kategorisinde, hastaların enflamatuvar lezyonlarının dağılım alanı dokuzlar kuralı ile hesaplandı; 1 ile 100 arasında puanlandı. B kategorisinde, 0-3 arası değer verilen bir skala üzerinde (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli) eritem, ödem/papül oluşumu, sızıntı/kabuklanma, derinin soyulması, likenifikasyon, kuruluk olmak üzere toplam altı özelliğin ortalama şiddet dereceleri değerlendirildi; 0-18 arası puanlandı. C kategorisinde nesnel bulgular olan; son üç gece ya da gündüz boyunca kaşıntının şiddeti, uykusuzluk ve derinin genel durumu yaşamınızı nasıl etkiliyor" sorularına verilen her bir cevap 1-10 arasında (toplam 1-30) puanlandı. Nesnel bulguların değerlendirilmesi çocuk ve ebeveyninden alınan cevaplara göre yapıldı. Elde edilen veriler $A/5+7B/2+C$ formülü uygulanarak her bir hastanın

SCORAD İndeksi hesaplandı. İlk iki parametre fizik muayene ile klinisyen tarafından değerlendirildi; üçüncü parametre ebeveyn ve çocuktan alınan subjektif cevaplar ile oluşturuldu. SCORAD değerlendirmesine göre (maksimum 103 puan); skoru 0-24 arasında olanlar hafif, skoru 25-50 arasında olanlar orta, 51-103 arasında olanlar ise ağır olarak sınıflandırıldı (82,83).

Serum 25 (OH) D vitaminine göre ağır eksiklik <5 ng/ml(12,5nmol/L); eksiklik 5-20 ng/ml (12,5-50 nmol/L); yetersizlik 20-30 ng/ml(50-75 nmol/L); yeterli düzey 30-100 ng/ml (75-250 nmol/L) olarak kabul edildi (195).

3.2. Laboratuvar Tetkikleri

Olguların sabah aç olarak 25(OH) D vitamini için 2-4 ml EDTA'lı tüpe kan alındı. Kan örnekleri soğutmalı santrifüj ile (Universal 320R) 4000 devirde 10 dakika çevrilerek serumları ayrıldı. Serumlar ependorf tüplerine alındı, üstlerine hastaların ad-soyadları yazılarak Çocuk Biyokimya laboratuvarında -80°C de saklandı ve tüm serumlar toplandıktan çalıştırıldı.

3.2.1. Antropometrik Ölçümlerden Elde Edilen İndeksler

Tartı(kg) ve boy(cm) değerleri muayene tarihinde veya varsa son 3 ay içerisindeki muayenelerindeki ölçümler alındı.

3.3. Laboratuvar Tetkikleri ve Değerlendirilmesi

3.3.1. Kan biyokimyası

Tam kan sayımı ölçümü Çocuk Biyokimya Laboratuvarında laser (empedans yöntemi ile doğrulama) yöntemiyle, Cell-DYN 3700 cihazı ile yapıldı. Tam kan sayımındaki eozinofil sayısı değerlendirmeye alındı.500 / mm³ve üzeri yüksek olarak kabul edildi.

Serum IgG, IgA, IgM düzeyleri Çocuk Biyokimya Laboratuvarında Roche Cobas Integra 400/800 Plus Biyokimya Otoanalizörü kullanılarak, ölçüldü.

Serum Total IgE düzeyi Merkez Biyokimya Laboratuvarında, Immulite 2000 XPI cihazı ile Kemüliminesans İmmünometrik yöntemle ölçüldü.100 kU/L ve üzeri yüksek olarak kabul edildi.

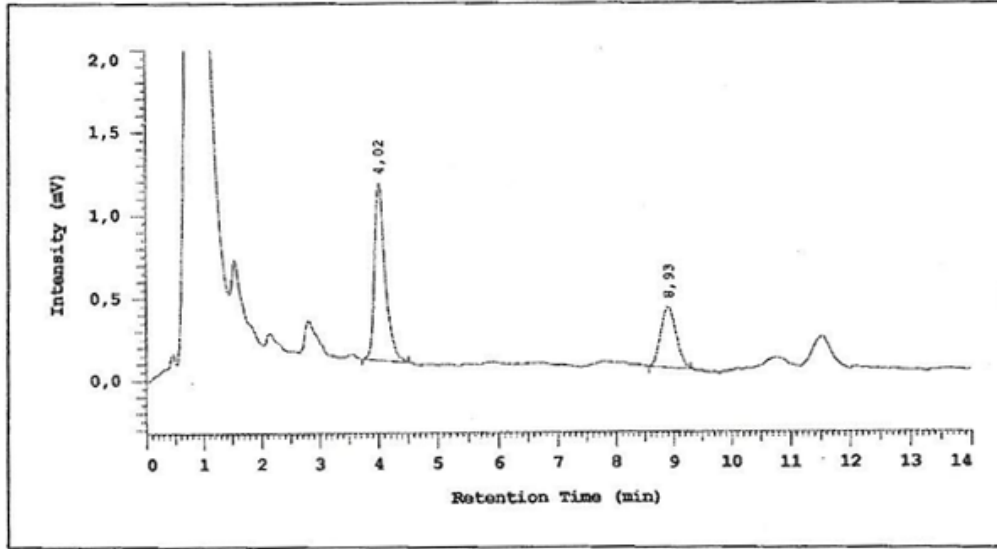
3.3.2. Serum D vitamini düzeyi tayini

Serum örneklerinde 25(OH) D vitamini düzeyi tayini İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Endokrinoloji Laboratuvarı'nda Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (*High*

Pressure Liquid Chromatography, HPLC) yöntemi ile çalışıldı. Tayin için Thermo Finnigan Spectra HPLC System® (ABD) aleti ile Recipe kiti (Almanya) kullanıldı. Thermo Finnigan Spectra HPLC System® aletinin CV (*Coefficient of variation*) değeri %3.1 idi.

Bu yöntemde kısa bir numune hazırlama aşamasından geçirilen örnekler HPLC sistemi içine enjekte edilir. Numune bileşenleri HPLC sistemi içinde kromatografik olarak ayrılır ve vitamin UV dedektörü tarafından tespit edilir. Numune hazırlanması için çalışılacak olan serum örneğinin makinada tanımlanan standartlardaki miktarı numune hazırlama şişesine konur. Örnek kısa bir süre karıştırma çarkının içinde karıştırılır ve tanımlanmış bir miktarda çöktürücü p maddesi numuneye eklenir. Kantitatif bir çöktürme sağlamak için örnek iyice karıştırıldıktan sonra 4 derecede inkübe edilir ve daha sonra numune kalıp santrifüj ile ayrılır. Santrifüj sonrasında iki sıvı fazı oluşur. Üstteki sıvı fazı HPLC analizi için kullanılır. Ölçümlerin hesaplamaları pik alanları iç standart yöntemi kullanılarak yapılır. Daha doğru sonuç almak için farklı aralıklardaki serum konsantrasyonları kullanılabilir.

Yüksek performans; yüksek hız ve yüksek rezolusyonlu ayırmaları ifade eder. Yüksek performans çok küçük çaplı (<20 mikron) kolon dolgu maddeleri kullanılarak sağlanır. Bir kromatografik çalışmada ayırımın performansını arttırmak için sabit fazın tanecik çapı ve kolon çapının küçültülmesi gerekir. Küçük çaplı dolgu maddesi kullanıldığında band genişlemesi azalır ve daha dar pikler elde edilir. Ancak partikül boyutu küçüldükçe hareketli fazın akışına direnç büyür. Kolonda geri basınç artar bu da kolonun yapısını bozar ve ayırma gücü azalır. Bu yüzden yüksek basınçlara dayanıklı kolon dolgu maddeleri geliştirilmiştir. Küçük çaplı kolon dolgu maddeleri kullanıldığında hareketli fazın ilerlemesi için yüksek basınç gereklidir. Yüksek basınç altında çalışabilen sistemler geliştirilmiştir. Bu nedenle yöntem yüksek basınçlı sıvı kromatografisi olarak da adlandırılır. Şekil 5' de 25(OH) D₃ pikleri gösterilmektedir.



Internal Standard IS: 4.02 min
25-OH-Vitamin D3: 8.93 min

Şekil 5. 25 (OH) D3 pikleri

3.3.3. Alerji Deri Testleri

ADT standart yöntemlerle yapıldı (196). Ön kol iç yüzüne ev tozu, yabancı ot poleni, ot poleni, hayvan tüyü, ve gıdaya yönelik alerjen ekstereleri, pozitif ve negatif kontrol olarak sırasıyla histamin (10 mg/ml) ve serum fizyolojik solusyonları kontrol olarak kullanıldı. Test prick yöntemi ile yapıldıktan 15 dakika sonra değerlendirildi; negatif kontrole göre ≥ 3 mm kabartı reaksiyonu pozitif olarak kabul edildi (197).

3.4. İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS paket programı (15.0 version, LEAD Technologies Inc, 2006) kullanıldı. Örneklem grubunun istatistiksel analizinde frekans tabloları, yüzde dağılımları, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistiklerden yararlanıldı. Her üç etkenin klinik skorunun anlamlılık derecesi nonparametrik testlerden ANOVA ve Kruskal-Wallis ile değerlendirildi. Değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak verildi.

Veriler arasında ilişkinin araştırılmasında; parametrik veriler için Pearson (korelasyon katsayısı: r) korelasyon testleri kullanıldı. D vitamin düzeyi bağımlı değişken; yaş, cinsiyet, periferik kan eozinofil yüzdesi, serum total IgE düzeyi, SCORAD İndeksi bağımsız değişkenler olarak alınıp çoklu regresyon analizi yapıldı. İstatiksel anlamlılık sınırı $p \leq 0.05$ olarak alındı.

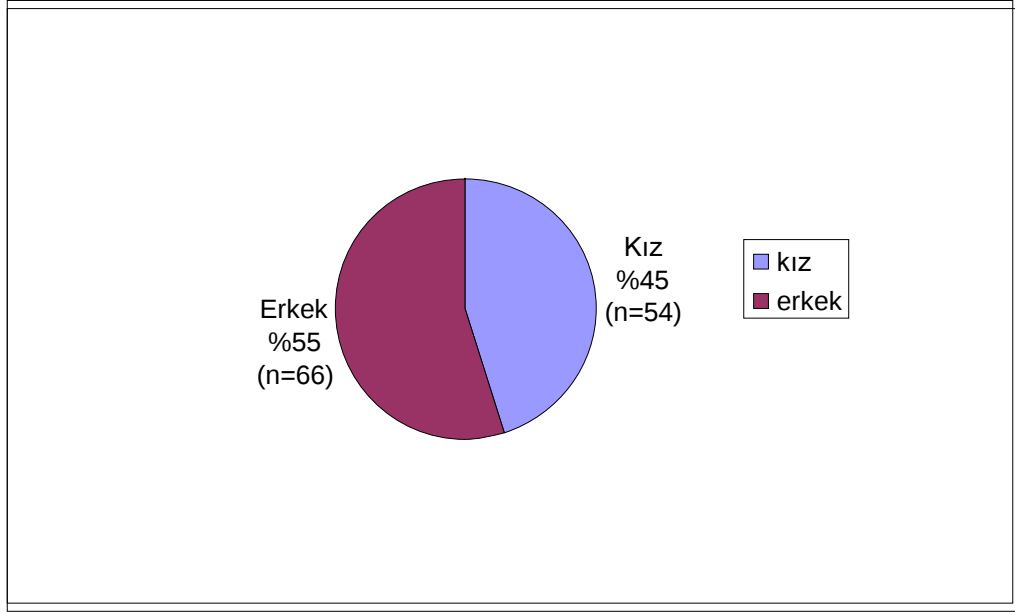
3.5. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma İstanbul Tıp Fakóltesi Etik Kurulu tarafından 30.11.2012 tarihinde onaylanmış 11.12.2012 tarihinde tez çalışması olarak devam edilmesine karar verilmiştir (Dosya no: 2012/1695-1274).

4. BULGULAR

4.1. Genel Özellikler

Çalışmaya atopik dermatit tanısı olan ve yaşları 1-16 yaş arasında değişen, 54 (%45) kız, 66 (%55) erkek toplam 120 çocuk dahil edildi (Şekil 6). Çocukların yaş ortalaması $5,6 \pm 3,4$ yıl idi. Hastaların antropometrik özellikleri Tablo 8’de verilmiştir.

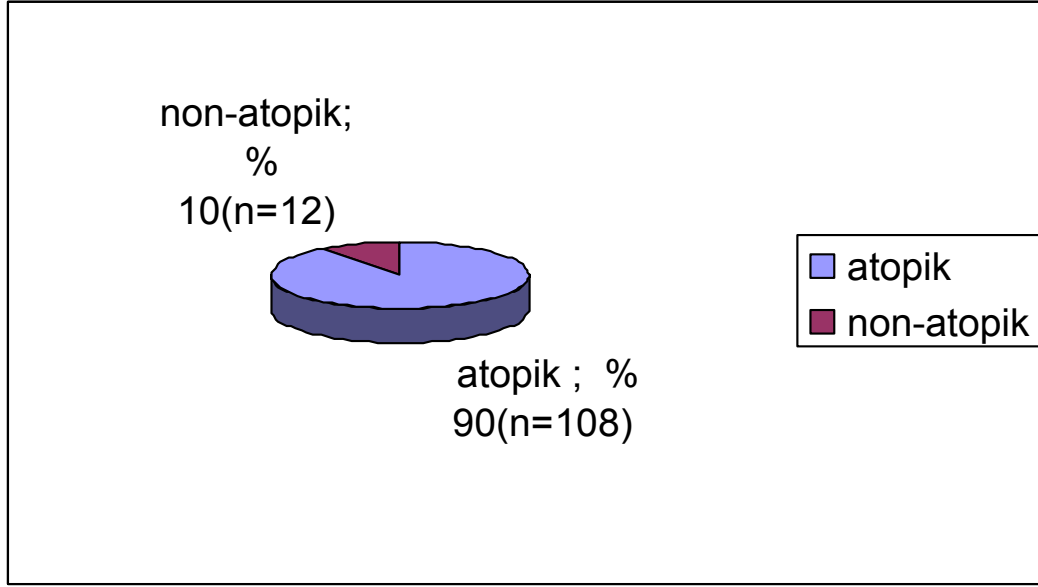


Şekil 6. Hasta grubunun cinsiyet dağılımı

Tablo 8. AD tanılı çocukların antropometrik özellikleri(ortalama $\pm$ SD,alt/üst sınır)

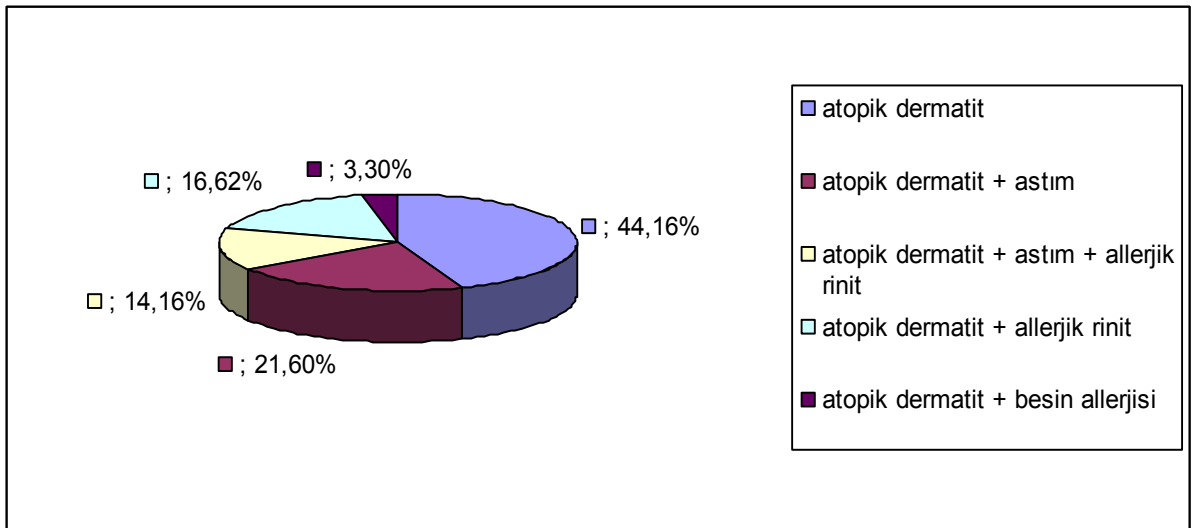
ÖZELLİK	Ortalama (min/max)
Yaş(yıl)	$5,6 \pm 3,4$ (1/17)
Cinsiyet n(%)	
Kız	54 (%45)
Erkek	66 (%55)
Tartı (kg)	$22,4 \pm 12,6$ (6,5 / 78)
Boy(cm)	$110,4 \pm 22,04$ (63 / 185)

Herhangi bir alerjene karşı deri testi pozitifliği olan ve/veya serum total IgE düzeyi 100 kU/L'nin üzerinde olan hastalar atopik (ekstresek), bu özellikleri taşımayan hastalar non-atopik (intrensek) olarak sınıflandırıldı. Hastaların % 90'ı (n=108) atopik, %10'u (n=12) non-atopik idi (Şekil 7).



Şekil 7. AD'in atopik duruma göre dağılımı

Hastaların %44,16'sında (n=53) AD'e eşlik eden ek bir alerjik hastalık yoktu; %21,6'sında (n=26) astım, %16,62'sinde (n=20) allerjik rinit vardı; %14,16'sında (n=17) ise ek olarak hem astım hem allerjik rinit vardı. Hastaların %3,3'ünde (n=4) AD' e besin alerjisi eşlik ediyordu (Şekil 8) .



Şekil 8. Grubun ek alerjik hastalık durumuna göre dağılımı

Hastaların 73'ünde (% 60,8) ailede atopi öyküsü mevcuttu. Serum total IgE= $448 \pm 579,36$ kU/L (median:169, 1/2000) saptandı; Hastaların 102'sinde (%85) ADT pozitifliği saptandı. Çocukların 65'inde (%54) ev tozu, 45'inde (%37,5) yabancı ot, 42'sinde (%35) ot polenleri, 34'ünde (%28) hayvan tüyü, 24'ünde (%20) küf, 37'sinde (%30) ağaç polenleri, 16'sında (%13,3) lateks, 9'nda (%7,5) inek sütü, 24'nde (%20) yumurtaya karşı duyarlılık saptandı. Hastaların 48'nde (%40) en az bir gıdaya karşı pozitiflik saptandı. Periferik kanda eozinofil sayısı $557 \pm 425,3$ mm³ (median: 431, 39/3040) idi; eozinofil sayısı >500 mm³ olan 52 (% 43,3) hasta vardı. Hastaların serum total IgG ortalaması $898 \pm 286,4$ mg/dl (median: 871 mg/dl, 308/1798), IgA düzeyi $95 \pm 54,9$ mg/dl (median: 87, 12/380), IgM $109,76 \pm 80,28$ mg/dl (median:99,5, 29/834) olarak saptandı.

Hastaların ortalama SCORAD puanı $39,46 \pm 14,23$ (4/86,10) idi. SCORAD düzeyine göre hastaların %12,5'i (n=15) hafif, %71,6'sı (n=86) orta, %15,9'u (n=19) ağır olarak değerlendirildi (Tablo 9).

Olguların serum 25 (OH) D vitamin düzeyi ortalaması $28,42 \pm 10,56$ ng/ml idi. En düşük değer 4,80 ng/ml, en yüksek değer 101,8 ng/ml idi. 25 (OH) D vitamini düzeylerine göre bakıldığında ağır eksiklik (<5 ng/ml) sadece bir hastada belirlendi (% 0,8). Eksiklik (5-20 ng/ml) hastaların %13,3'ünde (n=16), yetersizlik (20-30 ng/ml) hastaların %45,8' inde (n=55) vardı. Serum 25 (OH) D vitamini düzeyi normal(>30 ng/ml) düzeyde olanların oranı ise %40 (n=48) idi.

Tablo 9. AD tanısı olan çocukların klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları

ÖZELLİK	
Ailede atopi n(%) • Yok • Var	47(39,2) 73 (60,8)
IgG (mg/dl)	898,1 ± 286,4(308/1798)
IgA (mg/dl)	95,21 ± 54,91(12/380)
IgM (mg/dl)	109,7 ± 80,2 (29/834)
Total IgE (kU/L)	448,9 ± 579,3(1/2000)
Kan eozinofil sayısı (mm ³)	557 ± 425,3(39/3040)
Deri testi pozitifliği n (%) • Ev tozu • Yabani ot • Ot poleni • Tüy • Küf mantarı • Ağaç • Lateks • İnek sütü • Yumurta • En az bir gıdaya duyarlılık • En az bir alerjen pozitifliği • Yapılmamış	65(%54) 45(%37,5) 42(%35) 34 (%28) 24(%20) 37(%30,2) 16 (%13,3) 9 (%7,5) 24 (% 20) 48 (%40) 102 (%85) 6 (%5)
SCORAD indeks ortalaması	39,46 ± 14,23
SCORAD derecesine göre gruplama n(%) • Hafif (0-25) • Orta (25-50) • Ağır (>50)	15 (%12,5) 86 (%71,6) 19 (%15,9)
25(OH)D vitamini ortalaması	28,42 ± 10,56 (4,8/101,8)
25(OH)D vitamini düzey sınıflaması n(%) • >30 ng/ml=Normal • 20-30 ng/ml=Yetersizlik • 5-20 ng/ml=Eksiklik • <5 ng/ml=Ağır eksiklik	48 (% 40) 54 (%45) 17 (%14,16) 1 (%0,84)

Hastaların D vitamini düzeyleri SCORAD indeksine göre değerlendirildiğinde; SCORAD indeksi hafif olanların 25(OH)D vitamini ortalaması $32,18 \pm 7,91$ ng/ml, orta olanların $28,79 \pm 11,02$ ng/ml, ağır olanların ise $23,78 \pm 8,92$ ng/ml olarak saptandı (Tablo 10).

SCORAD indeksi hafif olan hastalardan % 73,3'ünün (n=11) 25 (OH) D vitamin düzeyleri normaldi. Bu gruptaki hastaların %20'sinde (n=3) yetersizlik, %6,7'sinde (n=1) eksiklik vardı. Hiçbir hastada ağır eksiklik saptanmadı.

SCORAD indeksi orta düzeyde olan hastaların % 38,4'ünün (n=33) 25(OH)D vitamin düzeyi normaldi. Bu gruptaki hastaların % 47,7'sinde (n=41) yetersizlik, % 13,9'unda (n=10) eksiklik saptandı. Grupta ağır eksikliği olan hasta yoktu.

SCORAD indeksi ağır olanların % 21'inin (n=4) 25(OH)D vitamin düzeyi normaldi. Bu gruptaki hastaların % 52,6'sında (n=10) yetersizlik, %21'nde (n=4) eksiklik, %5,3'nde (n=1) ağır eksiklik saptandı. Gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 11).

SCORAD düzeyi ağır olan hasta grubunun 25 (OH) D vitamin düzeyi diğer iki gruba göre daha düşüktü. Hafif ve orta düzey SCORAD'ı olan grupların 25 (OH) D vitamin düzeyleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı derecede saptandı ($p=0,03$). 25(OH) D vitamin düzeyleri açısından; hafif ve ağır gruptakiler arasındaki fark ($p=0,005$) ve orta ve ağır gruptakiler arasındaki fark anlamlıydı ($p=0,02$). Tüm gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,005$) (Tablo 12).

Tablo 10. SCORAD sınıflamasına göre 25(OH)D vitamin düzeyleri

SCORAD İNDEKSİ		25(OH) D vitamini (ng/mL)		
		Ortalama $\pm$ SD	(min-max)	Ortanca
	Hafif (n=15)	$32,18 \pm 7,91$	14,2-43,7	33,80
	Orta (n=86)	$28,79 \pm 11,02$	7,6-101,8	28,25
	Ağır (n=19)	$23,78 \pm 8,92$	4,8-44,5	22,74

Tablo 11. 25 (OH) D vitamini düzeyleriyle SCORAD düzeylerinin karşılaştırılması.

SCORAD İNDEKSİ	Hafif (n=15)	Orta (n=86)	Ağır (n=19)	P
25(OH)D Vitamini (ng/ml)	32,18±7,91	28,79±11,02	23,78±8,92	0,005
• Normal (n=48)	11(73,3)	33(38,4)	4(21)	
• Yetersizlik(n=54)	3(20)	41(47,7)	10(52,6)	
• Eksiklik(n=17)	1(6,7)	12(13,9)	4(21)	
• Ağır eksiklik(n=1)	0	0	1(5,3)	

Tablo 12. 25 (OH) D vitamin düzeylerinin SCORAD grupları arasında karşılaştırılması

	Hafif ve orta SCORAD	Hafif ve ağır SCORAD	Orta ve ağır SCORAD	P
25(OH)D Vitamin düzeyi (ng/ml)	0,03	0,005	0,02	0,021

Hastaların D vitamini düzeyleri atopi açısından değerlendirildiğinde; atopik grupta olanların ortalama D vitamin düzeyleri non atopik gruba göre daha düşük olarak saptandıysa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,128) (Tablo 13).

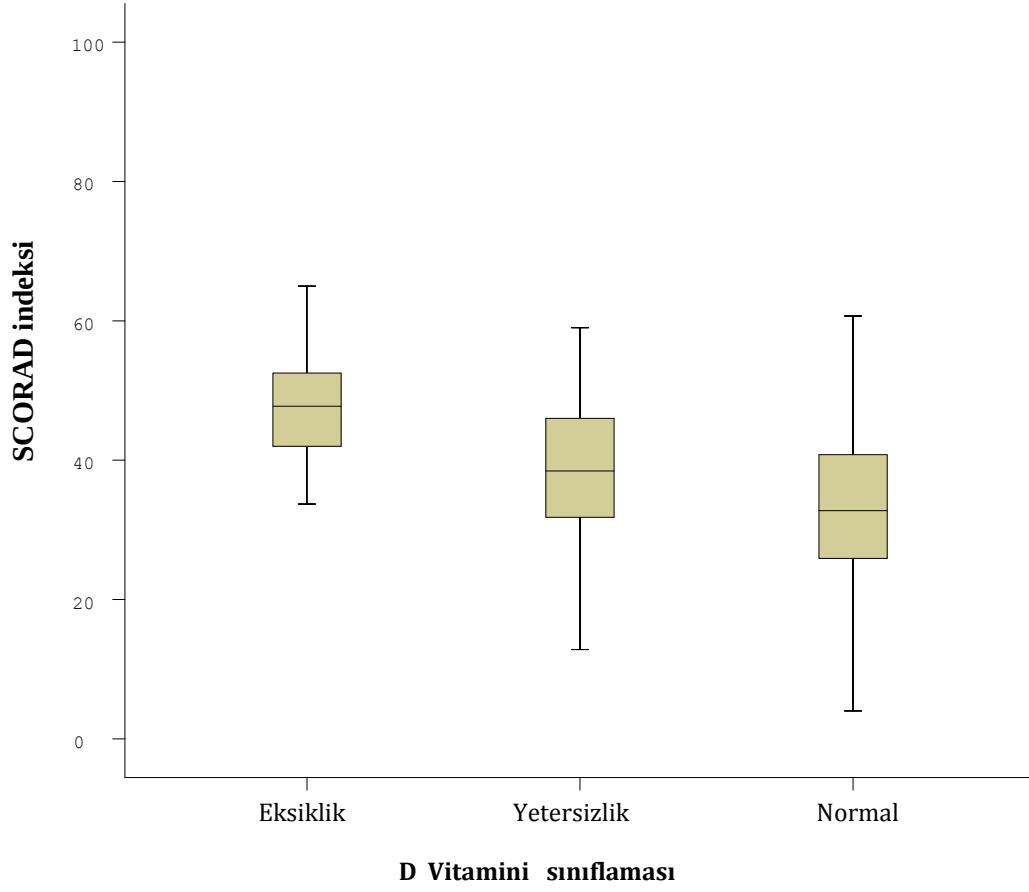
Tablo 13. Atopik ve non-atopik hastaların serum 25(OH)D vitamin düzeylerinin karşılaştırılması

	Atopik hastalar (n=108)	Non-atopik hastalar (n=12)	P
25(OH)D vitamin düzeyi (ng/ml)	28,08 ± 10,72	31,52± 8,72	0,128

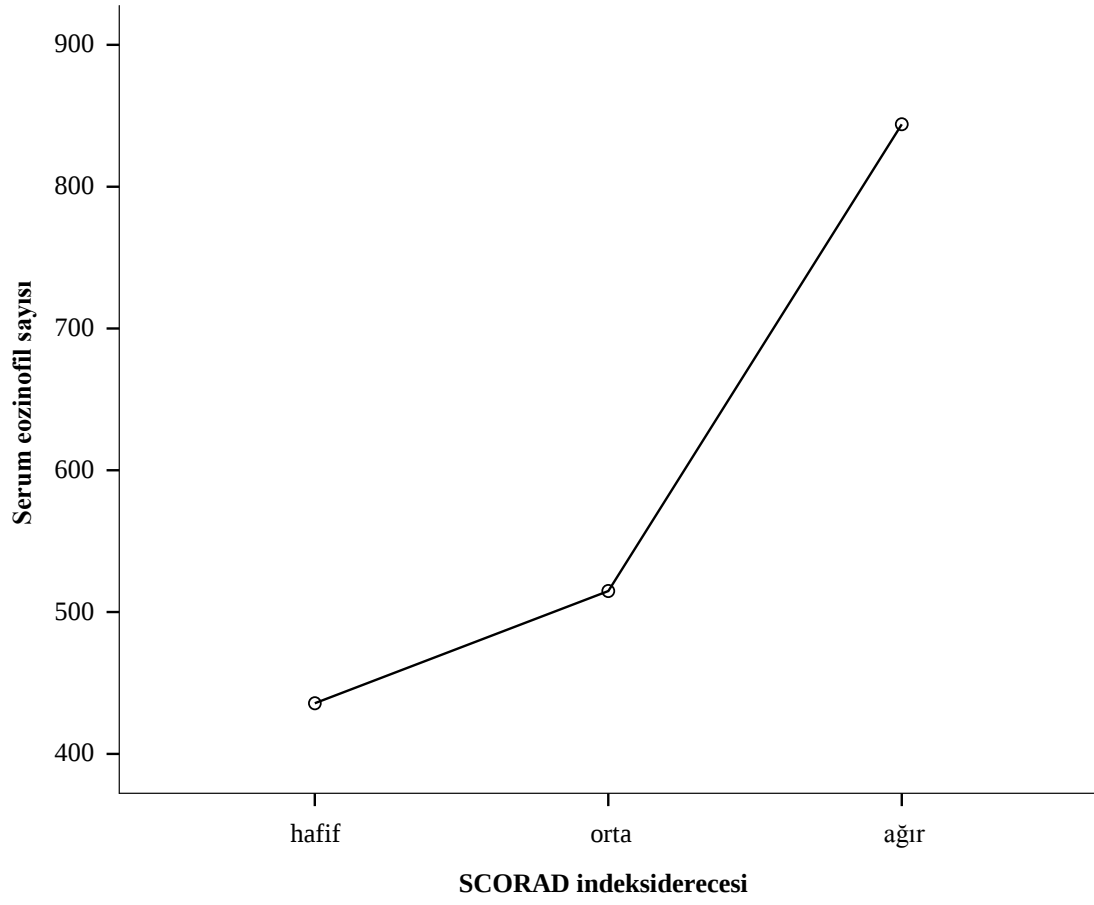
Hastaların D vitamin düzeylerine göre eksiklik, yetersizlik ve yeterli düzeyde olanlar; yaş, cinsiyet dağılımı, AD/ AD'e eşlik eden diğer alerjik hastalıklar, atopi öyküsü, serum total IgE düzeyi, periferik kanda eozinofil sayısı, ADT pozitifliği, SCORAD indeksi, serum IgA, IgG, IgM açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında yaş, total IgE, IgA, IgG ve SCORAD düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 14) (Şekil 9).

Tablo 14. D vitamin düzey durumlarına göre klinik, ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması (ortalama±SD, alt/ üst sınır)

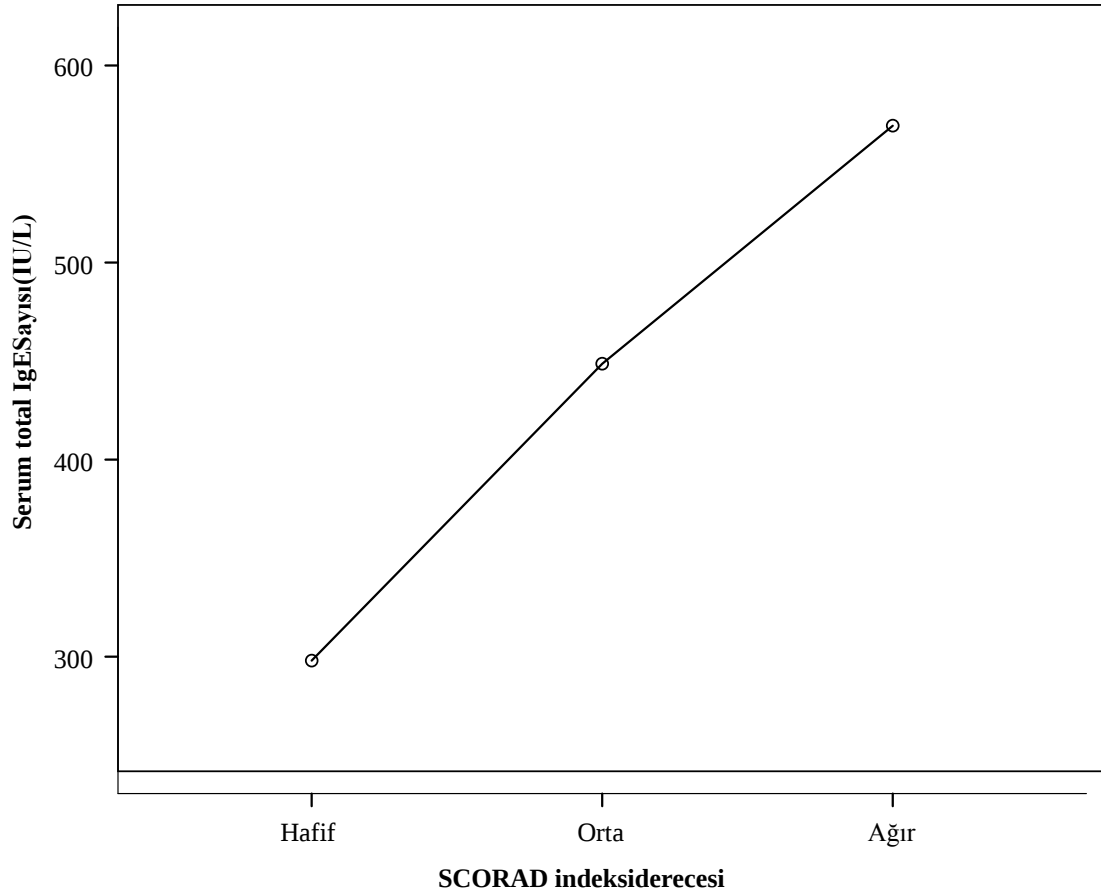
	Eksiklik (< 20 ng/ml) n=18	Yetersizlik (20-30ng/ml) n=54	Yeterli düzey (>30 ng/ml) n=48	P
Yaş	7,78 ± 3,92	5,84 ± 3,57	4,61 ± 2,61	0,008
Cinsiyet n (%)				
Kız (n:54)	7(%38,8)	23(%42,5)	24(%50)	0,64
Erkek (n:66)	11(%61,2)	31(%47,5)	24(%50)	
Tanı n (%)				
AD (n:53)	7(%38,8)	23(%42,5)	23(%47,9)	0,26
AD+eşlik eden alerjik hastalık (n:67)	11(%61,2)	31(%47,5)	25(%52,1)	
Aile atopi n (%)				
Yok (n:46)	6(%33,3)	20(%40)	17(%35,4)	0,56
Var (n:35)	12(%66,7)	30(%60)	31(%64,6)	
IgE (kU/L)	670 ± 724,9	513,4 ± 639,5	293,6 ± 387,7	0,03
Eozinofil (mm³)	610,2 ± 361,2	563,9 ± 383,7	529,3 ± 492,8	0,78
ADT n (%)				
Negatif (n: 18)	2(%11,1)	8(%14,8)	8(%16,6)	0,853
pozitif (n:102)	16(%88,9)	46(%85,2)	40(%83,4)	
IgA (mg/dl)	125 ± 78,6	88,9 ± 49,9	91 ± 46,7	0,04
IgG (mg/dl)	1119,2 ± 335,7	889 ± 255,1	824,8 ± 263,2	0,001
IgM (mg/dl)	105,8 ± 43,6	115,7 ± 109	104,5 ± 46,3	0,76
SCORAD	48,1 ± 12,8	40,9 ± 14,1	34,4 ± 13,1	0,001



Şekil 9. D vitamini grupları ile SCORAD indeksi arasındaki ilişki



Şekil 10. Serum eozinofil sayısı ile SCORAD İndeksi derecesi arasındaki ilişki



Şekil 11. Serum total IgE ile SCORAD İndeksi derecesi arasındaki ilişki

Hastaların yaşı ile kan eozinofil sayısı, SCORAD indeksi ve 25 (OH) D vitamin düzeyi arasında korelasyon saptanmadı. Serum eozinofil sayısı ile serum total IgE düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu bulundu ($r=0,237$, $p=0,009$). Serum eozinofil sayısı ile SCORAD indeksi düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,291$, $p=0,001$). Serum total IgE düzeyi ile SCORAD indeksi düzeyi arasında sınırda anlamlı pozitif korelasyon vardı ($r=0,177$, $p=0,054$). Serum total IgE düzeyi ile serum 25 (OH) D vitamin düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,192$, $p=0,035$). Serum IgG düzeyi ile serum total IgE düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,25$, $p=0,004$). SCORAD indeksi ile serum 25(OH) D vitamini arasında belirgin negatif korelasyon gözlemlendi ($r=-0,273$, $p=0,003$).

Tablo 15. SCORAD İndeksi, serum 25 (OH) D vitamininin ve diğer laboratuvar değerlerinin aralarındaki korelasyon analizi

TÜM GRUP n:120	SCORAD İndeksi		25 (OH) D Vitamini (ng/ml)	
	R	p	R	P
Yaş(yıl)	0,119	0,197	-0,351	0,000
Kan eozinofil sayısı	0,291	0,001	-0,068	0,459
Total IgE (kU/L)	0,177	0,054	-0,192	0,035
IgG (mg/dl)	0,126	0,170	-0,320	0,000
IgA (mg/dl)	0,076	0,412	-0,225	0,013
IgM (mg/dl)	-0,004	0,968	0,023	0,802
SCORAD İndeksi			-0,273	0,003

5. TARTIŞMA

D vitamini son yıllarda güncel tartışmaların merkezinde yer almaktadır. Gerek kazanılmış gerekse de doğal bağışıklık sisteminde önemli rol oynamaktadır (154). Son yıllarda çeşitli sistemler üzerine olan etkilerinin araştırılması VDR adı verilen reseptörlerinin vücutta birçok doku ve organda bulunduğunun gösterilmesiyle hız kazanmıştır (153). Bu reseptörlerin yer aldığı önemli bir organ da deridir. Deri üzerinde yapılan çalışmalarda D vitaminin özellikle keratinosit gelişimi, antimikrobiyal faktörler gibi derinin inflamatuvar süreçte yer alan temel mekanizmalarını etkilediği gösterilmiştir (155). Atopik dermatit tablosunun gelişiminde de derinin bariyer fonksiyonunun ve edinsel ve doğal immün yanıtın bozulması gibi süreçler sorumlu tutulmaktadır (78). Gerek D vitamininin deri üzerine olan etkileri, gerekse de AD etiyolojisinde yer alan faktörlerin aynı süreçte etkin olması, son yıllarda AD ve D vitamini ilişkisini irdeleyen araştırmaların gerekliliğini göstermektedir.

Çalışmamızda AD'li çocukların yarısından fazlasında (%60) D vitamini eksikliği veya yetersizliği saptandı. Amestejani ve ark.'nın çalışmasında 95 AD'li hastanın % 80 'inde, Chiu ve ark.'nın çalışmasında ise hastaların %74'ünde eksiklik veya yetersizlik saptanmıştır ki bu bulgular sonuçlarımız ile uyumlu idi (156,157).

AD sıklıkla erken süt çocukluk çağında ilk bulgularını gösteren kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. AD cinsiyet farkı olmaksızın kız ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmekle birlikte, Çin ve İsviçre'de yapılmış bazı çalışmalarda erkeklerde AD sıklığı biraz daha yüksek bulunmuştur (160,161). Lee ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %49,6 kız, %50,4 erkek, Rottem ve ark.'nın çalışmasında % 58,7 erkek, %41,3 kız, Peroni ve ark.'nın çalışmasında % 45,9 kız, %54 erkek olarak bildirilmiştir (158,163,164). Ülkemizde Aktaş ve ark.'nın yaptığı çalışmada; AD'li hastaların %58,8'i erkek, %41,2'si kız olarak saptanmıştır (162). Yine ülkemizde Civelek ve ark.'nın yaptığı çok merkezli çalışmada hasta grubunun % 50,8' i erkek, % 49,2'i kız olarak bildirilmiştir (200). Çalışmamızda hastaların %45'i kız (n=54), %55'i erkek (n=66) olup literatür ile uyumlu idi.

Atopik dermatit gen-gen ve gen-çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu oluşan kompleks bir hastalıktır. Aile öyküsü olması çoğu genetik geçişli hastalıklarda olduğu gibi AD gelişiminde de önem arz etmektedir. Ailede atopi öyküsü olması AD tanısı için önemli bir kriter olmakla birlikte mutlak bir kriter değildir (21). Ülkemizde AD tanılı 531 hastada yapılan çok merkezli bir çalışmada ailesel atopi öyküsü oranı %56,5 iken, Aktaş ve ark. nin çalışmasında %53,5, Rottem ve ark.nin çalışmasında %41,3, İlhan ve ark. nin çalışmasında ise %36.1 olarak bildirilmiştir (165,162,164,166). Ülkemizde Civelek ve ark.'nın yaptıkları

çok merkezli çalışmada hastaların % 47,5'inde ailesel atopi öyküsü pozitif saptanmıştır (200). Çalışmamızda ailede atopi öyküsü olanlar olgularımızın % 60,8'ini (n=73) oluşturmaktadı idi.

AD sınıflamasında fizik muayene bulgularında görünürde fark olmasa da patofizyolojik ve immunolojik mekanizmaların farklı işlediği atopik (ekstresek) ve non-atopik (intrensek) denilen iki formu olduğu belirtilmektedir. Vakaların genellikle % 70-85'ini ekstresek, %15-30'unu ise intrensek AD oluşturur (80). Kabashimo-Kubo ve ark.'nın çalışmasında ekstresek /intrensek AD oranı %70 / %30, Tokura'nın çalışmasında %80/%20 , Suarez-Farinas ve ark. nin çalışmasında %82,4 / %17,6, Akan ve ark.'nın çalışmasında ise %45,2/%54,8 olarak bildirilmiştir (167,169,168,170). Çalışmamızda olguların % 90'ının (n=108) ekstresek tip AD'i vardı.

Atopik dermatit tanısı öykü ve klinik özellikler beraber değerlendirilerek konulur. Dünya genelinde AD tanısında kullanılan tanı kriterleri Hanifin- Rajka kriterleridir. Tanı konulması ve hastalık şiddetinin belirlenmesi farklı açılardan değerlendirilmelidir. AD'in şiddetini mümkün olduğunca objektif bir şekilde ölçmek hem klinik uygulama hem de araştırmalar için çok önemlidir. AD ağırlığını gösteren birçok test bulunmaktadır (82). Bu testlerden SCORAD objektif ve subjektif değerlendirmeleri birlikte içeren bir yöntem olduğundan çalışmamızda AD' li hasta grubunu SCORAD indeksi kullanarak gruplandırdık. Hafif ve orta gruba nazaran AD' nin ağır formlarına nadir olarak rastlanmaktadır. Japonya'da yapılmış olan okul çocuklarında AD yaygınlığını inceleyen bir çalışmada; AD tanısı konulan çocukların %74'ü hafif, %24'ü orta ve %1,6'sı ağır ve %0,3'ü çok ağır şiddette hastalığa sahip bulunmuştur (174). Peroni ve ark. nin çalışmasında; 37 AD hastasının 15'inde (%41) hafif, 13 'ünde (%35) orta, 9'unda (%24) ağır AD saptanırken Lee ve ark.'ninkinde ise bu oranlar sırasıyla %26 , %55 ve %19 olarak bulunmuştur (158,163). Ülkemizde Aktaş ve ark.'nın çalışmasında hastaların; %71,1'i hafif şiddette, %18,4'ü orta ve %10,5' i ağır AD olarak değerlendirilmiştir (162). Çalışma grubumuzda 15 hasta (%12,6) hafif, 86 hasta (%71,6) orta ve 19 hasta (%15,8) ağır AD olarak değerlendirildi. Hasta grubumuzda hafif düzey AD olanlar diğer çalışmalara oranla daha az sayıdaydı. Bunun bir nedeni referans hastanesi olmamız nedeniyle ağır vakaların polikliniğimize sevk edilmesi olabilir.

Çalışmamızda hastaların % 70,8'inde (n=85) total IgE düzeyleri yüksek saptandı. Yüksek serum total IgE düzeyi; Maden ve ark. nin çalışmasında AD'li hastaların %55 inde, Şentürk ve ark.' nin çalışmasında %56' sında, Baykan ve ark.' ninkinde % 56,7'sinde saptanmıştır (175,176,177). Ülkemizde Yüksel ve ark.'nın çok merkezli çalışmasında hastaların % 34,3'ünde total Ige düzeyi yüksek saptanmıştır (200).

Çalışmamızda hastaların %85'inde (n=102) ADT pozitifliği. En sık duyarlanma ise ev tozuna karşı (%54; n=65) idi. Hastaların yaklaşık 1/3'ü ot veya ağaç polenlerine karşı duyarlı idi; %40'nda (n=48) en az bir gıdaya karşı pozitiflik saptandı ve en sık duyarlanmaya neden olan besin yumurta (%20; n=24) idi. Silny ve ark. 529 AD' li hastada en çok ev tozu akarı (%57) ve çim polenlerine (%63,2), Ayvaz ve ark. çalışmalarında %70 çayır ve ot poleni, % 61,3 ev tozlarına karşı, Baz ve ark. ise en çok ev tozu akarı (%79,4), çim poleni (%21,2), ağaç poleni (%21,2) ve çavdara (%21,2) karşı pozitiflik tespit etmiştir (184,185,186). Öğretmen ve ark. 550 hastada 58 alerjenle yaptıkları çalışmada en çok ev tozu akarı (%11,63), hububat poleni (%11,27), çim poleni (%11,09) tesbit etmişlerdir (187). Barnetson ve ark. 45 AD' li hastada inhalan ve gıda alerjenleriyle yaptıkları deri testlerinde; %75,5 ev tozu akarı, % 60 kedi tüyü, ve %55,5 çim polenlerine pozitiflik tespit etmişlerdir (188). Aktaş ve ark.'nın çalışmasında AD'li hasta grubunda hastaların %27,1 inde ev tozu akarlarına prik testi pozitifliği saptanmış (162). Samochocki ve ark.'nın 109 AD tanılı hasta ile yaptığı çalışmada hastaların %63,2'sinde ev tozu akarlarına, %57'sinde de çim polenlerine karşı ADT pozitifliği saptanmıştır (189). Tunalı ve arkadaşlarının 40 AD tanılı hastada yaptığı çalışmada hastalar arasında en çok ev tozu akarlarına (%22,5) karşı ADT pozitifliği saptanmıştır (190). Moghtaderi ve ark. nin yaptığı çalışmada besin alerjenlerine karşı pozitif deri testi sonucu olanların çoğunlukla orta ve ağır AD gruplarında olduğunu saptamışlar. Prik testi pozitifliği ile AD şiddeti arasında anlamlı ilişki olduğunu belirtmişlerdir (191).Kutlu ve ark.'nın çalışmasında hastaların % 48,9 'unda ev tozu akarlarına karşı deri testi pozitifliği saptanmış. Bu pozitiflikle SCORAD indeksi arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (p<0,05) (192). Yine ülkemizde Yüksel ve ark.'nın çok merkezli çalışmasında hasta grubunun % 47'sinde ADT pozitifliği saptanmıştır (200).

Hastalarımızda diğer çalışmalara oranla gıda pozitifliğinin yüksek olması; sık gıda alerjilerinin görüldüğü erken süt çocukluğu döneminde olan hasta sayımızın fazlalığına bağlanabilir. Ev tozu akarları sonuçları ise diğer çalışmalarla uyumlu idi. Çalışmaya alınan çocukların hemen hepsinin hem sanayileşmenin hem de nem oranının yüksek olduğu Marmara Bölgesinde yaşamaları ve çocukların vakitlerinin çoğunu ev koşullarında geçirmeleri bunun sebebi olabilir.

Çalışmamızda D vitamini eksikliği ve yetersizliği arttıkça hasta grubunun yaş ortalamasının da arttığını saptadık. Bunun nedeni yaşça daha büyük çocukların gününün çoğunu anaokulu, ilkokul gibi kapalı yerlerde geçirmesi olabilir. Aynı zamanda D vitamini eksiklik ve yetersizliği arttıkça serum total IgE, IgG, IgA düzeylerinin de arttığını saptadık.

Akan ve ark.'nın çalışmasında D vitamin düzeyleri ile serum total IgE arasında ilişki saptanmamıştır (170). Yine Park ve Rothers ve ark.'nın çalışmalarında da D vitamini ile IgE arasında ilişki saptanmadığını belirtmişlerdir (202,203). Bu çalışmaların aksine Taback ve ark. D vitamin düzeyleri ile serum IgE düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir (204). Atopik kişilerde D vitamini eksikliğine yatkınlık olabilir. D vitamin düzeyi düşük olanlarda doğal ve edinsel immun sistem etkileneceği için sık infeksiyon geçirmeye bağlı olarak IgG ve IgA düzeyleri yükselebilir.

D vitaminin reseptörlerinin birçok organda olduğunu kanıtlanması sonrasında hedef organlarda yaptığı etkilere yönelik birçok çalışma yapılmaktadır. Bu organların başında hem sentezinin yapıldığı hem de son yıllarda primer etki gösterdiği organlar arasında gösterilen deri yer almaktadır. D vitamini eksikliğinde özellikle epidermal bariyer disfonksiyonu ve immun yanıt disregülasyonu olması, deri bariyer disfonksiyonu ve immun yanıt bozukluğu sonrası oluşan bir tablo olan atopik dermatit kliniğiyle ilişkili olabileceğini gösteren önemli bir kanıt olabilir. Son yıllarda D vitamini ile AD kliniği arasındaki ilişkiyi değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır (156-159, 179-184). Çalışmaların çoğu AD tablosunun ağırlığıyla D vitamini eksikliğinin ilişkili olduğunu gösterse de aksi yönde de çalışmalar vardır (156-159,179-184).

Peroni ve ark.'nın çalışmasında hafif AD olan grupta 25 (OH) D vitamin düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,05$) (158). Amestajeni ve ark.'nın; randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarında 30 hastaya plasebo, 30 hastaya 1600 ü D vitamini verilmiş; tedavi sonrasında, D vitamini alan grupta plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlenmiştir ($p<0,05$); D vitamini ile AD şiddeti arasında ilişki olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (157). El Taieb ve ark.'nın çalışmasında; hafif AD olanların 25 (OH)D vitamini düzeyi; $14,6 \pm 3,5$ ng/ml, orta AD olanların $5,5 \pm 3,3$ ng/ml, ağır AD olanların ise $0,3 \pm 0,1$ ng/ml saptanmıştır ve gruplar arasında fark anlamlı düzeyde bulunmuştur ($P<0.001$). AD tanılı hastaların genel ortalaması $5,4 \pm 1,9$ ng/ml iken, kontrol grubunda bu ortalama $28,9 \pm 2,4$ ng/ml saptanmış; AD şiddeti ile D vitamini eksikliği arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (183). Yine Wang ve ark.'nın çalışmasında serum 25 (OH)D vitamin düzeyi ile AD şiddeti arasında ters ilişki olduğu bildirilmiştir (173).

Bu çalışmaların aksine serum 25 (OH)D vitamin düzeyi ile AD şiddeti arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (156,163,184). Chiu ve ark. çalışmalarında; hastaların %35'inde 25 (OH) D vitamini yetersizliği, %39'unda eksikliği, %26'sında normal düzey saptanmış; D vitamin düzeyi ile AD şiddeti (SCORAD) arasında anlamlı bir ilişki

bulamamışlardır; hatta hafif AD olan hastaların 25 (OH)D vitamin düzeyini diğer gruplara göre daha düşük saptamışlardır (156). Hata ve ark. ile Lee ve ark.'nın çalışmalarında da yine SCORAD ile D vitamini arasında bir ilişki saptanmamıştır (184,163).

Çalışmamızda SCORAD düzeyi ağır olan hasta grubunun 25 (OH) D vitamin düzeyi diğer iki gruba göre daha düşüktü. Hafif ve orta düzey SCORAD'ı olan grupların D vitamin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptandı ($p=0,03$). Hafif ve ağır gruplar arasında 25(OH) D vitamin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel düzeyde anlamlıydı ($p=0,005$). Orta ve ağır grupta olanların arasında da 25 (OH) D vitamini açısından anlamlı düzeyde fark vardı ($p=0,02$). Tüm gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,005$). Serum 25 (OH) D vitamini düzeyi düşük olan hastalarda AD şiddetinin yüksek olması özellikle hastalarımızın çoğunun IgE ilişkili tip AD (ekstresek, atopik) sınıfında olmasının da katkısı olabilir. Bu grupta çeşitli çalışmalarda derinin bariyer fonksiyonunun yetersizliği gösterilmiştir (167,168,169). D vitamini eksikliğinde de deride ön planda oluşan defekt deri bariyer fonksiyon yetersizliğidir. D vitamini eksikliğinde deri infeksiyonlarına da yatkınlığın olması, dolayısıyla hastalığın ciddiyetinin artması da beklenir. Ayrıca çalışmamızı yaptığımız dönemin daha çok güneş ışığına maruziyetin azaldığı aylara denk gelmesi D vitamin düzeylerinin düşük saptanmasının nedenlerinden birisi olabilir.

Çalışma sırasında SCORAD değerlendirmesi yaparken SCORAD puanlamasına dahil olan subjektif şikayetlerin toplam puana etkisi fazlaydı. Özellikle aileden alınan subjektif değerlendirmeler SCORAD değerlerimizin yüksek olmasının nedeni olabilir. Ayrıca eşlik eden astım, alerjik rinit gibi atopik zeminden gelişen hastalıklar da atopik dermatitin şiddetini arttırmış olabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda AD'li çocukların yarısından fazlasında serum D vitamini düzeyi eksikliği veya yetersizliği saptandı. AD şiddeti ile D vitamin düzeyi arasında anlamlı negatif bir ilişki bulundu. Ek olarak serum IgE düzeyi ile SCORAD indeksi arasında pozitif, D vitamini ile negatif korelasyon saptandı.

Sağlıklı kontrol grubumuzun olmaması çalışmamızın kısıtlılığı idi. Kontrol grubuyla beraber yapılacak çalışma aynı dönemdeki sağlıklı çocuklardaki D vitamin düzeylerini görmemiz açısından anlamlı olabilirdi.

Sonuç olarak; orta-ağır seyreden ve yüksek serum IgE'si olan AD'li çocuklarda D vitamini eksikliği olabileceği akılda tutulmalıdır. Özellikle, tekrarlayan ya da şiddetli AD'de D vitamini eksikliği açısından hasta değerlendirilmelidir. D vitamini tedavisi orta ve ağır AD olan atopik çocuklarda yararlı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Arnold HL, Odom RB, James WD: "Atopic dermatitis; eczema; non-infectious immunodeficiency disorders," in Andrews' disease of the skin, 8th ed, ed by HL Arnold, RB Odom, WD James, p 81, WB Saunders, Philadelphia, 1990.
2. Leung DYM, Tharp M, Boguniewicz M. Atopic dermatitis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th ed. New York: Mc Graw-Hill. 1999; 1:1464-80.
3. Kristal L. Atopic dermatitis in infants and children. An update. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47:877-95.
4. Champion RH, Parish WE. Atopic dermatitis. In: Rook A, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL (eds). *Textbook of Dermatology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1986; 419-434.
5. Hanifin JM. Atopic dermatitis. In: Moschella SL, Hurley HJ (eds). *Dermatology*, 3rd ed. Philadelphia: WB. Saunders Company. 1992; 1:441-64.
6. Hill LW, Sulzberger M. *Yearbook of Dermatology and Syphilology*. Chicago: Year Book Medical Publisher. 1933:1-70.
7. Boguniewicz M, Leung DY. A multidisciplinary approach to evaluation and treatment of atopic dermatitis *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Aug;132(2):511-2
8. Olbricht SM, Bigby ME, Arndt KA. *Manual of Clinical Problems in Dermatology*. 1th ed. USA: Little, Brown and Co. 1992; 247-50.
9. Fölster-Holst R, Moises HW, Yang L, Fritsch W, Weissenbach J, Christophers E. Linkage between atopy and the IgE high-affinity receptor gene at 11q13 in atopic dermatitis families. *Hum Genet*. 1998 Feb;102(2):236-9.
10. Cox HE, Moffatt MF, Faux JA, Walley AJ, Coleman R, Trembath RC et al. Association of atopic dermatitis to the beta subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor. *Br J Dermatol*. 1998 Jan;138(1):182-7.
11. Solomon LM: Atopic dermatitis. In: Moshella SL, Hurley HJ (eds): *Dermatology*. Philadelphia:WB Saunders Co. 1985;334-353.

12. Wolkerstorfer A, Laan MP, Savelkoul HF, Neijens HJ, Mulder PG, Oudesluys-Murphy AM et al. Soluble E-selectin, other markers of inflammation and disease severity in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1998 Mar;138(3):431-5.
13. Schultz-Larsen F, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002; 22:1-2.
14. Bos JD, Wierenga EA, Sillevius Smitt JH, van der Heijden FL, Kapsenberg ML. Immune dysregulation in atopic eczema. *Arch Dermatol*. 1992 Nov;128(11):1509-12.
15. Tüzün B. Atopik Dermatit. *Pediatric Dermatoloji*. Ed: Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroglu S, Çokuğraş H, Tüzün B, Mat C. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2005.
16. Abeck D, Andersson T, Grosshans E, Jablonska S, Kragballe K, Vahlquist A. Topical application of a platelet-activating factor (PAF) antagonist in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1997 Nov;77(6):449-51.
17. Molckhou P, Dupont C. Ketotifen in prevention and therapy of food allergy. *Ann Allergy*. 1987 Nov;59(5 Pt 2):187-93.
18. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:152-69.
19. Yıldırım M, Özcanlı Ç. Atopik Dermatit. *SDÜ Tıp Fak Derg* 2004;11(2):21-25.
20. Williams HC, Strachan DP. The natural history of childhood eczema: observations from the British 1958 cohort study. *Br J Dermatol* 1998;139:834-9.
21. Ozkaya E. Adult onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:579-82.
22. Van Leent E, Bos JD. Atopic dermatitis. In: Katsambas A, Lotti TM, eds. *European Handbook of Dermatological Treatments*. Berlin: Springer-Verlag, 2003: 54–62.
23. Larsen FS. Genetic epidemiology of atopic eczema. In: Williams HC, ed. *Atopic Dermatitis*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000:113-24.

24. Cookson WO, Ubhi B, Lawrence R, et al. Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci. *Nature Genet* 2001; 27:372-9.
25. Palmer LJ, Cardon LR. Shaking the tree: mapping complex disease genes with linkage disequilibrium. *Lancet* 2005;366:1223-34.
26. Lange J, Heinzmann A, Zehle C, Kopp M. CT genotype of promotor polymorphism C159T in the CD14 gene is associated with lower prevalence of atopic dermatitis and lower IL-13 production. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:456-7.
27. Akkor A, Dal M, tekgül N. Alerjik sendromlarda katılım faktörünün rolü. *Türk Tıp Dergisi* 1988; 54 (1-6): 65-68.
28. Tunalı S. Atopik dermatit. *Aktüel Tıp Dergisi* 1996; 1 (4):264-67.
29. Coleman R, Trembath RC, Harper JJ. Genetic studies of atopy and atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1997; 136 (1):1-5.
30. Harrigan E, Rabinowitz LG. Atopic dematitis. *Immun Allergy Clin North Am.* 1999; 19(2): 383-96.
31. Cooper RA. Cell-mediated and IgE immune responses in atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1989; 125 (3):413-6.
32. Werfel T, Kapp A. T cells in atopic dermatitis. In Bieber T, Leung DYM, eds. *Atopic Dermatitis*. New York: Marcel Dekker, 2002:241-66.
33. Saurat J-H. Eczema in primary immune-deficiencies: clues to the pathogenesis of atopic dermatitis with special reference to the Wiskott-Aldrich syndrome. *Acta Derm Venereol* 1985;114:125-8.
34. Agosti JM, Sprenger JD, Lum LG, Witherspoon RP, Fisher LD, Storb R, et al. Transfer of allergen-specific IgE mediated hypersensitivity with allogeneic bone marrow aspiration. *N Engl J Med.* 1988 Dec 22;319(25):1623-8.
35. Harmanyeri Y, Taskapan O. Dermatoallerjide yenilikler. In: Oğuz O, Serdaroglu S. *Dermatolojide gelişmeler-3. Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği, Doyuran Matbaası, İstanbul* 1998; 79-109.
36. Uehara M. Heterogeneity of serum Ig E levels in atopic dermatitis. *Acta Dermato Venereal (Stockl)* 1986; 66:404-8.

37. Mark B, Donald YML. Atopic Dermatitis. In: Middleton E, Ellis EF, Yunginger JW, Reed CE, Adkinson NF, Busse WW (Eds). Allergy Principles and Practice. 5th ed. St. Louis: Mosby; 1998. p.1123-34.
38. Azizlerli G. Atopik dermatit. In: Aydılek R, Kartaloglu Z, İlvan A, et al (eds). Alerjik hastalıklar ve bronsial astma. Özlem Grafik Matbaacılık, İstanbul 1998;1:137-44.
39. Leung DYM. Pathogenesis of atopic dermatitis. J Derm Treat 1996; 7 (3):9-13.
40. Carini C, Fratazzi C. Detection of IgG subclasses with anti-Ig E activity in patients with atopic dermatitis. Int Arch Allergy Immunol 1992; 28:227-32.
41. Quinti I, Pagenelli R, Marone G, Aiuti F. Ig G anti-Ig E in atopic dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockh) 1989; 144:67-9.
42. Novak N, Bieber T. The role of dendritic cell subtypes in the pathophysiology of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2005;53: 2:171-6.
43. Wollenberg A, Wagner M, Gunther S, et al. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. J Invest Dermatol 2002;119:1096-102.
44. Wollenberg A, Kraft S, Hanau D, Bieber T. Immunomorphological and ultrastructural characterization of Langerhans cells and a novel, inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) population in lesional skin of atopic eczema. J Invest Dermatol 1996;106:446-53.
45. Haagerup A, Bjerke T, Schiotz PO, et al. Atopic dermatitis: a total genome scan for susceptibility genes. Acta Derm Venereol 2004;84:346-52.
46. Novak N, Valenta R, Bohle B, et al. FcεRI engagement of Langerhans cell-like dendritic cells and inflammatory dendritic epidermal cell-like dendritic cells induces chemotactic signals and different T-cell phenotypes in vitro. J Allergy Clin Immunol 2004;113:949-57.
47. Kerschenlohr K, Decard S, Przybilla B, Wollenberg A. Atopy patch test reactions show a rapid influx of inflammatory dendritic epidermal cells in patients with extrinsic atopic dermatitis and patients with intrinsic atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2003;111:869-74

48. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GALEN. *Allergy* 2007; 62:723-8.
49. Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, et al. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy.
50. Boralevi F, Hubiche T, Léauté-Labrèze C, et al. Epicutaneous aeroallergen sensitization in atopic dermatitis infants-determining the role of epidermal barrier impairment. *Allergy* 2008; 63:205-10.
51. Savaşkan H. Atopik Dermatit.(Ed: Tüzün Y,Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransu O). 2. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1994: 257-65.
52. Verhagen J, Akdis M, Traidl-Hoffmann C, et al. Absence of T-regulatory cell expression and function in atopic der-matitis skin. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:176-83.
53. Cardona ID, Cho SH, Leung DY. Role of bacterial superantigens in atopic dermatitis: implications for future therapeutic strategies. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:273-9.
54. Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H, et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the Staphylococcus aureus-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:119-24.
55. Leung DYM. Atopic dermatitis: The skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1995; (3):302-18.
56. Lindberg M, Magnusson CGM, Zargari A, Schmidt M, Scheynius A, Cramer R, et al. Selective cloning of allergens from the skin colonizing yeast *Malassezia furfur* by phage surface display technology. *J Invest Dermatol* 1999;113:156-61.
57. Back O, Scheynius A, Johansson SG. Ketoconazole in atopic dermatitis: therapeutic response is correlated with decrease in serum IgE. *Arch Dermatol Res* 1995;287:448-51.
58. Kolmer HL, Taketomi EA, Hazen KC, Hughs E, Wilson BB, Platts-Mills TA. Effect of combined antibacterial and antifungal treatment in severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1996 Sep;98(3):702-7.

59. Ruzicka T. Atopic eczema between rationality and irrationality. *Arch Dermatol*.1998; 134 (11):1462-9.61.61.
60. Ertugrul H. Aydemir, Atopik Dermatit Etiyopatogenezi, *Türkderm* 1997; 31(3):141-46.
61. Imokawa G. Lipid abnormalities in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45 (suppl): S29–32.
62. Habif TP. Atopic dermatitis. *Clinical Dermatology*, 3rd edition, Mosby A Times Mirror Company; 1996; 100-121.
63. Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V; EPAAC Study Group. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy*. 2008 Jan;38(1):161-8. Epub 2007 Nov 19.
64. Dahl MV, Lobitz WC, Dobson RL. Atopic Dermatitis. In: Demis DJ, Dahl MV, Smith EB, Thiers BH, Crouse RG, Dobson RL, Mcguine JS (eds). *Clinical Dermatology* 14th ed. Philadelphia: Harper Row 1987;3:1-35.
65. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Atopic dermatitis. *Dermatology* 2th ed. Berlin: Springer Verlag 1996:499-509.
66. Leung DYM: Atopic dermatitis (atopic eczema). In *Nelson textbook of pediatrics*. Edited by Behrman RE, Kliegman RM, Jeson HB. Philadelphia: Saunders; 2004:774-8.
67. Hanifin JM. Basic an clinical aspects of atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1984; 52(6):386-95.
68. Mihm MCJr, Soter NA, Dvorak HF, Austen KF. The structure of normal skin and the morphology of atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1976;67:305-312.
69. Lugovic L, Lipozenocic J, Jakic-Razumovic J. Atopic dermatitis: immunophenotyping of inflammatory cells in skin lesions. *Int J Dermatol*. 2001;40:489-94.
70. Schram ME, Leeftang MM, DEN Ottolander JP, Spuls PI, Bos JD. Validation and refinement of the Millennium Criteria for atopic dermatitis. *J Dermatol* 2011 Sep;38(9):850-8.

71. Darsow U, Raap U, Ständer S. Atopic Dermatitis. In: Carstens E, Akiyama T, editors. *Itch: Mechanisms and Treatment*. Boca Raton (FL): CRC Press; 2014. Chapter 3.
72. Brown KL, Krejci-Manwaring J, Tusa MG, Camacho F, Fleischer AB Jr, Balkrishnan R, et al. Poor compliance with topical corticosteroids for atopic dermatitis despite severe disease. *Dermatol Online J* 2008;14:13.
73. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K; Japanese Society of Allergology. *Allergol Int*. 2011 Mar; 60(2):205-20.
74. Kim H. Overview of atopic dermatitis; *Asia Pac Allergy*. 2013 April; 3(2): 79–8.
75. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1980; 92: 44-47.
76. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:1088-95.
77. Eichenfield LF. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2004; 59 (S 78):86-92.
78. Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic Dermatitis. In: Middleton E, Ellis EF, Yunginger JW, Reed CE, Adkinson NF, Busse WW (Eds). *Allergy Principles & Practice*. 6th ed. St. Louis: Mosby; 2003:1561-62.
79. Leung D. Diseases management of atopic dermatitis: An updated practical parameters *Ann Allergy, Asthma & Immunology* 2004 September (93);3Supp2:S1-21
80. Bardana, E.J. Immunoglobulin E (IgE) and non-IgE-mediated reactions in the pathogenesis of atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). *Allergy* 2004;59(S 78):S 25-29.
81. Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon H, et al. Epidemiology, clinical features, and immunology of the intrinsic (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis) *Allergy* 2001;56(9):841-849.
82. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD Index (consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis). *Dermatology* 1993; 186: 23-31.

83. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taïeb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: Consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1997;195(1):10-9.
84. De Bruin Weller MS, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Evaluation of the child with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2012 Mar;42(3):352-62.
85. Wolkerstorfer A, de Waard van der Spek FB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Oranje AP. Scoring the severity of atopic dermatitis: three item severity score as a rough system for daily practice and as a pre-screening tool for studies. *Acta Derm Venereol*. 1999 Sep;79(5):356-9.
86. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol* 2007; 157: 645-8.
87. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001;15: 2579-85.
88. Bikle DD. Vitamin D regulated keratinocyte differentiation. *J Cell Biochem* 2004;92: 436-444.
89. Bals R. Epithelial antimicrobial peptides in host defense against infection. *Respir Res* 2000;1: 141-150.
90. Hata TR, Kotol P, Jackson M et al. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:829-831.
91. Hewison M. PhD. In. Vitamin D and the Immune System: New Perspectives on an Old Theme *Rheum Dis Clin N Am* 38 (2012) 125–139.
92. Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Serio B. In Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews* 2007; 7: 59–64.
93. Adorini L, Pena G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4: 404-412.

94. Yim S, Dhawan P, Ragunath C, Christakos S, Diamond G. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Cyst Fibros* 2007; 6: 403-410.
95. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res* 2009; 65: 106-113.
96. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004;173(5):2909-12.
97. Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol* 2007; 15;179(4):2060-3.
98. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-400.
99. Hochberg Z. Rickets-past and present. In: Hochberg Z (ed). *Vitamin D and Rickets Vol 6 Switzerland: S Karger AG* 2003: 1-13.
100. Hanifin JM, Tofte SJ. Update on therapy of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999 Sep;104(3 Pt 2):S123-5.
101. H. Degreef, R. Cerio et al. Mechanisms in allergic skin disorders, Therapy of atopic dermatitis. *J. Acad Dermatol Venereol* 8 (Suppl.1) 1997; 2-10.
102. Abeck D, Andersson T, Grosshans E, Jablonska S, Kragballe K, Vahlquist A. Topical application of a platelet-activating factor (PAF) antagonist in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1997 Nov;77(6):449-51.
103. Van der Heijden FL, van Neerven RJ, Kapsenberg ML. Relationship between facilitated allergen presentation and the presence of allergen-specific IgE in serum of atopic patients. *Clin Exp Immunol* 1995 Feb;99(2):289-93.
104. Bos JD, Wierenga EA, Sillevius Smitt JH, van der Heijden FL, Kapsenberg ML. Immune dysregulation in atopic eczema. *Arch Dermatol*. 1992 Nov;128(11):1509-12.
105. Molckhou P, Dupont C. Ketotifen in prevention and therapy of food allergy. *Ann Allergy* 1987 Nov;59(5 Pt 2):187-93.

- 106.Granlund H, Erkkö P, Reitamo S. Long-term follow-up of eczema patients treated with cyclosporine. *Acta Derm Venereol* 1998 Jan;78(1):40-3.
- 107.Ahmed I, Berth-Jones J. Cyclosporin in childhood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997;9:S1-138.
- 108.BuBmann C, Bieber T, Novak. Systemic therapeutic options for severe atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009 Mar;7(3):205-19.
- 109.Buka RL, Resh B, Roberts, Cunningham BB, Friedlander S. Etanercept is minimally effective in 2 children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Aug;53(2):358-9.
- 110.Belloni B, Andres C, Ollert M, Ring J, Mempel M. Novel immunological approaches in the treatment of atopic eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008 Oct;8(5):423-7.
- 111.Friedmann PS, Palmer R, Tan E, Ogboli M, Barclay G, Hotchkiss K. A double-blind, placebo-controlled trial of montelukast in adult atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 2007 Oct; 37(10):1536-40.
- 112.Yoon S, Lee J, Lee S.The therapeutic effect of evening primrose oil in atopic dermatitis patients with dry scaly skin lesions is associated with the normalization of serum gamma interferon levels. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2002 Jan-Feb;15(1):20-5.
- 113.Gehring W, Bopp R, Rippke F, Gloor M. Effect of topically applied evening primrose oil on epidermal barrier function in atopic dermatitis as a function of vehicle. *Arzneimittelforschung*. 1999 Jul;49 (7):635-42.
- 114.Jolles S, Hughes J. Use of IGIV in the treatment of atopic dermatitis, urticaria, scleromyxedema, pyoderma gangrenosum, psoriasis, and pretibial myxedema. *Int Immunopharmacol*. 2006 Apr;6(4):579-91.
- 115.Önder M. Atopik dermatitte tanı ve tedavi yaklaşımları. *Türkiye Klinikler Dermatolojik Alerji Özel sayısı* 2005 13-18.
- 116.Pacor ML, Biasi D, Maleknia T. The efficacy of long-term specific immunotherapy for *Dermatophagoides pteronyssinus* in patients with atopic dermatitis. *Recenti Prog Med*. 1994 May;85(5):273-7.

117. Taşkapan O, Şener O, Ozangüç N. Çayır poleni alerjisi olan hastalarda, tek alerjen immünoterapisinin erken deri testi yanıtı, semptom skorları ve total IgE üzerine etkileri. *Türkderm* 1998;32: 164-170.
118. Silny W, Czarnecka-Operacz M, Silny P. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of children and youngsters suffering from atopic dermatitis. Part III. Serum concentrations of selected immunologic parameters. *Wiad Lek.* 2005;58(5-6):287-94.
119. Endo K, Fukuzumi T, Adachi J, Kojima M, Aoki T, Yoshida M. Effect of vacuum cleaning of room floors and bed clothes of patients on house dust mites counts and clinical scores of atopic dermatitis. A double blind control trial. *Arerugi* 1997 Oct;46(10):1013-24.
120. Hata TR, Kotol P, Jackson M, et al. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(4):829–31.
121. Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RI, Camargo CA, Jr. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br J Dermatol.* 2008;159(1):245–7.
122. Thacher TD, Clarke BL, Vitamin D Insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011; 86:50-60.
123. *Biyokimya Lippincottos Illustrated Reviews* 3. baskı, 2007: 384-387.
124. Holick MF. Vitamin D Deficiency Medical Progress. *New Eng J Med.* Boston: Jul 19, 2007 Vol. 357, Iss. 3; pg. 266.
125. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289:8-28.
126. Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005;34:367-72.
127. Özkan B, Yıldırım ZK. Rickets. *Güncel Çocuk Sağlığı* 2008;1:158-170.
128. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet.* 2003 Oct 25; 362 (9393):1389–400.
129. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11–12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report. [www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/nutrition/pdf/Vitamin D Expert Panel Meeting](http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/nutrition/pdf/Vitamin%20D%20Expert%20Panel%20Meeting)

- 130.Ostapchuk M, Roberts D, Haddy R. Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children. *Am Fam Physician* 2004;70:899-908.
- 131.Hodge D, Chetcuti PAJ. RSV: management of the acute episode. *Paed Respir Rev* 2002;1:215-20.
- 132.Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116:2062-72.
- 133.Hypponen E, Laara E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birthcohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3.
- 134.Hatun Ş, Bereket B, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 224-41.
- 135.Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ (eds); *Disorders of bone and mineral metabolism*, 2th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002:157-74.
- 136.Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 664-73.
137. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 2004;338:143-56.
- 138.Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. *Epidemiol Rev* 2000;22(2):203-17.
- 139.Issa LL, Leong GM, Eisman JA. Molecular mechanism of vitamin D receptor action. *Inflamm Res* 1998; 47: 451-75.
- 140.Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- 141.Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006 ;81: 353-73.
- 142.Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 662-87.
- 143.Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311(5768):1770-3.

144. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 451-9.
145. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006;96:252-61.
146. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1466-74.
147. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, et al. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:195- 9.
148. VanAmerongen BM, Dijkstra CD, Lips P, Polman CH. Multiple sclerosis and vitamin D: an update. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1095-109.
149. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birthcohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3.
150. McGrath J, Selten JP, Chant D. Longterm trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration data from Australia and the Netherlands. *Schizophr Res* 2002;54:199-212.
151. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29:21-30.
152. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85:788-95.
153. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol.* 2005;289(1):1-7
154. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Vitamin D, respiratory infections, and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:81-87.
155. Schaubert J, Gallo RL. The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response? *Exp Dermatol* 2008;17(8):633-639.
156. Chiu YE, Havens PL, Siegel DH, Ali O, Wang T, Holland KE, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity. *J Am Acad Dermatol* 2013 Jul;69(1):40-6.

157. Amestejani M, Salehi BS, Vasigh M, Sobhkhiz A, et al. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *J Drugs Dermatol* 2012 Mar;11(3):327-30
158. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol* 2011 May;164(5):1078-82
159. Samochocki Z, Bogaczewicz J, Jeziorkowska R, Sysa-Jędrzejowska A, Glińska O, Karczmarewicz E, et al. Vitamin D effects in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Aug;69(2):238-44.
160. Gu H, You LP, Liu YS. Survey on the prevalence of childhood atopic dermatitis in ten cities of China. *Chin J Dermatol* 2004;37:29-31.
161. Böhme M, Svensson A, Kull I, Nordvall SL, Wahlgren CF. Clinical features of atopic dermatitis at two years of age: a prospective, population-based case-control study. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 193-7.
162. Aktaş B, Canitez Y. The diagnosis age of atopic dermatitis. *Turk Arch Ped* 2011;46:308-12.
163. Lee SA, Hong S. Correlation between serum vitamin d level and the severity of atopic dermatitis associated with food sensitization. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013 Jul;5(4):207-10.)
164. Rottem M, Darawsha J, Zarfin J. Atopic dermatitis in infants and children in Israel: clinical presentation, allergies and outcome. *Isr Med Assoc J*. 2004 Apr;6(4):209-12.
165. Yuksel H, Can D, Reisli I, et al. Characteristics and prognosis of childhood atopic dermatitis: a multicenter study in Turkey. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152: 362-7.
166. İlhan F, Akbulut H. Atopik Dermatitli Hastalarda Total IgE Değerleri. *Fırat Med Journal* 2005;(10)1:10-11.
167. Kabashima-Kubo R, Nakamura M, Sakabe J, Sugita K, Hino R, Mori T, et al. A group of atopic dermatitis without IgE elevation or barrier impairment shows a high Th1 frequency: possible immunological state of the intrinsic type. *J Dermatol Sci* 2012 Jul;67(1):37-43.

- 168.Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Gittler J, Shemer A, Cardinale I, de Guzman Strong C, et al. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013 Aug;132(2):361-70.
- 169.Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.*2010 Apr; 58(1):1-7.
170. Akan A, Azkur D, Ginis T, Toyran M, Kaya A, Vezir E, Ozcan C, Ginis Z, Kocabas CN. Vitamin D level in children is correlated with severity of atopic dermatitis but only in patients with allergic sensitizations. *Pediatr Dermatol.* 2013 May-Jun;30(3):359-63.
- 171.Samoylikov P, Gervazieva V, Kozhevnikov S. Association between autoimmune reactions and severity of atopic dermatitis in children with herpes virus infection. *World Allergy Organ J.* 2013 Apr 29;6(1):8.
- 172.Tang TS, Bieber T, Williams HC. Does "autoreactivity" play a role in atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol.* 2012 May;129(5):1209-1215.
- 173.Wang SS, Hon KL, Kong AP, Pong HN, Wong GW, Leung TF. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014 Feb;25(1):30-5.
- 174.Saeki H, Iizuka H, Mori Y, et al. Prevalance of atopic dermatitis in Japanese elementary schoolchildren. *Br J Dermatol* 2005; 152: 110-4.
- 175.Maden MU, Beyazıt EÖ, Özarmağan G. Atopik dermatitte ev tozu akarı antijenleri ile atopi yama testi, prick test ve spesifik IgE sonuçları. *TÜRKDERM* 1998: 158-163.
- 176.Şentürk E, Mevlitoğlu İ. Çocukluk çağı atopik dermatitinde total IgE, Eozinofil, prick veyama testi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Selçuk Üniversitesi Tıp Dergisi* 2004; 20: 104- 108.
- 177.Baykan A, Balevi A, Balevi Ş. Atopik Dermatitli Hastalarda Deri Prick Test ve Spesifik IgE Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Selçuk Tıp Derg* 2012;28(2):87-9.
- 178.Flohr C, Johansson SG. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Jul;114(1):150-8.

- 179.Cheng HM, Kim S. Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population. *J Allergy Clin Immunol* 2013 Dec 30. pii: S0091-6749(13)01768
- 180.Murat-Susic S, Lipozencic J. Serum eosinophil cationic protein in children with atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2006 Oct;45(10):1156-60.
- 181.Wu KG, Li TH, Chen CJ. Correlation of serum Interleukin-16, total IgE, eosinophil cationic protein and total eosinophil counts with disease activity in children with atopic dermatitis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011 Jan-Mar;24(1):15-23.
- 182.El Taieb MA, Fayed HM, Aly SS, Ibrahim AK. Assessment of serum 25-hydroxyvitamin d levels in children with atopic dermatitis: correlation with SCORAD index. *Dermatitis.* 2013 Nov-Dec;24(6):296-301.
- 183.Hata TR, Audish D, Kotol P, Coda A, Kabigting F, Miller J, et al. A randomized controlled double-blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014 Jun;28(6):781-9.
- 184.Silny P, Czarnecka-Operacz M, Silny. [Results of skin prick tests and evaluation of serum antigen specific immunoglobulin E in patients with atopic dermatitis and airborne allergy with regards to the type of sensitising allergens and seasonal course of the disease] *Pol Merkur Lekarski.* 2005 Apr;18(106):393-9.
- 185.Ayvaz A, Baki A, Gedik Y. Doğu Karadeniz Bölgesindeki çocuklarda allerji deri testi (skin prick test) sonuçları. *T Klin Allerji-Astım* 2003,5. 80-84.
- 186.Baz K, Güvenç U, Yazıcı A, Köktürk A, İkizoğlu G, Taşdelen B. Mersin’de atopi ve deri hastalıkları. *T Klin J Dermatol* 2007, 17: 105-111.
- 187.Öğretmen Z, Güven F, Aydın O, Bozdağ K,Bilgin İ, Bıçakçı C,Yılmaz G. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji kliniği prick test sonuçları. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2005, 15: 125-128.
- 188.Barnetson RS, Wright AL, Benton EC. IgE- mediated allergy in adults with severe atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 1989; 19:321-325
- 189.Samochocki Z, Owczarek W, Rujna P, Raczka A. Hypersensitivity to aeroallergens in adult patients with atopic dermatitis develops due to the different immunological mechanisms. *Eur J Dermatol.* 2007 Nov-Dec;17(6):520-4. Epub 2007 Oct 19.

190. Tunalı Ş, Acar A, Sarıcaoğlu H. Atopik dermatitli hastalarda deri testleri ve spesifik Ig E sonuçları. (Ed: Güneş AT, Avcı O, Özkan Ş, Fetil E) 15. Ulusal Dermatoloji Kongresi ve 3. Uluslararası Türkod Kurultayı Bildirisinden 1994:206-12.
191. Moghtaderi M, Farjadian S. Specific IgE to common food allergens in children with atopic dermatitis. *Iran J Immunol*. 2012 Mar;9(1):32-8.
192. Kutlu A, Karabacak E. Relationship between skin prick and atopic patch test reactivity to aeroallergens and disease severity in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr.)* 2013 Nov-Dec;41(6):369-73.
193. Rance F, Boguniewicz M, Lau S. New visions for atopic eczema: an IPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:17-25.
194. Kristin K, Donald L, Candace S. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nature Reviews Cancer* 7, September 2007, 684-700.
195. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collet-Solberg PF and Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398-417.
196. Dreborg S, Holgersson M, Nilsson G, Zetterstrom O. Dose response relationship of allergen, histamine and histamine releasers in skin prick test and precision of the skin prick test method. *Allergy* 1987;42:117-25.
197. Bousquet J, Heinzerling L; Global Allergy and Asthma European Network; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67:18-24.
198. Wedi B, Raap U, Lewrick H, Kapp A. Delayed eosinophil programmed cell death in vitro: a common feature of inhalant allergy and extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:536-43.
199. Novak N, Kruse S, Kraft S, Geiger E, Kluken H, Fimmers R, et al. Dichotomic nature of atopic dermatitis reflected by combined analysis of monocyte immunophenotyping and single nucleotide polymorphisms of the interleukin-4/interleukin-13 receptor gene: the dichotomy of extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2002;119:870-5.

200. Yuksel H, Can D, Reisli I, Uzuner N, Orhan F, Cevit F et al. Characteristics and prognosis of childhood atopic dermatitis: a multicenter study in Turkey. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152(4):362-7.
201. Civelek E, Sahiner UM, Yüksel H, Boz AB, Orhan F, Uner A, Cakir B, Sekerel BE. 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(4):270-7.

8. ÖZGEÇMİŞ

ÖZGEÇMİŞ- Tez Danışmanı

Adı-Soyadı : Zeynep Ülker Tamay

İş adresi : İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
AD, Çocuk Alerji ve Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
İstanbul, Türkiye

Ev adresi : Latilokum Sok. Güneş Apt. No: 7/19 Mecidiyeköy 80300 İstanbul

Telefon (iş) : 00 90 212 414 20 00-32349

(ev) : 00 90 212 274 53 83

Fax : 00 90 212 631 93 01

Elektronik posta adresi : eztamay@yahoo.com

Diploma no : 1990 / 23408

Doğum tarihi :26 Ocak, 1966

Doğum yeri :İstanbul

Medeni hali :Evli

Yabancı dil : İngilizce

1976-1983 Kadıköy Anadolu Lisesi

1983-1989 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi -Pratisyen doktor

Ağustos-Eylül 1988 Charring Cross Hastanesi, Dahiliye Anabilim Dalı,
Gastroenteroloji, Londra, İngiltere -Intern doktor

Kasım-Mart 1989 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı -Asistan doktor

1990-1995 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı -Asistan doktor

1996-1997 Acıbadem Polikliniği -Genel pediatri uzmanı

- 1997- İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Allerji ve Akciğer Hastalıkları -Uzman doktor
- 1999-2002 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Allerjisi Yan Dalı -Uzman doktor
- Aralık 2007 Doçentlik ünvanı
- 21-31 Mart 1994 Anne Sütü ile Beslenmede Danışmanlık Eğiticiği Kursu
(TC Sağlık Bakanlığı, UNICEF ve İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü), İstanbul
- 20-24 Ağustos 1999 EAACI Yaz Okulu'99, Bialystok, Polonya
- 11-12 Kasım 1999 2. Pediatrik Bronkoskopi Kursu (National Heart & Lung Institute)
Londra, İngiltere
- 06-11 Mayıs 2000 EAACI Yaz Okulu (Advanced Educational Program on Immunology of Asthma) , Ferrara, İtalya

Üyesi Olduğu Kurumlar:

İstanbul Tabip Odası

Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları Derneği

EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology)

Uzmanlık Tezi:

Renal Tüberkülozlu Olgularda İdrarda PCR ile Mycobacterium Tuberculosis Aranması. Yürütücü: Prof Dr Aydan Şirin. İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, 1996, İstanbul

Allerji Yan Dal Uzmanlık Tezi

Hışıltılı Çocuklarda serum İmmünglobulin G ve IgA alt sınıflarının değerlendirilmesi, Yürütücü: Prof Dr Ülker Öneş, 2002, İstanbul

Katılmış olduğu uluslararası araştırma projeleri:

Efficacy and safety of budesonide/formoterol (Symbicort) Turbuhaler as single therapy in patients with mild-moderate asthma. Comparison with Symbicort Turbuhaler and Pulmicort Turbuhaler as maintenance therapy, both complemented with Bricanyl Turbuhaler (STAY-SD-039-0673) (Yardımcı yürütücü)

Hafif ya da orta şiddette atopik dermatitli hastalarda elidel (pimekrolimus) krem %1'in uzun süreli tedavide etkinlik ve güvenliğini değerlendiren açık, çok merkezli çalışma (CASM981CTR01) (Yardımcı yürütücü)

Hafif ve orta şiddetli atopik dermatitin bebeklerde (3-<12 aylık) tedavisinde Elidel (pimekrolimus ASM981) %1'lik kremin kısa ve uzun dönem güvenliğini gösteren, 5 yıllık, çok merkezli, açık, paralel-grup, randomize çalışma (CASM981C2306) (Yardımcı yürütücü)

İstanbul ilinin alerjik Polen Takvimi, TÜBİTAK, 2002-(Yardımcı yürütücü)

Yoğun bakımda yatan ve mekanik ventilatöre bağlanan hastalarda lateks alerjisi sıklığı, İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu, 2002-2004 (Yardımcı yürütücü)

Efficacy and safety of budesonide/formoterol (Symbicort) Turbuhaler as single therapy in patients with mild-moderate asthma. Comparison with Symbicort Turbuhaler and Pulmicort Turbuhaler as maintenance therapy, both complemented with Bricanyl Turbuhaler (STAY) (tamamlandı)

Hafif ya da orta şiddette atopik dermatitli hastalarda elidel (pimekrolimus) krem %1'in uzun süreli tedavide etkinlik ve güvenliğini değerlendiren açık, çok merkezli çalışma (CASM981CTR01)

Bilimsel Yayınlar:

Son 5 yılda uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

1. Akcay A, **Tamay Z**, Ergin A, Guler N. Prevalence and risk factors of atopic eczema in Turkish adolescents. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(1):1-7
2. Akcay A, **Tamay Z**, Ones U, Guler N. What do child daycare center teachers know about atopic dermatitis? *Pediatr Dermatol*. 2014;31(1):54-8.
3. **Tamay Z**, Akçay A, Ergin A, Guler N. Prevalence of allergic rhinitis and risk factors in 6- to 7-year-old children in Istanbul, Turkey. *Turkish J Pediatr* 2014;56:31-40
4. **Tamay Z**, Akcay A, Ergin A, Guler N. Effects of dietary habits and risk factors on allergic rhinitis prevalence among Turkish adolescents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77(9):1416-23.
5. Güngör O, **Tamay Z**, Güler N, Erturan Z. Frequency of fungi in respiratory samples from Turkish cystic fibrosis patients. *Mycoses* 2013;56(2):123-9
6. Akcay A, **Tamay Z**, Hocaoglu AB, Ergin A, Guler N. Risk factors affecting asthma prevalence in adolescents living in Istanbul, Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013 Aug 19. doi:pii: S0301-0546(13)00196-1. 10.1016/j.aller.2013.05.005. [Epub ahead of print]
7. Ergöz N, Seymen F, Gencay K, **Tamay Z**, Deeley K, Vinski S, Vieira AR. Genetic variation in Ameloblastin is associated with caries in asthmatic children. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2013 Nov 8. [Epub ahead of print]
8. Aydın BK, Baş F, **Tamay Z**, Kılıç G, Süleyman A, Bundak R, Saka N, Ozkaya E, Güler N, Darendeliler F. Netherton Syndrome Associated with Growth Hormone Deficiency. *Pediatr Dermatol* 2014 Jan;31(1):90-4.
9. Kılıç A, Ünüvar E, Sütçü M, Süleyman A, **Tamay Z**, Yıldız İ, Oğuz F, Sıdal M, Güler N. Acute obstructive respiratory tract diseases in a pediatric emergency unit. *Pediatr Emergency Care* 2012;28:1321-7
10. Süleyman A, Gökçay G, Badur S, Aykın S, Kılıç G, **Tamay Z**, Unuvar E, Güler N. [Evaluation of serological status of children following hepatitis B vaccination during infancy] *Mikrobiyol Bul* 2012;46(1):47-56

11. Ekici B, Ergül Y, Tatlı B, Bilir F, Binboğa F, Süleyman A, **Tamay Z**, Çalışkan M, Güler N. Being ambulatory does not secure respiratory functions of Duchenne patients. *Ann Indian Acad Neurol* 2011 14(3):182-4
12. Hergüner S, Kılıç G, Karakoç S, **Tamay Z**, Tüzün U, Güler N. Levels of depression, anxiety and behavioural problems and frequency of psychiatric disorders in children with chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 2011;164, 1342-7
13. Kilic G, Guler N, Suleyman A, **Tamay Z**. Chronic urticaria and autoimmunity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:837-842
14. Unuvar E, **Tamay Z**, Yildiz I, Toprak S, Kilic A, Aydın S, Kilic G, Guler N, Oguz F, Sidal M. Effectiveness of erdosteine, a second generation mucolytic agent, in children with acute rhinosinusitis: a randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical study. *Acta Paediatr* 2010; 99(4):585-9
15. Celenk S, Bicakci A, **Tamay Z**, Guler N, Altunoglu MK, Canitez Y, Malyer H, Sapan N, Ones U. Airborne pollen in European and Asian parts of Istanbul. *Environ Monit Assess.* 2010;164(1-4):391-402

ÖZGEÇMİŞ- Tezi Hazırlayan

Adı Soyadı: Muhammet BULUT

İş Adresi: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 34390, Çapa, İstanbul

Ev Adresi : Seyyid Ömer Mahallesi Hüseyin Kazım Sokak No:8/4 fatih

Kocamustafapaşa FATİH/İSTANBUL

Telefon : İş: (212) 414 20 00

Cep: (0530) 697 28 88

Elektronik Posta Adresi : mbulut_23@yahoo.com

Doğum Tarihi : 1 Şubat 1984

Doğum Tarihi : Maden/ELAZIĞ

Yabancı Dil : İngilizce

1 Aziz Gül İlköğretim Okulu, 1989-1994

2 Elazığ Anadolu Lisesi 1994-2001

3 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İngilizce Bölümü, 2001-2008

4 Diyarbakır Ergani 3.Nolu Sağlık Ocağı, 2008 Kasım -2009 Eylül

5 Bakırköy Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Tıp 2009 Eylül-Aralık

6 İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları 2009 Aralık-

KURSLAR

1. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme Ve Metabolizma Bilim Dalı, “Metabolik Aciller Kursu”, 06 Kasım 2010, İstanbul .

2. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, “Yenidoğan Kursu”, 04 Aralık 2010, İstanbul.

3. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kardiyoloji Bilim Dalı, “Elektrokardiyografi Kursu, 08 Ocak 2011, İstanbul.
- 4.T.C. Sağlık Bakanlığı, Neonatal Resusitasyon Programı Uygulayıcı Sertifikası, 5-7 Aralık 2011, İstanbul.
5. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı “ Çapa Çocuk Eğitim Günleri” “ Pediyatrik Zehirlenmeler Kursu”, 2 Ocak 2011, İstanbul.
6. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı “ İşimizde Kalite İçin Etkili İletişim Kursu” 2011,İstanbul.
7. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı “ Çapa Çocuk Eğitim Günleri” “Pediyatrik Nöroloji Kursu”, 13 Şubat 2011, İstanbul.
8. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı “ Çapa Çocuk Eğitim Günleri” “Genel Pediatri Pratiğinde Sık Görülen Sorunlara Akılcıl Yaklaşım Kursu” 3 Haziran 2012, İstanbul.
9. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı “ Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu” Şubat 2014,İstanbul.
9. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı “ Çapa Çocuk Eğitim Günleri” “Sosyal Pediatri Kursu”,10 Mart 2014,İstanbul.
10. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı “ Çapa Hafta Sonu Eğitim Kursları” “Çocuk Cerrahisi Kursu”, 22 Mart 2014,İstanbul.
11. 36. Pediatri Günleri ve 14. Pediatri Hemşireliği Günleri, “Yenidoğanda Uygulamalı Temel Mekanik Ventilasyon Kursu”,8 Nisan 2014,İstanbul.

KONGRELER

- 1)32.Pediatri Günleri Ve 11. Pediatri Hemşireliği Günleri, 27-30 Nisan 2010,Sheraton Hotel, İstanbul
- 2)33.Pediatri Günleri Ve 12. Pediatri Hemşireliği Günleri, 28-31 Mart 2012,Ceylan Intercontinental Hotel, İstanbul
- 3)34.Pediatri Günleri Ve 13. Pediatri Hemşireliği Günleri, 3-6 Nisan 2012,Ceylan Intercontinental Hotel, İstanbul

- 4) 35. Pediatri Günleri ve 14. Pediatri Hemşireliği Günleri,9-12 Nisan 2013, Sheraton Hotel, Istanbul
- 5) 56. Milli Pediatri Kongresi,28 Kasım-2 Aralık 2012, Acapulco Hotel, KKTC,
- 6) 36. Pediatri Günleri ve 14. Pediatri Hemşireliği Günleri, 8-11 Nisan 2014, Point Barbaros Hotel,Istanbul .

POSTER SUNUMU

- 1) **Muhammet Bulut**, Barış Ekici, Tuğçe Aksu Uzunhan, Mine Çalışkan, Nur Aydınli .''Multipl Skleroz'da Beyin Sapı Tutulumu'': Olgu Sunumu; 34. Pediatri Günleri Ve 13. Pediatri Hemşireliği Günleri 2011 P-50
- 2) Deniz Özçeker, Zeynep Tamay, **Muhammet Bulut**, Nermin Güler.'''Hereditör Anjioödem ve karın ağrısı Birlikteliği'' XX Ulusal Allerji ve Klinik İmmunoloji Kongresi.
- 3) **Muhammet Bulut**, Zeynep Tamay, Esin Karakılıç, Didem Soydemir, Metin Uysalol, Hülya Kayserili,Nermin Güler.'''Çocukluk Çağında Nadir Rastlanılan İki Hereditör Anjioödem Olgusu'' . 56. Milli Pediatri Kongresi,2013
- 4) **Muhammet Bulut**, M.Serdar Cantez,Vildan Ertekin,Özlem Durmaz.'''Travma sonrası Faktör V Mutasyonu Zemininde Gelişen Budd Chiari Sendromu'' . 56. Milli Pediatri Kongresi,2013.
- 5) Kemal Nişli, Aygün Dindar, **Muhammet Bulut**, Ümrah Aydoğan, Rukiye Eker Öeroğlu, Türkan Ertuğrul Familial hiperkolesterolemide LDL Aferezinin yeri ve Prognoz Üzerine Etkisi: Klinik Deneyimlerimiz. 12. Ulusal Pediatrik Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahi Kongresi / 1-5 Mayıs 2013, Fethiye (**SÖZLÜ SUNUM**).
- 6) Ayper Somer, Murat Sütçü, **Muhammet Bulut**, Merih Oray, Nuriye İlknur Tugal Tutkun, Nuran Salman, Selda Hançerli Törün, Ali Ağaçfidan. CYTOMEGALOVIRUS RETINITIS IN IMMUNOSUPPRESSED PATIENTS. WESPID 2013,Cape Town ,SOUTH AFRICA
- 7) Sema Anak, Ayper Somer, Murat Sütçü, Ezgi Uysalol, **Muhammet Bulut**, Selda Hancerli Torun, Nuran Salman, Ayşegül Ünüvar, Zeynep Karakaş. POSACONAZOLE SALVAGE THERAPY IN CHILDREN: EVALUATION OF FOUR CASES. WESPID 2013,Cape Town ,SOUTH AFRICA
- 8) A.UNUVAR, I. YILDIZ, **M. BULUT**, O. DEVECİOĞLU. A survey for assesment of hemophilia education and knowledge level among the residents and fellows of a univeraity

hospital. 6th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders, 6-8 February 2013, Warsaw, Poland.

SOSYAL AKTİVİTELER

1. 27 th WORLD MEDICAL AND HEALTH GAMES 1-8 JULY Toscana, ITALYA
(Futbolcu-katılımcı)
2. 31st WORLD MEDICAL AND HEALTH GAMES 3-10 JULY 2010 Porec,
HIRVATİSTAN **(Futbolcu-katılımcı)**
3. 32 th WORLD MEDICAL AND HEALTH GAMES 2-9 JULY Las Palmas de Gran
Canaria, İSPANYA **(Futbolcu-katılımcı)**
4. 33 rd WORLD MEDICAL AND HEALTH GAMES Antalya, TÜRKİYE **(Futbolcu-
katılımcı)**
5. 34 th WORLD MEDICAL AND HEALTH GAMES Zagreb, HIRVATİSTAN
(Futbolcu, Katılımcı)
6. 35 th WORLD MEDICAL AND HEALTH GAMES Wels, AVUSTURYA
(Futbolcu, Katılımcı)

9. EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1712

Tarih : 11.12.2012

Konu : Doç.Dr.Zeynep Ülker TAMAY

Sayın Doç.Dr.Zeynep Ülker TAMAY
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi :Çocuk Sağlığı Anabilim Dalının 27/11/2012 gün ve 4148 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr.Muhammet BULUT'un yürüteceği 2012/1695-1274 dosya numaralı "Çocukluk çağı atopik dermatitinin serum D vitamini düzeyi ile ilişkisinin değerlendirilmesi" başlıklı tez çalışması kurulumuzun 30.11.2012 tarihli 19 sayılı toplantısında etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

A3-
Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak

EK-2. ATOPIK DERMATİT ŞİDDETİ DEĞERLENDİRME FORMU

SCORAD AVRUPA ATOPIK DERMATİT ÖZEL GÖREV GRUBU		KURUM HEKİM 	
Soyadı 	Adı 	Kullanılan Topikal Steroid: Adı (Ticari adı) Miktar/Ay: (G) Alevlenme sayısı/Ay:	
Doğum tarihi 	GG/AA/YY 	Ziyaret tarihi 	

45 (8.5)

45 18 9 9 1

45 (8.5)

45 18 9 9 6 6

Parantez içindeki rakamlar iki yaşın altındaki çocuklar içindir.

A: BOYÜT Lütfen tutulan alanı işaretleyin 	
B: ŞİDDET	C: SUBJEKTİF SEMPTOMLAR KAŞINTI + UYKUSUZLUK

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>KRİTERLER</th> <th>ŞİDDET</th> </tr> <tr><td>Eritem</td><td></td></tr> <tr><td>Ödem/Papülsasyon</td><td></td></tr> <tr><td>Sızıntı/Kabuklanma</td><td></td></tr> <tr><td>Deride soyulma</td><td></td></tr> <tr><td>Likenifikasyon</td><td></td></tr> <tr><td>Kuruluk*</td><td></td></tr> </table>	KRİTERLER	ŞİDDET	Eritem		Ödem/Papülsasyon		Sızıntı/Kabuklanma		Deride soyulma		Likenifikasyon		Kuruluk*		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>HESAPLAMA DEĞERLERİ</th> </tr> <tr> <td> ŞİDDET MADDELERİ (karşılık gelen alanın ortalaması) 0= yok 1= hafif 2= orta 3= şiddetli </td> </tr> <tr> <td>*Kuruluk, tutulmayan alanlarda değerlendirilir</td> </tr> </table>	HESAPLAMA DEĞERLERİ	ŞİDDET MADDELERİ (karşılık gelen alanın ortalaması) 0= yok 1= hafif 2= orta 3= şiddetli	*Kuruluk, tutulmayan alanlarda değerlendirilir	SCORAD $A/5+7B/2+C$
KRİTERLER	ŞİDDET																		
Eritem																			
Ödem/Papülsasyon																			
Sızıntı/Kabuklanma																			
Deride soyulma																			
Likenifikasyon																			
Kuruluk*																			
HESAPLAMA DEĞERLERİ																			
ŞİDDET MADDELERİ (karşılık gelen alanın ortalaması) 0= yok 1= hafif 2= orta 3= şiddetli																			
*Kuruluk, tutulmayan alanlarda değerlendirilir																			

Görsel analog skala (son üç gün veya gecenin ortalaması)	KAŞINTI (0to 10)	UYKUSUZLUK (0to 10)
---	---	--

TEDAVİ
AÇIKLAMALAR

EK-3. GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

“ÇOCUKLUK ÇAĞI ATOPİK DERMATİTİNİN ŞİDDETİNİN SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ”

ÇALIŞMANIN BİLGİLENDİRME VE GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Hasta Adı Soyadı:

Doğum tarihi:

Adres:

Telefon:

Tarih:

Ailenin ilişki kuracağı kişi : Dr. Muhammet Bulut

İş tel: 0212 414 20 00 / 33451

Fax : 0212 414 21 96

Sayın Anne/Baba

Size İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülmekte olan bir araştırma hakkında bilgi vermek istiyoruz.

Atopik dermatit (AD) kaşıntılı, kuruluk ve egzema süreçleri ile karakterize inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Etyopatogenezi oldukça karmaşıktır ve tamamıyla aydınlatılmış değildir. Ortaya çıkan klinik tablodan genetik yatkınlık sonucunda meydana gelen bozulmuş cilt bariyeri, doğal bağışıklık yanıtındaki bozukluklar, allerjenler ve Stafilokokus aureus gibi mikrobiyal antijenlere verilen artmış yanıt sorumlu tutulmaktadır (1).AD süt çocukluğu çağında sıklıkla görülmekteyken hastalığın doğal öyküsü nedeniyle yaşla birlikte sıklığında ve şiddetinde azalma meydana gelmektedir. Tüm çocukluk çağındaki atopik dermatit prevalansı %5-20 Arasında iken bu olguların %50'si bir yaştan altında tanı almaktadır (2). Bu yaş grubunda ortaya çıkan tablodan özellikle gıda kaynaklı allerjenler (yumurta, inek sütü, fıstık vs.) %40 oranında sorumlu tutulmaktadır. Bu oran yaş ilerledikçe daha da azalmaktadır (3,4).

Bir ön hormon olan D vitaminin deride sentezlenen (vitamin D3) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere iki kaynağı vardır. Vitamin D2 ve D3 ün her ikisi de büyük ölçüde aynı yolla metabolize olduklarından dolayı ortak bir isimle, D vitamini olarak adlandırılırlar. Normal koşullar altında insan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentez edilir. Sonrasında karaciğer ve böbrek gibi organlarda diğer aktif formlarına dönüşmektedir. D vitamini özellikle kalsiyum ve kemik homeostazında rolü çok iyi bilinen bir vitamindir. Ancak vücutta birçok dokuda D vitamini reseptörünün saptanması ve bu konuda son yıllardaki çalışmalar D vitamininin hücre çoğalması, farklılaşması, ölümü v.b birçok fonksiyonu olduğunu ortaya çıkarmıştır. (4) D vitamini yardımıyla vücutta katelisin, defensin ve birçok antimikrobiyal proteinler sentezlenmektedir. Atopik dermatit tablosunda katelisin proteininin düşük olmasının rolü büyüktür. Bu yüzden atopik dermatit tablosu olanlarda D vitamini yoluyla katelisin üretiminin artışı tablonun iyileşmesinde belirgin düzelme sağlamaktadır (10). D vitamin düzeyi ile atopik dermatit tablosu arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla son yıllarda birçok çalışma yapılmaya başlanmıştır. Serum D vitamin düzeyi düşük olan atopik dermatit tablosunun daha ağır olduğu gösterilmiştir. D vitamini tedavisi sonrası atopik dermatit ağırlığında belirgin düzelme olduğu gösterilmiştir (6,7,8). Yapılan çalışmalarda Ayrıca gebelik döneminde alınan d vitamini ile süt çocukluğu döneminde ortaya çıkan atopik dermatit vakaları arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (9).

Bu amaçla İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk İmmunolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinden takipli olan atopik dermatit tanısı olan çocuklarda serum D vitamini düzeyi (25(OH) D vitamin) çalışılacak. Ayrıca atopik dermatit ağırlığının belirlenmesi amaçlı anket uygulanacak. Poliklinik takipli olan atopik dermatit tanılı hastaların dosyalarından immunglobulin G, A, M, total immunglobulin E, kan eozinofil sayısı, allerji deri testi sonuçları ile birlikte atopik dermatit ağırlığı ve D vitamini düzeyi arasındaki ilişki açıklanmaya çalışılacaktır.

Sayın Dr. Muhammet Bulut tarafından İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk İmmunolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin

ihitimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Muhammet Bulut 'u 0212 414 20 00 (Dahili:33451) nolu telefon ve İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk İmmunolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı adresinde arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla atopik dermatit ile ilgili yapılacak olan klinik araştırmalara kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Anne ve /veya Baba:

Adı, Soyadı:

İmza

Tarih:

Şahit: