



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**SİNNAMALDEHİTİN 2,4-DİNİTROFLOROBENZEN İLE
OLUŞTURULAN ATOPIK DERMATİT BENZERİ LEZYONLAR
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Eda USTAOĞLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2017



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİğİ

SİNNAMALDEHİTİN 2,4-DİNİTROFLOROBENZEN İLE
OLUŞTURULAN ATOPIK DERMATİT BENZERİ LEZYONLAR
ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Eda USTAOğLU

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Zafer TÜRKOğLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2017



Bu alışma Türk Dermatoloji Derneği “Uzmanlık ğrencileri Araştırma Projeleri Destek Bursu” ve Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tez ve Akademik alışmalar Danışma ve İzleme Komisyonu (TADİK) tarafından desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve engin tecrübelerinden faydalandığım, tezimin planlanma ve sürdürülmesinde büyük emeği olan eğitim sorumlumuz ve tez danışmanım Sayın Doç.Dr.Zafer Türkoğlu'na, uzmanlık eğitimime büyük destek sağlayan Doç.Dr.Filiz Topaloğlu Demir'e,

Uzmanlık eğitimimin kısa bir bölümünü birlikte geçirdiğim, bu kısa ama dolu zamanlarda kendisinden çok şey öğrendiğim Sayın Prof.Dr.Emine Derviş'e,

Kendisini tanımasaydım çok şeyin eksik kalacağı, birlikte çalışma şansına eriştiğim sevgili Uzm.Dr.L.Kadriye Koç'a,

Eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve desteklerini benden esirgemeyen başta Uzm.Dr.Şenay Ağırşöl olmak üzere, Uzm.Dr.Tuğba Doruk, Uzm.Dr.Oya Yeşim Hacımustafaoğlu Utkan, Uzm.Dr.Tuğba Akbulut, Uzm.Dr.Tuğba Atçı'ya,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım kıdemlilerim Uzm. Dr. Fatma Etkü, Uzm. Dr. Duygu Coşkun Özbakır, Uzm. Dr. Meryem Aysit, Uzm. Dr. Mehmet Alataş'a, Uzm.Dr.İlay Taşyürek'e,

Asistanlığımın en güzel günlerini birlikte geçirdiğim Uzm.Dr. Yağmur Çiçek Akkurt ve Dr.Özlem Helvacıoğlu'na,

Sevgili asistan arkadaşlarım Dr.Yavuz Tezcan, Dr.Ceyda Çaytemel, Dr.Meltem Hüdaverdi, Dr.Yunus Meydan, Dr.Nazlı Caf'a,

Benim en kıymetlim sevgili babam ve canım anneme, hekimliği bana sevdiren ablalarım ve hekimliğe henüz yeni adım atan erkek kardeşime,

Ve bu dünyadaki en büyük şansım olduğuna inandığım, hiçbir süslü cümleye sığdıramadığım sevgili eşim Dr.Melih Ustaoglu'na

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım..

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
RESİM LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ATOPIK DERMATİT	2
2.1.1. TARİHÇE	2
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ	2
2.1.3. PATOGENEZ	4
2.3.1.1. Genetik.....	4
2.3.1.2. Bozulmuş Deri Bariyeri	6
2.3.1.3. İmmünolojik Mekanizmalar.....	7
2.3.1.4. Enfeksiyöz Tetikleyiciler	9
2.3.1.5. Çevresel Etkenler	9
2.1.4. KLİNİK BULGULAR	10
2.1.4.1. İnfantil Dönem	11
2.1.4.2. Çocukluk Dönemi	11
2.1.4.3. Adölesan ve Erişkin Dönemi	12
2.1.4.4. Atopik Dermatite Eşlik Eden Karakteristik Bulgular	12
2.1.5. HİSTOPATOLOJİ	14
2.1.6. TANI	14
2.1.7. AYIRICI TANI	17
2.1.8. TEDAVİ.....	19
2.1.8.1. Topikal Tedaviler.....	19
2.1.8.2. Sistemik Tedaviler	21
2.1.8.3. Fototerapi	24

2.1.8.4. İmmünoterapi	24
2.1.8.5. Fitoterapi	24
2.1.8.6. Basamak Tedavisi	25
2.1.8.7. Güncel Tedaviler	25
2.2. SİNNAMALDEHİT	26
2.2.1. Kimyasal Özellikleri	27
2.2.2. Biyolojik Aktivitesi ve Çalışmalarda Kullanılması	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Farelerin Temini	31
3.2. Deney Grupları	31
3.3. Dermatit Oluşturulması, Kortikosteroid Uygulanması ve Sınnamaldehit Verilmesi	31
3.4. Çalışmanın Yapılması	33
4. BULGULAR	35
4.1. Kullanılan İstatistik Metodu	35
4.2. Histopatolojik Değerlendirme	35
4.3. İmmünohistokimyasal İnceleme	36
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	45
6. KAYNAKLAR	50
EKLER	64
EK 1: ETİK KURUL ONAYI	64

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Atopik dermatit tanısında Hanifin-Rajka kriterleri.....	15
Tablo 2: Atopik dermaitli infantların tanısında Hanifin, Koswick ve Seymour kriterleri.....	16
Tablo 3: İngiliz çalışma grubu kriterleri (epidemiyolojik çalışmalar için).....	16
Tablo 4: Amerikan Dermatoloji Akademisi atopik dermatit tanı kriterleri	17
Tablo 5: Atopik dermatit ayırıcı tanısı	18
Tablo 6: AD basamak tedavisi	25
Tablo 7: AD modeli oluşturulması, beslenme ve tedavi	33
Tablo 8: Grupların epitel kalınlığı ve gruplar arası P değerleri	35
Tablo 9: Grupların IL-25 değerlendirilmesi ve gruplar arası karşılaştırma	38
Tablo 10: Grupların IL-33 değerlendirilmesi ve gruplar arası karşılaştırma	40
Tablo 11: Grupların TLSP değerlendirilmesi ve gruplar arası karşılaştırma.....	41
Tablo 12: Grupların Kaspaz-3 değerlendirilmesi ve gruplar arası karşılaştırma	43

RESİM LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Resim 1: AD immünopatogenezi.....	8
Resim 2: Yaşa göre AD tutulum yerleri ve klinik özellikleri	11
Resim 3: AD’te inflamasyon ve hedefe yönelik tedaviler	26
Resim 4, 5, 6: Cinnamomum zeylanicum ağacı, kabuğu ve kabuğunun kurutulmuş hali.....	27
Resim 7: Tarçın ana bileşenlerinin yapısı	28
Resim 8: Sağda 1. grup fare ile 5. haftanın sonunda dermatit oluşturulmuş fare	32
Resim 9: Farelerin sırtından eksizyonel biyopsi alınması	34
Resim 10: Grupların epitel kalınlıklarının karşılaştırılması.....	36
Resim 11: Grupların immünohistokimyasal analizi.....	37
Resim 12: Gruplar arası IL-25 yaygınlığının değerlendirilmesi	39
Resim 13: Gruplar arası IL-25 yoğunluğunun değerlendirilmesi	39
Resim 14: Gruplar arası IL-33 yaygınlığının değerlendirilmesi	40
Resim 15: Gruplar arası IL-33 yoğunluğunun değerlendirilmesi	41
Resim 16: Gruplar arası TLSP yaygınlığının değerlendirilmesi.....	42
Resim 17: Gruplar arası TLSP yoğunluğunun değerlendirilmesi	42
Resim 18: Gruplar arası Kaspaz-3 yaygınlığının değerlendirilmesi	44
Resim 19: Gruplar arası Kaspaz-3 yoğunluğunun değerlendirilmesi	44

KISALTMALAR

AD	: Atopik dermatit
DH	: Dendritik hücre
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DNFB	: 2,4-dinitroflorobenzen
FcεRI	: Yüksek afiniteli IgE reseptör
FDA	: Food Drug Administration
FLG	: Filagrin
IgE	: İmmunglobulin E
IL	: İnterlökin
ISAAC	: Çocukluk Çağı Astım ve Alerjileri Uluslararası Araştırması
KLK7	: Serin proteaz kallikrein 7
LEKTI	: Lympho-epithelial Kazal-type-related inhibitor
NK	: Natural killer
NF-κB	: Nükleer faktör kappa hafif zincir
PDE-4	: Topikal Spesifik Fosfodiesteraz-4
SPINK5	: Serine protease inhibitor Kazal-type 5
Th1	: T helper 1
Th2	: T helper 2
TLSP	: Thymic stromal lymphopoietin
TNF-α	: Tümör nükleer faktör alfa
TK	: Topikal kortikosteroid
TKI	: Topikal kalsinörin inhibitörü
UVA-1	: Ultraviyole A-1
UVB	: Ultraviyole B

ÖZET

Giriş ve Amaç: Atopik dermatit; kronik, kaşıntılı, tedavisi zor ve uzun süren inflamatuvar bir hastalıktır. Tarçın, iyi bilinen ve yaygın kullanılan bir baharattır. Antidiyabetik, antimikrobiyal, antialerjik, antiinflamatuvar etkileri çalışmalarda gösterilmiştir. Sinnamaldehit bu etkilerden sorumlu olduğu düşünülen, tarçın içinde en yüksek oranda bulunan organik bileşiktir. Bu tez çalışmasında sinnamaldehitin atopik dermatit lezyonları üzerindeki antiinflamatuvar etkisinin araştırılması amaçlanmış ve bu amaçla farelerde 2,4-dinitroflorobenzen (DNFB) ile oluşturulan atopik dermatit (AD) modelinde sinnamaldehitin etkileri histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Etik kurulu onayı alındıktan sonra 24 adet fare, kontrol (A grubu), AD modeli (B grubu), AD modeli + kortikosteroid tedavisi (C grubu), AD modeli+sinnamaldehit tedavisi (D grubu) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. İlk 5 haftada B, C, D gruplarında AD modeli oluşturuldu. 5-8.haftalar arası Grup C'ye topikal kortikosteroid tedavisi uygulanırken, Grup D sinnamaldehit ile beslendi (50 mg/kg/gün). 8. haftanın sonunda farelerden dorsal deri biyopsileri alındı. Bu biyopsiler histopatolojik (epitel kalınlığı) ve immünohistokimyasal olarak (IL-25, IL-33, TLSP ve kaspaz-3) değerlendirildi.

Bulgular: Epitel kalınlığı; AD modeli oluşturulan grup, sinnamaldehit ile beslenen grup ve topikal kortikosteroid ile tedavi edilen gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bununla birlikte AD modeline göre sinnamaldehit ile beslenen farelerde epitel kalınlığında anlamlı azalma saptanmadı. IL-25 ile boyanmada (yoğunluk+yaygınlık) kontrol grubuna göre AD model grubunda ve sinnamaldehit ile beslenen grupta anlamlı yüksek boyanma gözlemlendi. Sinnamaldehit ile beslenen grup ile AD modeli oluşturulan grup arasında anlamlı fark gözlenmedi. IL-33 ile değerlendirmede kontrol grubuna göre diğer 3 grup da yoğunluk açısından anlamlı olarak yüksek değerlendirildi. Sinnamaldehit ile beslenen grupta AD model grubuna göre anlamlı fark gözlenmedi. Kaspaz-3 ile boyanmada; sinnamaldehit ile beslenen grup, AD modeli oluşturulan grup ve steroid ile beslenen gruba göre anlamlı azalma göstermiştir.

Sonuç: Çalışmamız keratin kaynaklı sitokinler olan IL-33, IL-25 ve keratinosit apoptozunu gösteren kaspaz-3'n AD patogenezinde rol aldığını desteklemektedir. Tarında bulunan bir bileşik olan sinnamaldehitin, kaspaz-3' azaltmada topikal kortikosteroidden daha etkili bulunması ile birlikte ileride yapılacak çalışmalarla birlikte AD tedavisinde antiinflamatuvar etkisinden faydalanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: atopik dermatit, sinnamaldehit, 2,4-dinitroflorobenzen, IL-25, IL-33



ABSTRACT

Introduction: Atopic dermatitis is a chronic, itchy, difficult to treat and long-lasting inflammatory disease. Cinnamon is a well known and widely used spice. Antidiabetic, antimicrobial, antiallergic, antiinflammatory effects of cinnamon have been shown in studies. Cinnamaldehyde is the highest organic compound in cinnamon, which is thought to be responsible for these effects. In this thesis study, it is aimed to investigate the antiinflammatory effect of cinnamaldehyde on atopic dermatitis lesions. The effects of cinnamaldehyde in 2,4-dinitrofluorobenzene (DNFB) induced atopic dermatitis (AD) in mice were investigated histopathologically and immunohistochemically.

Material and Method: After approval of the ethics committee, 24 mice were divided into 4 groups as control (Group A), AD model (Group B), AD model + corticosteroid therapy (Group C), AD model + cinnamaldehyde therapy (Group D). In the first 5 weeks, AD model was formed in groups B, C, D. Topical corticosteroid therapy was applied to group C between 5-8 weeks. Group D was fed with cinnamaldehyde (50 mg/kg/day). At the end of the 8th week, dorsal skin biopsies were obtained from the mice. Biopsies were evaluated histopathologically (general tissue characteristics and epithelial thickness) and immunohistochemically (IL-25, IL-33, TLSP and caspase-3).

Result: Epithelial thickness was significantly higher in the AD model group, in the cinnamaldehyde-fed group, and in the topical corticosteroid-treated groups than in the control group. However, no significant decrease in epithelial thickness was observed in cinnamaldehyde-fed rats according to the AD model. Significantly higher staining was observed in the AD model group and in the group fed with cinnamaldehyde than in the control group in IL-25 staining. No significant difference was observed between the group fed cinnamaldehyde and the group of AD model. According to IL-33, the other 3 groups were significantly higher in terms of intensity than the control group. No significant difference was observed in the group fed cinnamaldehyde according to the AD model group. Significant reductions were observed in the cinnamaldehyde-treated group with caspase-3 compared to the group

on which the AD model was formed, and less staining was observed than with the steroid-treated group.

Conclusions: Our study supports that IL-33 and IL-25, which are keratin-derived cytokines, and caspase-3 which shows keratinocyte apoptosis, play a role in the pathogenesis of atopic dermatitis. Cinnamaldehyde is found to reduce caspase-3 more than topical corticosteroids, and we believe that anti-inflammatory effects can be used in AD therapy with future studies.

Key words: atopic dermatitis, cinnamaldehyde, 2,4-dinitrofluorobenzene, IL-25, IL-33



1. GİRİŞ

Atopik dermatit genellikle erken çocukluk döneminde başlayan kronik, kaşıntılı, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Etyolojisinde immünolojik, çevresel ve genetik faktörler rol oynamaktadır. Atopik dermatit patogeneğinde, epidermal keratinositler bariyer ve immünolojik özellikleri ile önemli bir yer tutmaktadır. Keratinositler salgıladıkları inflamatuvar mediatörler ile atopik dermatitdeki inflamasyonun başlamasına ve bu sürecin devam etmesine neden olurlar (1). İnterlökin (IL)-25, IL-33, timik stromal lenfopoetin'in (TSLP) ; keratinositlerden salınarak Th2 cevabına katkıda bulunarak atopik dermatite neden olduğu birçok çalışmada ve güncel olarak da Salimi M. ve ark. (2) ve Divekar R. ve ark.'nın (3) yaptığı çalışmalarda bildirilmiştir.

Sinnamaldehit tarçında en yüksek oranda bulunan (%65-80) antiinflamatuvar ve immünmodölatör etkileri gösterilen organik bir bileşiktir (4,5). Çin Tarçınının (Cinnamomum cassia) atopik dermatit benzeri deri lezyonları oluşturulan fareler üzerinde inhibitör etkisini Th2 üzerinden gösterdiği Sung ve ark. (6) yaptığı çalışmada gösterilmiştir.

Atopik dermatit prevalansı ve insidansı artış gösteren bir hastalıktır. Hastalar ve aileleri üzerinde belirgin bir ekonomik yük ve morbiditeye sahiptir. Tarçın antioksidan, antiinflamatuvar, antidiyabetik, antimikrobial etkileri çalışmalarda gösterilmiş yaygın, iyi bilinen ve kolay ulaşılabilen bir baharattır. Biz bu çalışmada tarçının bu etkilere neden olduğu düşünülen asıl bileşeni sinnamaldehitin antiinflamatuvar etkisini, DNFB ile atopik dermatit benzeri lezyonlar oluşturulan farelerde histolojik ve immünokimyasal düzeyde göstermek istiyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATOPIK DERMATİT

Atopik dermatit (AD), çevresel faktörler ile immün sistemdeki değişimlerin tipik dağılımda egzamatöz ve kaşıntılı lezyonlara neden olduğu cilt bariyer disfonksiyonuna dayanan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (7). Dünya genelinde çocukların %10-20'si ve yetişkinlerin %1-3'ü etkilenmektedir (8). Atopik dermatitin tutulum yerleri ve reaksiyon paterni hastalık aktivitesinden ve hasta yaşından etkilenir (9). Hastalar ve aileleri üzerinde tıbbi, maddi ve sosyal etkileri vardır (10, 11). Ekstrinsik ve intrinsik olmak üzere iki tipi bulunmaktadır (12).

2.1.1. TARİHÇE

Atopi kelimesi ilk olarak 1923 yılında Coca ve Cooke tarafından, mekanizması belirsiz olan anormal bir hassasiyeti tanımlamak için kullanıldı. Bu kelime Yunanca 'sıradışılık veya gariplik' anlamına gelen 'atopy' kelimesinden köken almaktadır (13). Coca ve Cooke'nin yaptıkları orjinal 'atopy' tanımı astım ve alerjik riniti içermekte olup, AD bu anıma daha sonra eklenmiştir.

AD'nin belgelendirilmiş ilk hastalarından biri Suetonius tarafından *De Vita Caesarum*'da anlatılmış olan Roma imparatoru Octavianus Augustus'tur. Bu yazıda kaşıntılı deri, mevsimsel rinit ve derisinin kabalaştığından dolayı acı çektiği belirtilmiştir. Yüzyıllar boyunca yapılan dermatolojik araştırmalar hastalığın anlaşılması ve tedavisinde önemli gelişmeler sağlamıştır. Genel olarak genetik, çevre, cilt bariyer disfonksiyonu, immünolojik kusurlar ve yineleyen kutanöz enfeksiyonlar arasındaki karmaşık etkileşimlerin sonucu olarak oluştuğu kabul edilir.

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Son 40 yılda gelişmiş veya endüstrileşmiş ülkelerde AD'nin insidansı her on yılda 1-2 kat artmıştır (14). Prevalans, gelişmiş ülkelerdeki kırsal alana kıyasla kentsel alanlarda daha yüksek ve daha yüksek sosyoekonomik sınıflarda daha yaygın görülmektedir (15).

1991’de astım, alerjik rinokonjonktivit ve AD’nin prevalans ve şiddette belirgin olarak arttığı endişesi altında, epidemiyolojik bir araştırma programı olan Çocukluk Çağı Astım ve Alerjileri Uluslararası Araştırması (ISAAC) kuruldu.

ISAAC Birinci Aşama’da, 56 ülkedeki toplam 700.000 çocuk çalışmaya alındı. Doğu Avrupa ve Orta Asya’da %5’ten az, Kuzey ve Batı Avrupa’da, Avusturalya’da, Baltık ülkelerinde ve kentsel Afrikada %15’den fazla olan 1 yıllık prevalans gösterildi. Özellikle AD prevalansının yüksek olduğu ülkelerde hafif bir kadın üstünlüğü kaydedildi (kadın/erkek oranı 1.3/1.0) (16). Japonya, Birleşik krallık ve Yeni Zelanda gibi gelişmiş ülkelerdeki yüksek yaygınlık şaşırtıcı olmamakla birlikte, Addis Ababa gibi Afrika şehirlerinde yüksek yaygınlık olması gelişmekte olan ülkelerde de AD’nin önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir.

ISAAC İkinci Aşaması’nda araştırmacılar, 22 ülkeden 30 merkezdeki seçilmiş popülasyonları inceleyerek, farklı ülkelerdeki yaygınlık oranlarındaki farklılıkların nedenlerini belirlemeye çalıştı. Klinik muayene ile birlikte deri prick testi, kan testleri (IgE analizi ve genotipi için) gibi birçok fizyolojik değişkenin ölçümünün olduğu bir anket yapıldı. Genetik-çevre etkileşimleri incelendi (17). İkinci aşamada genetik varyasyonların dünya çapındaki popülasyonlarda astım semptomlarına etkisini destekleyen az sayıda delil buldular (18). Bu çalışma ayrıca çoğu astım, saman nezlesi ve AD’nin alerjik olmayan bir temeli olduğunu gösterdi (19-22).

ISAAC Birinci Aşama’nın tekrarlanması olan ISAAC Üçüncü Aşama, ilk anketten 5-10 yıl sonra hastalık prevalansındaki değişen küresel eğilime bakmak için yapıldı. Bu çalışma 35 ülkedeki 64 merkezden 6-7 yaş arasındaki 187.943 çocuğu ve 55 ülkedeki 105 merkezden 13-14 yaş arası 302.159 çocuğu kapsamaktadır (23). Williams ve ark. ISAAC birinci ve üçüncü aşamaki AD prevalansını karşılaştırdı. Küresel olarak 5-10 yıl içinde AD prevalansında 6-7 yaş grubundaki çocuklarda 13-14 yaş grubundaki çocuklara göre daha fazla olarak belirgin bir artış bulundu. Bu durumu açıklamak için daha ileri yaş grubunda daha iyi tedavinin uygulanması veya puberte ile birlikte AD tablosunun hafiflemesi gibi bazı hipotezler ileri sürülmüştür (24).

2.1.3. PATOGENEZ

AD patogenezi ile ilgili olarak iki önemli düşünce ekolü vardır. Bunlar, 'Dışarıdan içeriye' ve 'İçeriden dışarıya' hipotezleridir.

'**Dışarıdan içeriye**' hipotezi, AD'nin gelişmesinde birincil kusurun ciltte olduğunu önermektedir. Kusurlu bariyer, bağışıklık sistemini tetikleyen antijen ve mikropların ciltten daha kolay nüfuz etmesini sağlar. Ortaya çıkan inflamasyon bariyer fonksiyonunun daha da kötüleşmesine neden olur ve hastalığın şiddetini artırır. Diğer atopik hastalıklar (astım, alerjik rinit) muhtemelen diğer alerjen formlarının da etkisiyle immun sistemin hipersensitizasyonuna ikincil olarak daha ileri evrelerde ortaya çıkabilir.

'**İçeriden dışarıya**' ise aksini önermektedir. Anormal olarak duyarlı bağışıklık sistemi, genellikle önemsiz seviyedeki bir alerjene orantısız yüksek bir tepki verir. Ciddi inflamasyon cildin etkin bir bariyer olarak işlevini yerine getirememesine yol açar. Bu durum da vücuda daha fazla antijen ve mikropun ciltten geçmesine izin verir ve bağışıklık sisteminin aktivasyonunun sürmesini sağlar (25).

AD'nin patofizyolojisinde yer alan immünolojik mekanizmalarla ilgili son zamanlarda daha fazla bilgi kazanılmıştır. AD lezyonlarında artmış miktarda farklı sitokin ve kemokinlerin yanı sıra T hücreleri, dendritik hücre (DH) alt tipleri, makrofajlar, mast hücreleri ve eozinofillerin artmış infiltrasyonu gözlenebilir (26,27).

2.3.1.1. Genetik

Genetik tanımlanma-damgılanmanın, AD gibi atopik hastalıklarda mevcut olduğu düşünülmektedir. AD'te ebeveyn ilişkisini inceleyen çalışmaların çoğu bir çocuğun atopisinin, paternal atopiye göre maternal atopi ile daha kuvvetli ilişkisi olduğunu desteklemektedir (28-30). Alerjik astım ve rinit ile karşılaştırıldığında ebeveyn AD olduğunda bunun genetik aktarımı daha büyük bir risk taşır (9). Genel bir kural olarak , bir ebeveynin AD'si varsa çocuğun bu hastalığa yakalanma oranı %20'dir. Eğer her iki ebeveyn de AD ise bu oran %50'ye yükselmektedir. Monozigot ikizlerde konkordans oranı %77 iken dizogitik ikizlerde bu oran %15'dir (31). Bu kanıt AD'e özgü genlerin varlığını düşündürmektedir. Genom çapında

yapılan taramalar, AD'de patofizyolojik olarak anlamlı birçok kromozal bölge ortaya koymuştur (32,33). En yüksek bağlantının bulunduğu alan, epidermal farklılaşma kompleksi olarak bilinen epitelle ilgili genlerin bir koleksiyonun içeren kromozom 1q21'de bulunur (34). Başka çalışmalar IL-4 promotör bölgesinin polimorfizmi ile AD'e yatkınlık arasında bir ilişki ortaya koymuştur (35). Genel olarak, Th2 yanıtlarının üretimini destekleyen bir genetik yatkınlık vardır.

Yakın zamana kadar, normal IgE düzeyine sahip olan primer olarak deri bariyer disfonksiyonuna sahip olduğu düşünülen hastaların genetik temeli tam olarak açıklığa kavuşmamıştı. AD'deki cilt bariyer disfonksiyonun genetik temelini aydınlatan iki önemli çalışma mevcuttur. Birincisi SCCE genindeki varyasyonlar ile AD arasındaki ilişkiyi bulan Vasilopoulos ve ark.'nın yaptığı çalışmadır (36). SCCE genine bir 4-baz çifti (AACC) eklenmesi enzim aktivitesinin artmasına veya doğal ömrünün değişmesine neden olabilir. İkincisi, AD alanındaki en önemli keşiflerden biri, epidermal bariyer proteini filagrin genindeki mutasyonların AD gelişimi için ana predispozan faktör olarak bulunmasıdır (37). Filagrin (FLG) kodlayan gen, kromozom 1q21 üzerindeki epidermal farklılaşma kompleksinde bulunmaktadır.

Bir proteaz inhibitörü olan LEKTI'yi kodlayan, maternal olarak kalıtılan SPINK5 geninin mutasyonu AD ile ilişkili bulunmuştur (38-40). SPINK5 gen mutasyonları, atopik belirtiler ve ağır cilt bariyer işlev bozukluğu ile karakterize otozomal resesif bir hastalık olan Netherton Sendromu'na neden olmaktadır (41-43). LEKTI tarafından yapılan proteaz inhibisyonunun azalması anormal derecede artmış korneodezmozomal ayrışmaya ve zayıf korneosit bağlantısına yol açmaktadır. Bir sistein proteaz inhibitörü olan sistatin A'yı kodlayan genin mutasyonları da AD ile ilişkilendirilmiştir. AD'li hastalarda lezyonlu cildin, AD olmayan kontrol grubuna kıyasla azalmış sistatin A proteini sergilediği gösterilmiştir (44). Sistatin A, endojen ve ev tozu akarı Der p1 tarafından salınan ekzojen sistein proteazları inhibe eder. Sistatin M/E geninde null mutasyona sahip transgenik fareler, ciddi bariyer işlev bozukluğuna sahiptir ve doğumdan kısa süre sonra ölürlere (45).

2.3.1.2. Bozulmuş Deri Bariyeri

Deri bariyer defektlerinin AD'nin birincil nedeni olabileceği ilk olarak 1990'ların başında öne sürülmüştür (46, 47). Kseroz ve kusurlu bariyer çevresel alerjenlerle birlikte derideki antijen sunan ve immün efektör hücreler arasındaki etkileşimleri kolaylaştırır. Bu başlangıçta atopik olmayan AD hastalarının neden daha sonra artmış IgE düzeyi ve diğer atopik hastalıkları geliştirdiğini açıklayabilir (7, 48). Şimdiye kadar AD ile en güçlü genetik ilişki önemli bariyer proteini filagrini kodlayan filagrin geninde fonksiyon kaybı mutasyonları için gösterilmiştir (49).

Filagrin, keratin filamentlerini kompakt bir demet halinde toplar ve keratinosit ve granüler hücre tabakasının kompozisyonunu değiştirir (50). Lameller cisimlerle etkileşime girerek doğal nemlendirme faktörü gibi davranan filagrinlerin kullanımının azaltılması cilt hidrasyonu ve pH'ında değişikliklere neden olur (51). Artmış cilt pH'sı, serin proteazların ve kallikreinlerin aktivitesini artırır bu da korneodezmozomların ve hücrelerarası bağın bozulmasına neden olur. Sonuç olarak bu mekanizmalar artmış Th2 inflamasyonu ve alerjenlerin ciltten daha fazla nüfuz etmesi ile sonuçlanır (52-54).

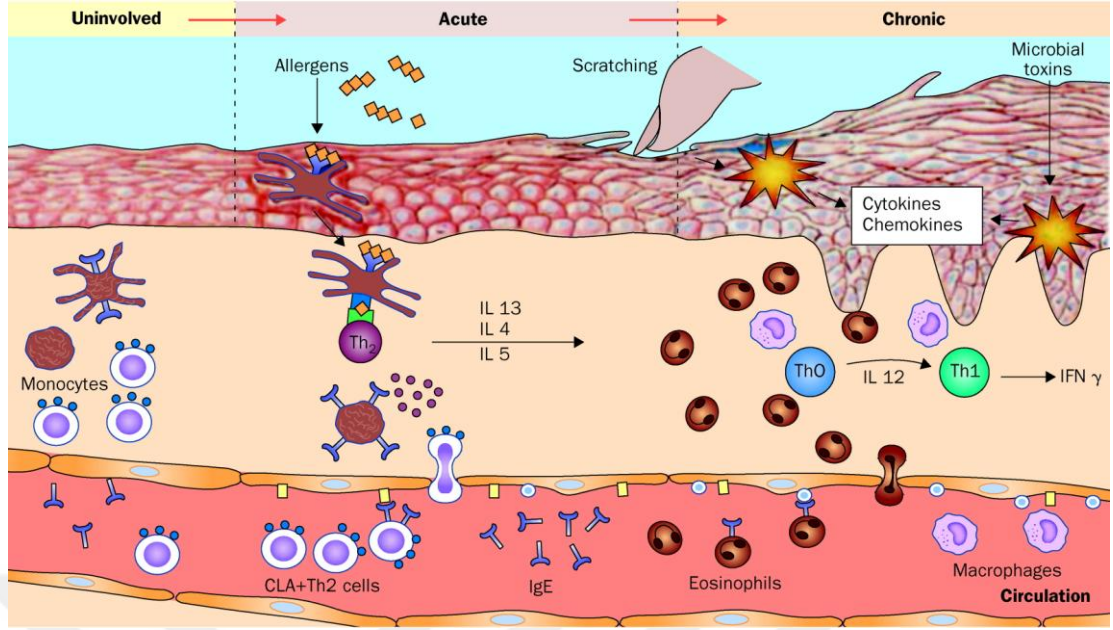
FLG genindeki fonksiyon kaybı mutasyonlarının yanı sıra , DNA metilasyon durumu veya FLG kopya sayılarının varyasyonları, cilt tahrişi ve mekanik hasar, düşük nem gibi çevresel faktörler, filagrin ekspresyonunun azaltan IL-17, IL-22, IL-25, IL-31 gibi Th2 sitokinleri, deriyi kolonize eden mikroorganizmalar, topikal ve sistemik tedaviler de ikincil olarak filagrin gen ekspresyonunu modüle edebilmektedir (51). Th2 cevabını uyaran IL-4, IL-13'ün yanı sıra IL-25, IL-33, timik stromal lenfoprotein (TLSP) de AD derisinde artan miktarlarda tespit edilmiştir. Bu faktörler keratinosit fonksiyonunu ve deri bariyer bütünlüğünü modüle edebilmektedir. AD'de ciltteki yüksek Th2 sitokinleri serin proteaz kallikrein 7'yi (KLK7) yükseltir bu da cilt bariyer disfonksiyonuna neden olur (55-58). Bununla birlikte TNF ve Th2 sitokinleri olan IL-4, IL-13, IL-31; keratinositlerin TLSP üretimini arttırır ve uzun zincirli serbest yağ asitlerinin (FFA) üretimini azaltarak lipid yapısını bozar (59).

AD hastalarının keratinositleri sağlıklı bireylerden alınan keratinositlerle karşılaştırıldığında IFN-c'ye bağlı artmış apoptozis görülür. Apoptozis ile ilişkili üç gen (NOD2, DUSP1, ADM) ve AD lezyonlarında aşırı eksprese edilen sekiz gen (CCDC109B, CCL5, CCL8, IFI35, LYN, RAB31, IFITM1 ve IFITM2) primer keratinositlerde IFN-c ile indüklenmiştir (60).

Sadece derinin kendisi değil, aynı zamanda ciltte kolonize olan mikroorganizmalar da cilt bariyerinin ilk çizgisini temsil etmektedir. Mikroplar ile cildin immün sistemi arasındaki ilişki AD patogenezinde önemlidir. Yüksek pH ve Th2 dominant immün ortam gibi faktörlerden dolayı artmış *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) miktarları AD derisinde saptanabilir (61-62).

2.3.1.3. İmmünolojik Mekanizmalar

İnflamatuvar AD derisi lenfoid hücreler, inflamatuvar epidermal dendritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller, bazofiller, eozinofiller, NK hücreleri (natural killer), fibroblast, T hücre alttipleri gibi çok sayıda yerleşik ve infiltre olan hücreler içerir. Cilt immün hücrelerinin işlevsel etkileşimi AD patogenezi için gereklidir. IgE'nin AD'deki rolü hala tartışma konusudur. Gıda ve aeroalerjenlere özgü spesifik IgE çocukluk çağı AD hastalarında saptanabilir ve bu alerjenler ile oral provakasyon veya epikutanöz maruziyet ile cilt lezyonları gelişebilir (63). Deri immün hücreleri içinde DH'ler Th2 yanıtını başlatan en önemli hücrelerdir (64). AD'de epidermal ve dermal DH yüzeyindeki yüksek afiniteli IgE reseptör (FcεRI) ekspresyonu cilt lezyonlarının şiddeti ile artar. Bu durum hücrelerin IgE ile birlikte alerjenleri hücre içine almasına olanak tanır. In vitro çalışmalar inflamatuvar DH alt tiplerinin alerjene maruz kalması ile birlikte proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınımının arttığını göstermiştir (9,64).



Resim 1: AD immünopatogenezi (9 Nolu kaynaktan alınmıştır)

Makrofajlar Tip-1 hipersensitivite reaksiyonlarına aracılık eden anahtar hücrelerdir. Hayvan modellerinden elde edilen sonuçlar AD'nin cilt lezyonlarının gelişmesi için makrofajların gerekli olduğunu göstermektedir (65). AD cilt lezyonlarında artmış makrofaj sayısı ve özellikle mast hücre salınımı ile ilgili olan IL-31 artışı, makrofajların AD'de cilt inflamasyonunu teşvik ettiği hipotezi desteklemektedir (66).

Son zamanlarda doğal lenfoid hücrelerin AD derisinde alergen, TLSP veya IL-33 ile uyarıldıktan sonra lokal inflamasyonu uyaran IL-5, IL-9, IL-13 gibi Th2 sitokinlerinin salınımına neden olduğu gösterilmiştir (2). IL-4 ve IL-13, Th2 aracılı immün yanıtın ana mediatörleri olup her iki sitokin ortak IL-4 reseptörü a (IL-4Ra) ile bu sürece katılmaktadır. IL-4Ra, B hücreleri tarafından IgE üretimi, DH farklılaşması, T hücrelerinin aktivasyonu gibi diğer mekanizmalar arasında aracılık eder (67,68). Alerjenle uyarıldıktan sonra cilt bariyeri tarafından üretilen TLSP, DH'leri uyarak Th2 yanıtına sebep olur. Akut AD'de ciltte Th2 T hücrelerinin infiltrasyonu ile Th22 ve birkaç Th17 hücresi de gözlenmiştir. Kronik AD dermatitte ise Th2, Th1, Th22 hücrelerinden oluşan karışık bir infiltrasyon vardır (63).

IL-17 ailesinin önemli bir ailesi olan IL-25 (IL-17E), TLSP tarafından aktive edilen DH'ler ile birlikte Th2 hafıza hücrelerini aktive ederek Th2 hücre aracılı

inflamasyona katkıda bulunur . Bununla birlikte IL-25 keratinositlerde filagrin sentezini de azaltmaktadır (63). Doku kaynaklı sitokinler olan TLSP ve IL-33, Th2 aracılı inflamasyonu destekleyerek AD patogeneğinde yer almaktadırlar (69). Bununla birlikte makrofajlar ve diğer hücreler tarafından salınan histamin, makrofaj benzeri hücreleri aktive edebilir ve bu hücrelerden histamin reseptör ekspresyonu ile inflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarabilir (70). DH alt tiplerinin kemokin paterni akut ve kronik AD ve nonlezyonel AD cildinde farklılık göstermektedir. CCL17, CCL22 gibi kemokinler inflamasyon sırasında deride artar ve inflamatuvar DH alt tiplerinin yanı sıra T hücre infiltrasyonunu da artırır (71).

2.3.1.4. Enfeksiyöz Tetikleyiciler

AD hastaları tekrarlayan, bazen şiddetli seyredebilen bakteriyel ve viral enfeksiyonlara sık maruz kalırlar. Egzema herpetikum'un (herpes simpleks virüsünün neden olduğu) öncelikli olarak AD hastalarında ortaya çıktığı bilinmektedir (72). Çoğu AD hastasının cildi Stafilokokus aureus (S.aureus) ile kolonize haldedir. Cildin enfeksiyon ve inflamasyonu, kaşıma sonrası kollajenin ve fibronektinin açığa çıkması S.aureus için bağlanmayı kolaylaştıran faktörlerdir. Çalışmalar Th2 aracılı inflamasyon bölgelerinde IL-4'ün fibronektin ekspresyonunu arttırdığı ve bu alanlarda bakteriyel bağlanmanın daha fazla olduğunu göstermiştir (73, 74). İnflamasyonu baskılamak amacıyla kullanılan topikal steroidler ve takrolimusun ayrıca derideki bakteri sayısını da azaltması bu durumu desteklemektedir (75, 76). AD hastalarının derisi, katelisidin ve beta-defensin gibi endojen antimikrobiyal peptidlerin olmamasından dolayı bakteriyel kolonizasyona karşı kendilerini daha az koruyabilmektedir (77). Deri enfeksiyonları hastalığın başlıca nedeni olmayabilir ama inflamasyonun kronikleşmesine katkıda bulunduğu aşıkardır.

2.3.1.5. Çevresel Etkenler

AD'nin görülme sıklığındaki artışın kentleşme ve daha yüksek sosyal sınıfla ilişkisi, çevresel faktörlerin hastalığın arkasındaki itici güç olduğunun önemli bir göstergesidir. Çok basit bir şekilde, enfeksiyonlar Th1 aracılı iken alerjik cevaplar Th2 tarafından yönlendirilmektedir (78). Geçen yüzyılda antibiyotiklerin gelişmesi,

aile büyüklüğünün azalması, ev halkının konforunun ve kişisel hijyenin artması, bağışıklık sisteminin olgunlaşması için önemli olan çocukluk çağı enfeksiyonlarını azaltmıştır. Bu muhtemelen Th2 aracılı alerjik cevaplara karşı koruma sağlayan Th1 immunolojik programlanmayı köreltmektedir (79). Bu ‘hijyen hipotezi’ olarak bilinir ve saman nezlesinin prevalansının evdeki çocukların sayısı ile ters orantılı olduğu gözlenmiştir (80). Buna rağmen bazı çalışmalar da, enfeksiyonların AD’i şiddetlendirebileceğini ve kişinin AD riskini arttırabileceğini göstermektedir (81-86). Hastalığın şiddetlenmesiyle ilişkili diğer çevresel faktörler arasında sıcaklık, nem, stres, enfeksiyonlar ve iritan veya alerjen varlığı sayılabilir (87).

Otoalerjenler: Ağır AD hastalarının çoğunda endojen insan proteinlerine karşı IgE antikorları bulunur (88). Bunlar genellikle doku hasarı sırasında salınan hücre içi proteinlerdir ve IgE veya T hücre aracılı yanıtları tetikleyebilir. Bu durum, AD'deki ilk immün yanıtın çevresel allerjenler tarafından tetiklenebileceğini, bunun sonucunda ortaya çıkan doku hasarının, inflamatuvar durumu sürdüren endojen antijenlerin serbest bırakılmasına neden olabileceğini düşündürmektedir (9).

Aeroalerjenler: Duyarlanmış AD hastalarında (spesifik IgE'ye sahip olanlar), aeroalerjenlerin inhalasyonu dermatit lezyonlarına ve pruritusa neden olabilir (89). Ev tozu akarlarına maruz kalmanın azaltılmasının, AD hastalarının cilt durumunu olumlu etkilediği öne sürülmüştür (90,91).

Gıda alerjenleri: Hayvan modellerinde oral sensitizasyon sonrasında besin verilmesi dermatit lezyonlarını ortaya çıkarabilir (92). Orta ve ağır AD'li hastalarının % 40'ında, eş zamanlı besin (örn. yer fıstığı, süt ve yumurta) alerjisi bulunmakta ve bu besinler alındığında kızarıklık, ürtikeryal reaksiyon veya AD alevlenmesi görülebilmektedir (9,93).

2.1.4. KLİNİK BULGULAR

Klinik belirtiler hastanın yaşamı boyunca herhangi bir zamanda belirebilmekle birlikte hastalığın başladığı yaş dönemine bağlı olarak değişebilir. Bu nedenle AD; infantil, çocukluk ve adolesan-erişkin dönem olarak üç ana dönemde incelenir (94) (**Resim 2**).



Resim 2: Yaşa göre AD tutulum yerleri ve klinik özellikleri (93)

2.1.4.1. İnfantil Dönem (doğumdan 2 yaşına kadar)

AD tipik olarak 2. aydan sonra başlar. Sıklıkla kış aylarında, yanak ve çene bölgesinde sınırları belirgin eritem olarak başlayıp zamanla papüloveziküler plaklara ve eksüdatif lezyonlara dönüşür. Oldukça kaşıntılı olan bu lezyonlar ekskoriye olur ve kabuklaşır. Perioral, perinazal ve periorbital bölgeler korunma eğilimindedir. Doğumdan itibaren saçlı deride yumuşak seboreik tipte ya da kuru görünümde skuam vardır. Bebek emeklemeye başladıktan sonra sürtünmeye bağlı olarak erüpsüyon bacak ve kolların ekstansör yüzlerine de yayılır. Bez bölgesinin tutulması beklenmez (95-97). Kaşıntı nedeniyle çocuklarda huzursuzluk ve uykusuzluk görülür. Bu dönemde olguların yarısı 2 yaşına kadar iyileşir (98).

2.1.4.2. Çocukluk Dönemi (2-10 yaş)

AD çocukluk dönemi lezyonları, infatıl dönemin devamı olabileceği gibi bazı çocuklarda ilk kez bu dönemde başlar. Deri infantil dönemde görülenin aksine eksüdatif değil kurudur. Antekübital, popliteal fossa gibi fleksural bölgeler, el ve ayak dorsumu sıklıkla tutulan bölgelerdir. Lezyonlar tipik olarak simetrik yerleşimli, düzensiz sınırlı, skuamli, ekskoriye eritemli papüller şeklindedir. Fleksural alanlarda sıklıkla likenifikasyon mevcuttur. Tırnak yatağında tutulum sonucu onikodistrofi

gelişebilir. Dudak yalayan çocuklarda atopik keilit, parmak emenlerde ise parmakta dermatit saptanabilir. Sıcak, soğuk, kuru hava ve emosyonel stres gibi alevlendirici faktörler lezyonların yayılmasına ve enflamasyonun artışına neden olurlar. AD'nin infantil dönemi 10-12 yaşından önce herhangi bir zamanda kaybolabileceği gibi devam ederek erişkin döneme de geçebilir. Bu dönemde nemlendirici kullanımı önemlidir (98).

2.1.4.3. Adölesan ve Erişkin Dönemi

Bu dönemlerde en sık tutulan bölgeler; göz kapakları, alın, perioral bölge, ense, boyun, gövde üst kısmı, fleksural alanlar ve el dorsumudur. Kserozis önemli bir bulgudur. Fleksural alanlar, el dorsumu ve ensede likenifikasyon belirgin olarak gözlenir. Eritem, kalınlaşma, deskuamasyon ile birlikte deri çizgileri belirgin olarak artmış izlenir. Göz çevresinde postinflatuar hiperpigmentasyon (rakun işareti) ve göz altı çizgilerinde belirginleşme (Dennie-Morgan çizgisi) görülebilir. 'Kirli boyun işareti' olarak isimlendirilen boyun laterallerinde retiküler tarzda kahverengi renk değişikliği gözlenir. Yanaklarda, kollarda hipopigmente maküller şeklindeki lezyonlar (Pitriazis alba) ve yüz orta bölüm ve parmaklarda solukluk izlenebilir. Şiddetli kaşıntı sonucu ekskoriyasyonlar ve kurutlar eklenebilir. Sekonder enfeksiyon geliştiğinde, kronik ve şiddetli olgularda bölgesel lenfadenopati gelişebilir (98). AD'li erişkinler el dorsumu ve el bileklerinin nonspesifik dermatitine eğilimlidirler. Hastaların %70'inde el dermatiti değişik zamanlarda gelişmekle birlikte, üçte birinde de AD ellerden başlar. Lezyonlar tipik irritan kontakt dermatit şeklindedir (98-100).

2.1.4.4. Atopik Dermatite Eşlik Eden Karakteristik Bulgular

Dennie Morgan çizgisi: AD'nin klasik işaretlerindendir. İç kantustan alt göz kapağı boyunca uzanan belirgin deri kıvrımı şeklinde görülür. Genellikle birkaç kıvrımdan oluşur. Erken yaşlarda daha belirgin olup atopik çocukların %70'inde saptanır. Siyah ırkta daha sık olmak üzere normal çocuk popülasyonunda da görülür (98).

Göz Bulguları:

-Konjunktivit: Atopik kişilerde hem allerjik konjunktivit hem de alerjik

olmayan konjunktival iritasyonlar sık olarak gözlenir (101).

-Katarakt: AD hastalarının %10'unda anterior veya posterior subkapsüler katarakt görülür. Sıklıkla 15-25 yaş arasında gözlenmekte olup tutulum hemen her zaman bilateraldir. Özellikler yüz tutulumu olan yaygın hastalıkta katarakt daha sık gözlenmektedir. AD hastalarında PUVA tedavisi kullanılabildiğinden öncesinde katarakt teşhisi önemlidir (101, 102).

-Keratokonus: Korneanın dışarı doğru çıkıntı yapmasıdır. AD hastalarının %1'inde görülmekte olup görme defektlerine neden olabilir (102, 103).

-Atopik keratokonjunktivit: Konjunktiva hiperemik görünümündedir. Keratit eşlik edebilir. Palpebralar likenifiye ve pullu olabilir. Tekrarlayan ataklar sonucunda ileride görme kaybı olabilir (103).

Pitriyazis alba: Sıklıkla yanak ve ekstremiteleri tutan hipopigmente maküllerdir. Genç hastalarda ve siyah ırkta daha sık gözlenir (101).

Perifoliküler belirginleşme: Folikül ağızlarında gelişen 1-2 mm'lik papüller kaz derisine benzer bir görünüm oluşturabilirler. Gövdede daha belirgin olan bu papüller generalize olduğunda AD için patognomonik sayılabilir (97)

Beyaz dermografizm: Atopik bir bireydeki egzamatöz bir alana künt bir cisimle lineer basınç uygulanması sonrası beliren beyaz çizgidir. Basınçtan 30 saniye sonra belirir ve birkaç dakika sürebilir. AD'e özgü bir bulgu değildir. 'Lewis'in üçlü yanıtı'ndan kabarıklık olmaması ve kızarma yerine beyazlamanın olması ile ayrılır (103).

Yüzde solukluk: Perioral, perinazal, periorbital bölgede solukluk şeklinde gözlenir. El derisinde de görülebilir. Soğuğa karşı artmış hassasiyetin sonucunda oluşan yüzeysel kutanöz kan damarlarının vazokonstrüksiyonu olası neden olarak düşünülmektedir (102, 103).

Kaşıntı: AD'te hastanın hayat kalitesini bozan en önemli yakınma kaşıntıdır. Bu hastalarda hafif dokunma, ısı değişikliği, deride minimal hasar gibi küçük uyaranlar şiddetli kaşınma hissi oluşturabilir. Antihistaminiklere yanıt alınamaması kaşıntının histamine bağlı olmadığını göstermektedir (97, 104).

Kserozis: Kuru deri AD’te temel kusurlardan biridir. Deri lipid metabolizması ve deri bariyer fonksiyonundaki bozukluk ile transepidermal su kaybı kuruluğa neden olmaktadır (98, 101).

Palmar hiperlinearite: AD hastalarında palmar çizgilerde artış kserozise bağlı görülebilir. Hastaların %20’sinde iktiyozis vulgaris ile birlikte bulunur (98, 105).

Hertoghe belirtisi: Kaşların lateral kısımlarındaki dökülmedir. Sürekli kaşımaya bağlı olduğu düşünülmektedir (98).

Keilitis: Dudaklar kış aylarında kuru ve skuamlı olamaya eğilimlidir. AD’de üst dudağın inflamasyonu daha spesifiktir. Alt dudakta orta kısımda fissürleşme ve buna bağlı olarak perioral dermatit, anguler keilit, perleş görülebilir (98, 100).

2.1.5. HİSTOPATOLOJİ

AD’nin histolojik bulguları akut, subakut veya kronik faza göre değişkenlik gösterir. Spongioz epidermiste keratinositler arasında bulunan doku sıvısının artması ve hücrelerarası bağın genişlemesidir ve akut fazın karakteristik özelliğidir. Epidermiste lenfosit ekzositozu, dermiste perivasküler lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu görülür. Mast hücresi ya da bazofil artışı görülmemekle birlikte, mast hücre degranülasyonu aktivasyonu gösterir. Subakut fazda spongioz azalırken epidermisin kalınlığı artar. Kronik fazda keratinosit hiperplazisi nedeniyle epidermis kalınlaşır. Dermiste kan damarları belirginleşmiş olup, eozinofil, lenfosit, mast hücre infiltrasyonu vardır. Dendritik hücreler ve langerhans hücrelerinin sayısı artmıştır (99, 105, 106).

2.1.6. TANI

AD tanısı temel olarak klinik özelliklere dayanılarak konulur. Hastalığın tanısında kullanılan rutin ve spesifik bir laboratuvar yöntem bulunmamaktadır. El egzemasından eritrodermik döküntüye kadar uzanan geniş bir spektruma sahiptir. Tanı öykü ve klinik özelliklere dayanılarak konulmaktadır. Bu özelliklere göre AD tanı kriterleri ilk olarak 1980 yılında Hanifin ve Rajka tarafından belirlenmiştir (107) (**Tablo 1**). Bu tanı kriterleri majör ve minör kriterlerden oluşur. AD tanısı için kaşıntı

ile birlikte en az 3 majör kriter gereklidir. Üç minör kriter majör kriter yerine geçebilmektedir. Kaşıntı bir majör kriter olduğu için en az üç majör kriter ve buna eşlik eden 3 minör kriter olması AD tanısı için yeterlidir (14).

Tablo 1: Atopik dermatit tanısında Hanifin-Rajka kriterleri (108)

ATOPIK DERMATİT TANISINDA HANİFİN-RAJKA KRİTERLERİ
Majör Kriterler (En az üç majör kriter bulunmalıdır)
Kaşıntı Tipik morfolojik özellik ve dağılım gösteren deri lezyonları Kronik ya da kronik olarak tekrarlayan dermatit Kişisel ve ailesel atopi öyküsü
Minör Kriterler (En az üç minör kriter olmalıdır)
Kserozis İktiyozis / palmar çizgilenme / keratozis pilaris Erken (Tip I) deri testi reaktivitesi Artmış serum IgE Erken başlangıç yaşı Kutanöz enfeksiyonlara eğilim / bozulmuş hücre aracılı bağışıklık Non spesifik el ve ayak dermatitlerine eğilim Meme egzeması Keilitis Tekrarlayan konjunktivit İnfraorbital dennie Morgan çizgileri Keratokonus Anterior subkapsüler katarakt Periorbital koyulaşma Fasial solgunluk ve eritem Pitriasis alba Anterior boyun katlantısı Terleme ile tetiklenen kaşıntı Yün ve lipid çözücülere intolerans Perifoliküler belirginlik Gıda intoleransı Çevresel ya da emosyonel faktörler tarafından etkilenen klinik seyir Beyaz dermografizm

İnfantlar için 1987 yılında Hanifin, Koswick ve Seymour farklı tanı kriterleri önermiştir. Bu kriterlere göre AD tanısı için en az iki majör veya 1 majör ve 1 minör kriter gereklidir (109).

Tablo 2: Atopik dermatitli infantların tanısında Hanifin, Koswick ve Seymour kriterleri

Majör Kriterler
1- Ailesel atopi öyküsü 2- Tipik morfoloji ve dağılım 3- Pruritus
Minör Kriterler
1- Kserozis, iktiyozis veya hiperlineer avuç içleri 2- Perifoliküler belirginleşme 3- Postaurikular fissürasyon 4- Saçlı deride deskuamasyon

1994 yılında Williams ve İngiliz çalışma grubu (UK working party), toplum bazlı geniş epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmak üzere, Hanifin ve Rajka'ya ait tanı kriterlerini basitleştirerek yeni kriterler belirlemişlerdir (İngiliz Çalışma Grubu Kriterleri) (101) (**Tablo3**).

Tablo 3: İngiliz çalışma grubu kriterleri (epidemiyolojik çalışmalar için)

İngiliz çalışma grubu kriterleri
1- 2 yaşından önce başlangıç (4 yaşından küçüklerde kullanılmaz) 2- Fleksural tutulum öyküsü (10 yaşından küçüklerde yanak tutulumu dahil) 3- Jeneralize deri kuruluğu 4- Kişisel ve/veya ailesel atopi öyküsü (4 yaş altında 1. derece akrabada atopi öyküsü) 5- Görünür fleksural egzema (4 yaş altında alın, yanak veya bacak dış yüzünde dermatit)

1998 yılında bildirilen milenyum kriterlerine göre allerjen spesifik IgE pozitifliği AD tanısı için mutlak kriter olarak kabul edilmiştir. Bunun yanında, kaşıntı, tipik morfoloji ve dağılım, kronik-kronik tekrarlayan seyir kriterlerinin de en az ikisi sağlanmalıdır (110). Güncel olarak Amerikan Dermatoloji Akademisi tarafından tanı kriterleri 2001 yılında düzenlenmiştir (111) (**Tablo 4**).

Tablo 4: Amerikan Dermatoloji Akademisi atopik dermatit tanı kriterleri

A. Temel özellikler (Mutlaka olması gerekenler)
1- Kaşıntı 2- Egzema (akut, subakut, kronik) a. Tipik morfoloji ve yaşa özgü dağılım b. Kronik ya da tekrarlayıcı seyir
B. Önemli özellikler (Çoğu vakada görülen ve tanıyı destekleyenler)
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 dermatografizm, 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 -Seboreik dermatit -Alerjik kontakt dermatit -İktiyoz -Kutanöz lenfoma -Psöriyazis -İmmün sistem yetmezliği hastalıkları

2.1.7. AYIRICI TANI

AD geniş bir ayırıcı tanı yelpazesine sahiptir. Bunlar diğer kronik dermatozlar, infeksiyonlar, enfestasyonlar, maligniteler, metabolik, genetik ve otoimmün hastalıklardır (**Tablo 5**). Seboreik dermatit genellikle yaşamın ilk bir ayında saçlı deriye yapışık kalın skuamlar şeklinde görülür. İntertirijnoz bölgeler ile

retroauriküler bölge de etkilenebilir. Skabiyes özellikle bebeklerde generalize bir hal aldığında AD’i taklit edebilir. Skabiyes tanısı, skabiyesin tipik klinik bulguları olan sillion, vezikül perle, küçük kurutlu papüller, aksilla ve bez bölgesi tutulumu, akral vezikülopüstüllerin varlığı konulur. Gelişme geriliği, rekürren sistemik enfeksiyonlar, malabsorbsiyon ve peteşi eşlik ediyorsa pimer immun yetmezlikler düşünülmelidir. Wiskott-Aldrich sendromu, rekürren ciddi enfeksiyonları ve deri bulguları ile AD’i taklit edebilir. Yüksek serum IgE seviyesi, tekrarlayan derin bakteriyel abseler, fluktuan soğuk abseler, saçlı deri, kasık ve aksilla tutlumu ile Hiper IgE sendromu AD’e benzer. Kişisel ve ailesel atopi öyküsü olmayanlarda allerjik kontakt dermatit için ayrıntılı öykü alınmalı gerekirse yama testi planlanmalıdır. Tedaviye cevap vermeyen veya atipik dağılımlı lezyonlara sahip AD hastalarında kullanılan topikal ilaçlara karşı kontakt dermatit gelişebilir. Özellikle erişkin dönemde kutanöz T hücreli lenfoma ve Sezary sendromu da ayırıcı tanıda düşünülmeli ve farklı alanlardan çoklu biyopsi yapılmalıdır (112-114).

Tablo 5: Atopik dermatit ayırıcı tanısı

Kronik Dermatozlar	İnfeksiyon/enfestasyonlar	Metabolik/Genetik Bozukluklar
Seboreik dermatit Kontakt dermatit Psöriazis Liken simpleks kronikus	Skabiyes Dermatofitoz İmpetigo HIV ilişkili dermatozlar	Netherton sendromu Ektodermal displaziler Keratozis pilaris Fenilketonüri Akrodermatitis enteropatika
Primer İmmun Yetmezlikler	Otoimmün Hastalıklar	Maligniteler
Wiskott-Aldrich sendromu Hiper IgE sendromu Ataksi telenjiektazi Digeorge sendromu	Dermatitis herpetiformis Pemfigus foliaceus Dermatomiyoit Lupus eritematozus	Mikozis fungoides/Sezary sendromu Langerhans hücreli histiyositozis

2.1.8. TEDAVİ

AD tedavisinde çok yönlü bir yaklaşım gereklidir. Tedavinin amaçları kaşıntı gibi semptomları hafifletmek, inflamasyonu ve atak sıklığını azaltmak ve enfeksiyonla mücadele etmektir. AD tedavi yönetimi, cilt bariyer fonksiyonun restorasyonu, inflamasyonun azaltılması, tetikleyici veya alevlendirici faktörlerin tanımlanması ve ortadan kaldırılması ile sağlanır. Hastalığın kronik doğası, tetikleyici faktörleri, tedavi seçenekleri ve tedavi planını içeren bilgiler ile hasta eğitimi hastalığın psikolojik yükünü azaltmada merkezi öneme sahiptir. Tedavi seçimi; hastalığın şiddeti, verilecek tedavinin olası yan etkileri, tedavinin hasta veya ailesinin yaşam kalitesine etkisi göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Hastalar ayrıca daha fazla bilgi edinebilecekleri ve yardım alabilecekleri destek kuruluşlarının farkında olmalıdırlar.

AD'de tedavi yaklaşımı dört grupta sınıflandırılabilir.

1. Topikal tedaviler
2. Sistemik tedaviler
3. Fototerapi
4. İmmunoterapi.

2.1.8.1. Topikal Tedaviler

I- Derinin nemlendirilmesi: AD hastalarının günde en az iki defa nemlendirici kullanmaları önerilmektedir. Bunlar krem, losyon, pomad veya banyo yağları formunda olabilir ve derinin kuruluk şiddeti, uygulanacak bölge ve mevsime göre seçilmelidir. Nemlendiricilerin remisyon döneminde de kullanımı önemlidir. Böylelikle hastaların topikal kortikosterod ihtiyaçlarının azaldığı saptanmıştır. Bunlar kuruluktan kaynaklanan ağrılı çatlak ve fissür oluşumunu önleyerek cilt bariyer fonksiyonunu düzeltir. Klasik sabunlar yerine hassas vücut yıkayıcılar ve nemlendirici banyo yağları kullanılmalıdır. Uzun süren sıcak banyolardan kaçınılmalı, banyo sonrası hemen nem kaybı olmadan nemlendiricilerin kullanımı önerilmektedir (115, 116).

II- Topikal kortikosteroidler : AD hastalarında en sık kullanılan antiinflamatuvar ajanlardır. Topikal kortikostreoidlerin potensleri vazokonstriktör etki

güçlerine göre belirlenir ve yedi gruba ayrılır (117).

Topikal kortikosteroidlerin kullanımı lezyonların şiddetine, kullanıldığı vücut alanına, toplam yüzey alanına ve hastanın yaşına göre planlanmalıdır. Derinin ince olduğu göz kapağı, aksilla, yüz ve genital bölgede düşük potensli; kalın, likenifiye plaklar ve palmoplantar bölgede yüksek potensli kortikosteroidler tercih edilmelidir. Hastalığın kontrolünü sağlayan en zayıf kortikosteroid kullanılmalıdır. Akut vakalarda bir, kronik vakalarda da altı haftaya kadar günde bir yada iki kez kortikosteroid kullanımı kronik hastalığı kontrol altına almak için önerilmektedir. Bunu steroidsiz destekleyici (nemlendirici) tedavinin kullanıldığı dönem izler. Bununla birlikte hastalığın inaktif olduğu dönemde topikal steroidlerin aralıklı kullanımının atak sayısını ve uzun vadede toplam steroid miktarını azalttığını gösteren kanıtlar vardır (118).

Topikal kortikosteroidlerin, atrofi, telenjiektazi, stria, perioral dermatit, akne, katarakt ve glokom gibi lokal yan etkileri bulunmaktadır. Bunun yanında Cushing sendromu, kemik dansitesinde azalma, hipotalamus-pituitar-adrenal aks süpresyonu, büyüme gelişme geriliği gibi sistemik yan etkileri de olabilir (119). Çok güçlü kortikosteroidler bebeklerde kontrendikedir ve çocuklarda çok dikkatli olarak kullanılmalıdır. Çocuklarda düzenli ve yakın takip gereklidir.

III- Topikal kalsinörin inhibitörleri (TKİ): Pimekrolimus ve takrolimus olmak üzere iki topikal formda kalsinörin inhibitörü vardır. Kalsiyum kalmodulin bağımlı kalsinörin aktivitesini baskılayarak T hücre aktivasyonunu baskılayan immünmodülatör ajanlardır. Takrolimus pomad %0,03 ve pimekrolimus krem %1 iki yaş üstü çocuklarda, takrolimus pomad %0,1 erişkinlerde orta-ağır şiddette AD tedavisinde onaylıdır. Steroidlerden farklı bir etki mekanizmasına sahip oldukları için cilt atrofisine neden olmazlar. Bu nedenle yüz, göz kapağı gibi atrofiye eğilimli bölgeler için uygun bir seçenektir. TKİ'nin topikal kortikosteroid tedavisine cevapsız veya bu tedavinin kontrendike olduğu orta-şiddetli AD hastalarında kullanılması uygundur (120). Bu ajanlar uygulandıkları alanda yanma batma hissine sebep olabilirler. Nefropatili hastalarda, hamilelerde, fototerapi alanlarda, Netherton sendromunda güvenlik nedeniyle kullanımı önerilmemektedir. TKİ'nin uzun süreli kullanımının deri kanserleri ve lenfoma gelişimi ile ilgili olabileceğine dair FDA

2005’de bir uyarı yayınlamıştır. Fakat bununla ilgili kanıtlanmış bir çalışma olmadığı için uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır (112, 114, 121-124).

Günde 2 kez 6 hafta boyunca uygulama önerilir. TKİ, AD atak sayısını ve şiddetini azaltmakta, ataklar arası süreyi uzatmakta ve kaşıntı gibi deri bulgularını hafifletmektedir (125-127).

IV- Islak bandaj uygulaması: Küçük çocuklarda şiddetli AD tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. İki katmandan oluşan bandajın deriye temas eden alt katmanına ılık su emdirilirken üst katmanı kuru kalır. Bandaj sarılmadan önce sıklıkla düşük potensli topikal kortikosteroid uygulanır. Aynı şekilde nemlendirici de uygulanabilir. Bandaj 12 saatte bir değiştirilir veya gecedan sabaha kadar olan sürede vücutta kalacak şekilde yapılır. Topikal kortikosteroidin sistemik yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır. Şiddetli ve tedaviye dirençli AD hastalarında ıslak bandaj tekniğinin kısa dönemde etkili olduğu bildirilmekle beraber uzun dönemde steroid yan etkisi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır (101, 128, 129).

V- Topikal katran bileşikler: AD hastalarında katran preparatlarının antiinflamatuvar ve antipruritik etkilerinden yararlanılmaktadır (100, 130).

VI- Topikal kromolin sodyum: Kromolin sodyumun kaşıntıyı azaltarak, uyku bozukluğu olan AD hastalarında faydalı olduğu belirlenmiştir (131).

VII- Topikal doksepin: Hem trisiklik antidepresan hem de H1 ve H2 blokörü olan doksepin hidroklorid AD’de kaşıntıyı azaltmaktadır (131).

VIII- Topikal spesifik fosfodiesteraz-4 (PDE-4) inhibitörleri: PDE inhibitörlerinin belirgin antiinflamatuvar etkisinin AD’de etkili olduğu bildirilmektedir (131).

2.1.8.2. Sistemik Tedaviler

Topikal tedaviye yanıtız şiddetli AD hastalarında kullanılmalıdır.

I- Sistemik kortikosteroidler: Antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkileriyle AD’in akut ataklarının kısa süreli tedavisi veya dirençli hastalarda yavaş etkili ilaçların etkileri başlayana kadarki süreçte hızlı iyileşme amacıyla kullanılırlar. Sistemik steroidlerle dramatik klinik iyileşme olmasına rağmen kesildiklerinde AD

atağı geri tepme şeklinde gelişir. Bu yüzden steroid dozu kademeli olarak kesilmeli, nemlendirici ve topikal steroid ile birlikte yoğun topikal destek tedavisi yapılmalıdır. Hipotalamohipofizer aks baskılanması, hiperglisemi, osteoporoz, avasküler kemik nekrozu, hipertansiyon, katarakt, glokom gibi yan etkiler görülebilir. Uzun dönem kullanımında ciddi yan etkileri ve kesildikten sonra nüks olması nedeniyle uzun süreli kullanımı önerilmemektedir (114, 125, 126).

II- Siklosporin: İmmünsüpresif ve antiinflamatuvar bir ajan olan siklosporin, hücre içi siklofiline bağlanır ve kalsinörin fosfatazı inhibe ederek T lenfosit aktivasyonunu inhibe eder. Şiddetli seyreden ve uzun süreli sistemik kortikosteroid tedavisi gerektiren AD hastalarında kullanılabilir. AD'nin şiddetine göre yüksek doz (3-5 mg/gün) veya düşük doz (2,5 mg/gün) olarak verilebilir. Yüksek doz başlanıp etkin minimal doza düşmek de bir diğer yaklaşımdır. Kısa sürede etki istenen durumlarda tercih edilebilmekle birlikte hipertansiyon ve nefrotoksisite gibi yan etkileri vardır. Tedavi takibinde tansiyon ve kreatinin düzeyi takibi gereklidir (7, 126, 132, 133).

III- Metotreksat : DNA sentezini, pürin ve pirimidin oluşumunu engelleyerek inhibe eden bir folik asit antagonistidir. Adenozin lökosit kemotaksisini, nötrofil ve makrofajlardan serbest oksijen radikal salınımını, TNF- α , IL-10 ve IL-12 salınımını azaltarak antiinflamatuvar etki gösterir. Orta-şiddetli AD hastalarında etkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle şiddetli AD'de siklosporin tedavisi etkili değil veya kontrendike ise önerilir. Haftalık kullanılabileceği gibi (7,5-25 mg/hafta), her hafta 4 gün art arda günde 2,5 mg alınması şeklinde de kullanılabilir (126, 134-136).

IV- Azatioprin : İmmünsüpresif ve antiproliferatif etkilidir. Etkisi geç dönemde ortaya çıktığı için akut hastalarda ilk seçenek olarak kullanılmaz. Şiddetli AD'de akut dönemde oral siklosporin ile dermatit baskılandıktan sonra uzun dönem tedavisi için azatiopürin 2-3 mg/kg/gün dozunda kullanılabilir. Diğer immünsüpresif ajanlara göre uzun dönemde daha az toksik olduğu bildirilmiştir. Yan etkisi olarak kemik iliği supresyonu ve karaciğer enzimlerinde artış görülebilmektedir (101, 128).

V- Mikofenolat mofetil: İnozin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek pürin sentezini önleyen immünsüpresif bir ajandır. Diğer tedavilere dirençli

AD hastalarında etkili olduğu bildirilmiştir. Mikofenolat mofetil 2 gr/gün dozunda kullanılır, genellikle iyi tolere edilir. Bulantı, kusma gibi gastrointestinal sisteme ait yan etkiler sık görülür. Tedaviye 4-8 hafta içinde yanıt alınamazsa ilaç kesilmelidir (114, 136).

VI- İnterferon gama: AD’de interferon seviyesi düşmüş olup, IgE seviyesi artmıştır. Th2 proliferasyonunu ve fonksiyonunu baskılayarak eozinofil sayısını ve IgE cevabını baskılayarak etkisini gösterir. Diğer sistemik tedavilerin kullanılmadığı durumlarda tercih edilebilir. Kas ağrısı, grip benzeri semptomlar, nöropsikiyatrik yan etkiler görülebilir (114, 126, 135).

VII- Biyolojik ajanlar

Omalizumab: İgE’nin yüksek afiniteli reseptörüne bağlanmasını engelleyen anti-İgE monoklonal antikorudur. AD’deki etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Orta-ağır şiddette alerjik astım ve AD’si olan 21 hastanın incelendiğı çalışmada omalizumabın anlamlı düzelmeye neden olduğı gösterilmiştir (137).

Ritüksimab: B lenfositleri inhibe eden anti-CD20 monoklonal antikorudur. Şiddetli AD’li 6 hastada uygulanmış ve etkili bulunmuştur (138).

VIII- Lökotrien intibitörleri: Zafirlukast, montelukast, zileuton, AD’ de etkili olup, zafirlukast ve zileuton 12 yaş üstünde, montelukast 6 aydan büyük çocuklarda kullanılabilir. Montelukast’ın orta ve şiddetli AD’de kaşıntıyı azalttığı tespit edilmiştir (139).

IX- İntravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisi: Pahalı ve elde edilmesi zor bir tedavi olduğundan kullanımı kısıtlı olmakla birlikte dirençli AD’de yavaş ve anlamlı düzelme bildirilmiştir (131, 140).

X- Yardımcı farmakolojik tedaviler

Sistemik antihistaminikler: Dermisteki H1 reseptörleri inhibe ederek histamine bağlı kaşıntıyı azaltırlar fakat AD’deki kaşıntıda histamin dışındaki mediyatörler de rol aldığı için bazı hastalarda etkisi sınırlıdır. Sedatif antihistaminikler, kaşıntı-kaşıma kısır döngüsünü kırarak özellikle uyku bozukluğuna

sebeup olan AD'de yararlıdır (113, 125).

Antimikrobiyal tedavi: AD'li hastalarda S. aureus kolonizasyonu sık görüldüğünden sekonder enfeksiyon gelişimini azaltmak için antiseptik solüsyonlar (triklozan ve klorheksidin) kullanılabilir. Antiseptik solüsyonlar nemlendiricilerin içinde, banyo suyuna eklenerek kullanılabilir. Hafif ve lokalize enfeksiyonlarda fusidik asit veya mupirosin topikal olarak kullanılabilir. Yaygın sekonder enfeksiyonlarda sistemik antibiyoterapi gerekmektedir. Pensilinler, 1. ve 2. Kuşak sefalosporinler (7-10 gün) verilebilir (125, 126, 141, 142).

Kromolin sodyum : Besin alerjisinde kullanılan bu ajanın, besinlerin neden olduğu AD'li çocuklarda etkili olduğu bildirilmiştir (108).

2.1.8.3. Fototerapi

Akut dönemdeki yaygın AD hastalarında uzun dalga boylu (340-400nm) UVA'nın (UVA1) başarılı olduğu bildirilmiştir. UVA'nın Th2 sitokinlerinin yapımını düzenlediği, serum eozinofil sayısı ve 'eozinofilik katyonik protein' düzeyini azalttığı gösterilmiştir. UVA1 akut dermatitde hızlı ve etkili olmakla birlikte uzun dönem yan etkileri bilinmemektedir. Bununla birlikte kronik lezyonlarda UVB'nin özellikle darbant UVB'nin (NB-UVB) (311-313 nm) daha etkili olduğu bildirilmiştir (128, 143). Tedavi başlangıcında akut alevlenmeleri önlemek için topikal kortikosteroid ve nemlendirici ile kombine edilmelidir. Topikal kalsinörin inhibitörleri ile kombinasyon fotokarsinogenez riskinde artıştan dolayı önerilmez (144).

2.1.8.4. İmmünoterapi

Allergen spesifik desensitizasyonun klinik yararları olduğunu gösteren vaka raporları olsa da, çift kör kontrollü çalışmalarda, atopik dermatit tedavisinde immünoterapinin etkinliğini gösterilememiştir. İmmünoterapinin etkinliğini göstermek için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır (145).

2.1.8.5. Fitoterapi

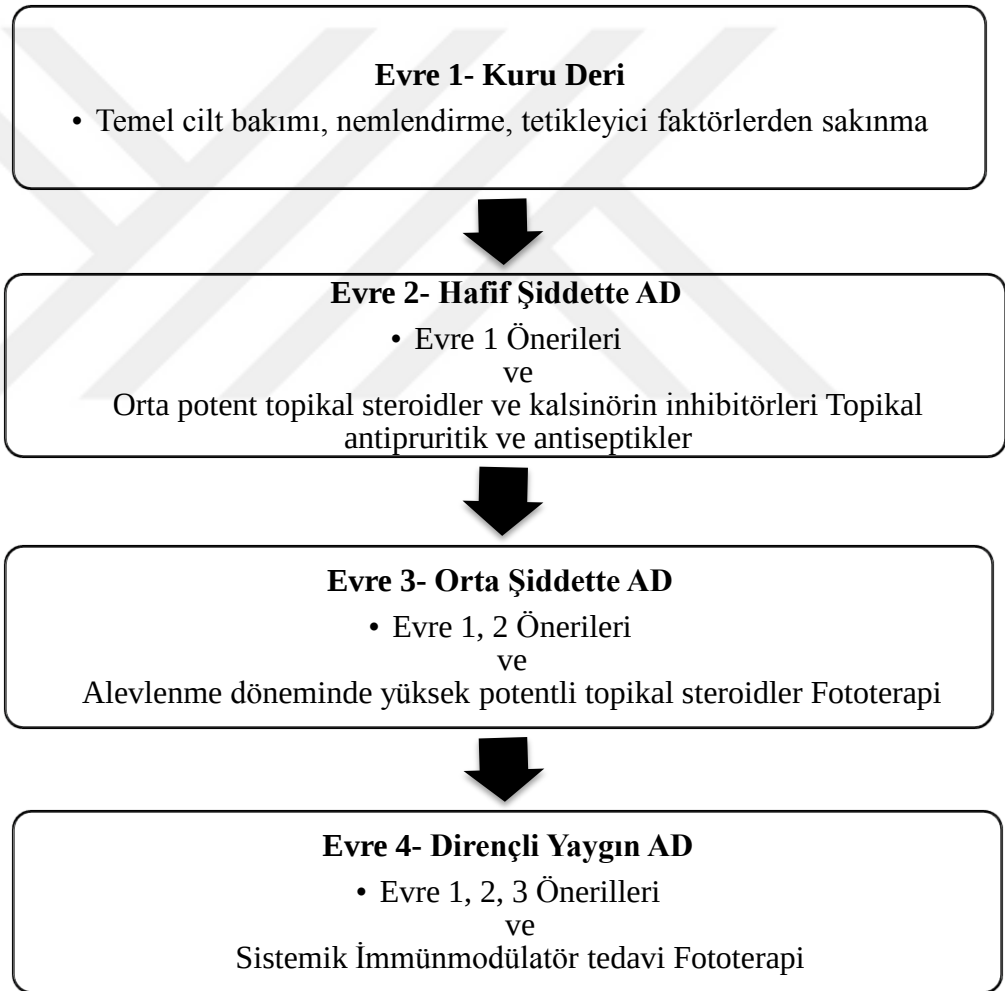
Son yıllarda tamamlayıcı alternatif tıbbı, AD tedavisinde artan bir eğilim

vardır. Atopik dermatitte yararlı etkiye sahip topikal ve oral kullanım için birçok aktif doğal ajan bulunmaktadır. Hindistan cevizi yağı (staf.aureus kolonizasyonunu azaltarak), koloidal yulaf ezmesi, ayçiçek yağı, hardal yağı, çin bitkisel terapiler bu doğal ürünlerden birkaçıdır (146).

2.1.8.6. Basamak Tedavisi

AD relaps ve remisyonlarla seyreden kronik bir hastalık olduğu için, hastalığın remisyonda tutulabilmesi için kullanılan tedavi yöntemidir (147) (**Tablo 6**).

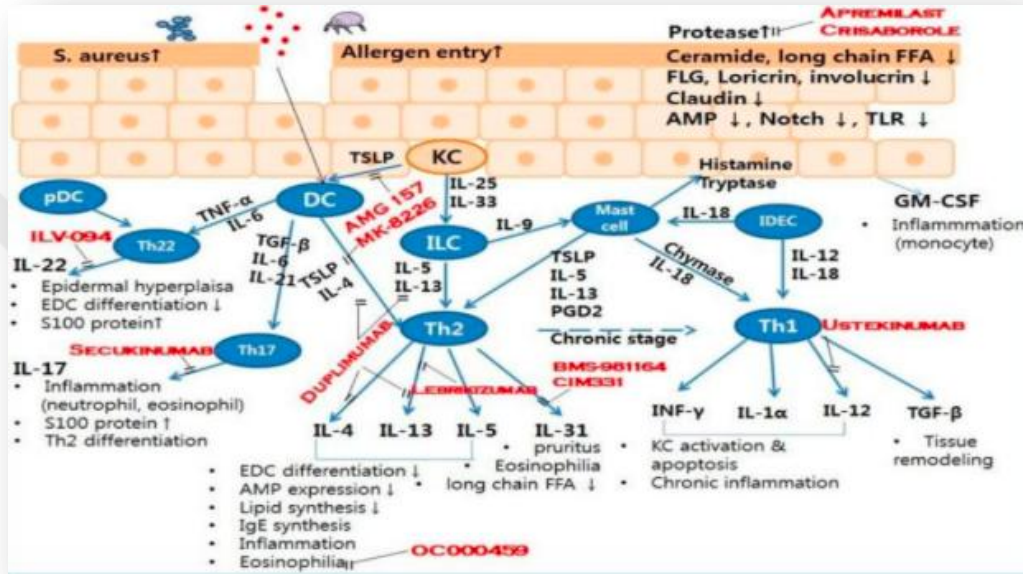
Tablo 6: AD basamak tedavisi



2.1.8.7. Güncel Tedaviler

AD patogenezinin daha ayrıntılı anlaşılmasıyla birlikte hedefe yönelik tedaviler önem kazanmıştır (**Resim 3**). IL-31 reseptörü (CIM331), IL-22 (ILV-094),

IL-13 (tralokinab), IL-12 / IL-23 (ustekinumab) ve IL-4 reseptörü (dupilumab) gibi sitokin ve sitokin reseptörlerine karşı antikorlar araştırılmaktadır. Dupilumab IL-4/13'ü hedefleyen monoklonal antikordur. Faz 3 çalışmaları, yüksek etkinlik ve güvenlik profilini desteklemektedir (148). Sistemik bir fosfodiesteraz inhibitörü olan Apremilast ve Jak inhibitörü olan Tofacitinib, AD tedavisinde araştırılan diğer ajanlardır (149).



Resim 3: AD’te inflamasyon ve hedefe yönelik tedaviler (148)

2.2. SİNNAMALDEHİT

Latince adı ‘Cinnamomum Verum’ olan tarçın, defnegiller familyasından olup 100’den fazla türe sahiptir. Tarçın, Sri Lanka ve Güney Hindistanda’da yetişen küçük yaprak dökmeyen bir ağaç olan Cinnamomum zeylanicum’un kurutulmuş kabuğundan elde edilir (**Resim 4, 5, 6**). Bu ağacın kabuğu genellikle ‘Ceylon cinnamon’ (Seylan tarçın) veya ‘true cinnamon’ (gerçek tarçın) olarak anılır. Bunun sebebi ‘Çin tarçını’ olarak da bilinen, tarçının bir başka türü olan Cinnamomum cassia’nın kabuğundan ayrımını yapmak içindir. İki ağacın baharatları birbirine benzemekle birlikte Çin tarçını Seylan tarçınına kıyasla biraz daha acı bir tada sahiptir. Çoğu ticari tarçın tarifi bu iki türün karışımı şeklindedir.



Resim 4, 5, 6: Cinnamomum zeylanicum ağacı, kabuğu ve kabuğunun kurutulmuş hali

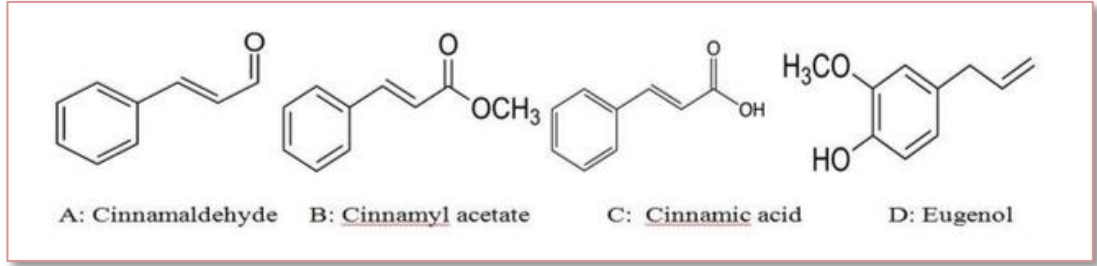
İnsanlık tarihinin en eski baharatlarından biri olan tarçının kuvvetli kokusu ve keskin bir tadı vardır. Eski Mısır'da sadece içecek ve yiyeceklere aroma katmak amacıyla değil mumyalama işleminde de kullanılmaktaydı. Tarçın'ın altından daha değerli olduğuna inanılıyordu. M.Ö 3000'li yıllarda Çinliler birçok hastalığın tedavisi için tarçın kabuklarına başvuruyordu. O dönemde yazılmış olan şifalı bitkiler kitaplarında tarçının faydalarından bahsedilmektedir. Ortaçağda en çok kullanılan bitkilerden biriydi. O dönemde zenginliğin, gücün, kudretin simgesi olarak kabul görmüştür.

Tarçına tadını ve kokusunu veren yağ, pek çok farklı bileşenden oluşmakta olup majör komponenti (% 65 ila 75'i) sinnamaldehit tarafından oluşturulmaktadır. Sinnamaldehit oda sıcaklığında yağlı sarı sıvı şeklinde olup kaynama noktası 246 ° C'dir. Sentetik olarak da üretilbilmesine rağmen tarçın kabuğunun yağının buhar distilasyonu ile daha verimli olarak elde edilir. Toksik değildir fakat uzun süreli temas tahrişe neden olabilir.

2.2.1. Kimyasal Özellikleri

Tarçın kimyasal olarak, sinnamaldehit, sinnamat, sinnamik asit gibi reçineli bileşikler ve çok sayıda temel yağdan oluşur (**Resim 7**). Zamanla tarçında bulunan reçineli temel bileşenlerin oranı artar. Sinnamaldehit koku ve tadı sağlayan asıl bileşendir. Tarçının biyolojik aktivitelerinden sorumlu tutulmaktadır (150). Temel

yağ bileşenleri, trans-sinmalaldehit, sinamil asetat ve öjenol gibi yağlardır. Tarçının farklı bölgelerinin farklı kimyasal içerikleri vardır (151).



Resim 7: Tarçın ana bileşenlerinin yapısı (148)

2.2.2. Biyolojik Aktivitesi ve Çalışmalarda Kullanılması

Fonksiyonel gıdalar ve nutrasötikler biyoaktif bileşiklere sahiptir. Tarçının biyoaktif bileşenleri ile yapılmış olan çalışmalar, nutrasötik özelliklerinin anlaşılabilmesi açısından büyük öneme sahiptir. Başlıca bileşikler olan sinmalaldehit, öjenol, sinamil asetat pek çok alanda kullanılmaktadır. Ağırlıklı olarak aroma sanayiinde, et ve fast food çeşni, sos ve turşularında, kola tipi içecekler, tütünlerde, dişçilik ve farmasötik preparatlarda kullanılmaktadır (150).

Tarçın bileşenlerinin, antioksidan, antiinflamatuvar, antidiyabetik, antimikrobiyal, lipid düşürücü ve kardiyovasküler hastalıkları azaltıcı etkilerine ek olarak, Parkinson ve Alzheimer gibi nörolojik bozukluklara karşı da aktivitesinin olduğu bildirilmiştir (152).

Antioksidanlar, metabolik hastalıklarda ve yaşla ilişkili sendromlarda serbest radikallere ve hasarlara yanıt verdikleri için yaşamın sürdürülmesinde önemli bir yer tutarlar. Mancini-Filho ve ark. tarçın bileşenlerinin antioksidan özelliklerini bildirmişlerdir (153). Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada Cinnamomum verum kabuğu tozunun 90 gün boyunca uygulanması sonucu kardiyak ve hepatik antioksidan enzimler, lipid konjuge dienler ve glutatyon ile antioksidan aktiviteler üretildiği gösterilmiştir (154).

Tarçından izole edilen ‘insülin kuvvetlendirici madde’ ile tarçının antidiyabetik etkileri streptozisin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda gösterilmiştir

(155). Yakın tarihli bir çalışmada tarçının, insülin sekresyonunun artmasına bağlı olarak glisemik kontrollere yardımcı olduğu saptanmıştır. Pankreastaki oksidatif stres ortamının iyileştirilmesinin pankreatik β hücrelerine koruma sağlayabileceği düşünülmektedir (156).

Tarçının gram pozitif organizmalara (*Listeria monocytogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus cereus*) ve aynı zamanda gram negatif bakterilere (*Salmonella choleraesuis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) karşı antimikrobiyal etkileri gösterilmiştir (157).

Birkaç çalışmada sinnamaldehitin kardiyovasküler sistem üzerine koruyucu etkisi gösterilmiştir. Kobay ve köpeklerle yapılan çalışmalarda sinnamaldehitin vasküler düz kası gevşeterek hipotansif etki gösterdiği saptanmıştır (152).

Cinnamofilin, *Cinnamomum philippinensis*'den izole edilmiş bir tramboksan A2 reseptör antagonistidir. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, rat beyinlerinde iskemik hasara karşı koruma sağladığı bildirilmiştir (158).

Sinnamaldehytin antikanser etkileri de bildirilmektedir. Anjiogenez inhibitörü olarak etki ettiği gösterilmiştir (159). Sinnamaldehyten türevi olan 2-hidroksisinnamaldehyten sentezlenebilen bir kimyasal olan CB403'ün tümör büyümesini inhibe edebildiği saptanmıştır. Hayvanlar üzerindeki çalışmalar ve hücre kültürü temelli araştırmalarda CB403'ün antitümör ve büyümeyi önleyici özellikleri, tarçının bir antikanser ajanı olarak kullanılma potansiyeli olduğunu göstermektedir (160).

Farelere tarçın verilmesinin, kolesterol ve trigliserid seviyesinin azalmasına yol açarak lipid profili üzerindeki olumlu etkisi gösterilmiştir (161). Bir başka çalışmada ratlara 35 gün boyunca *Cinnamomum cassia* tozu verilmiş ve total kolesterol, trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein seviyesinde azalma saptanmıştır (162).

Tarçın ve esaslı yağlarının antiinflamatuvar etkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bir çalışmada tarçından elde edilen 2-hidroksisinnamaldehyt'in aktive B hücrelerinin nükleer faktör kappa hafif zincir (NF- κ B) arttırıcı maddesinin

aktivasyonunu inhibe ederek nitrik oksit üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (163). Yakın tarihli bir diğer çalışmada sinnamaldehitin alerjik rinit modeli oluşturulan ratlarda, lamina propria inflamatuvar hücre infiltratını azaltarak antiinflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır (164).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 571 sayılı kararı ile yapıldı.

3.1. Farelerin Temini

Bu çalışmada kullanılan BALB/c türü erkek fareler, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden temin edildi. Çalışma süresince Yeditepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu esaslarına uyuldu. 6-8 haftalık, 30 ± 2 gram ağırlığında 24 adet erkek fare deney gününe kadar standart barınma kafeslerinde tutuldu. Her bir kafeste 6 fare bulunduruldu. Deney boyunca içme suları günlük değiştirildi ve standart kafes temizliği yapıldı. Fareler 21 C° oda sıcaklığı arasında, havalandırması olan, 12 saat aydınlık-karanlık siklusları olan odalarda barındırıldı. Farelere deney boyunca ad-libitum standart pelet yem ve içme suyu verildi.

3.2. Deney Grupları

Grup A (N=6) : Kontrol Grubu

Grup B (N=6) : 2,4-dinitroflorobenzen (DNFB) ile AD oluşturulan grup

Grup C (N=6) : 2,4-dinitroflorobenzen ile AD oluşturulmuş + Topikal kortikosteroid tedavisi verilen grup

Grup D (N=6) : 2,4-dinitroflorobenzen ile AD oluşturulmuş + 50mg/kg/gün sinnamaldehit verilen grup

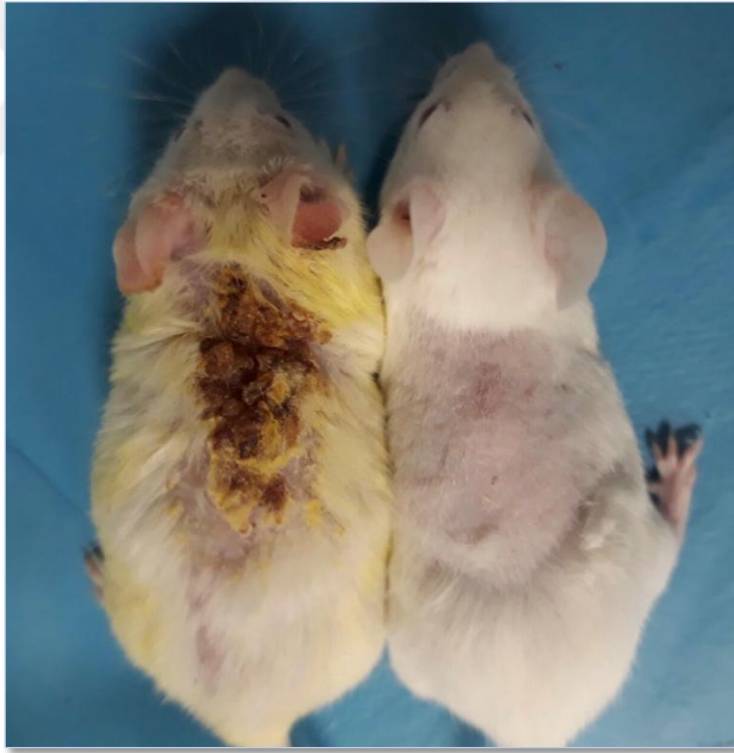
3.3. Dermatit Oluşturulması, Kortikosteroid Uygulanması ve Sinnamaldehit Verilmesi

Dermatit oluşturulması: AD benzeri lezyonlar oluşturmak için Sözmen ve ark.'nın çalışmasından yararlanıldı (165). Dermatit oluşumunda kullanılan DNFB , Santa Cruz Bioteknoloji'den (Santa Cruz, CA, USA) temin edilmiş, aseton ve zeytin yağı (4:1) karışımı içinde çözündürülmüştür. Sensitizasyon için farelerin (grup B, C,D) traş edilmiş sırt bölgelerine, ilk hafta boyunca 100 µL% 0.5 DNFB

uygulanmıştır. İlk haftadan sonraki 4 hafta boyunca, haftada iki kez 100 µL% 0.2 DNFB uygulanmaya devam edilmiş 5. haftanın sonunda deri lezyonları gelişmiştir (**Resim 8**). 5-8. haftalar arası inflamasyonu korumak için haftada 1 gün 100 µL% 0.2 DNFB uygulanmasına devam edilmiştir (**Tablo 8**).

Topikal kortikosteroid uygulanması: C grubundaki farelere, 5-8. haftalar arası orta potent topikal kortikosteroid (Mometazon furoat krem) günde 1 kez ince bir tabaka halinde sırt bölgelerine uygulandı.

Sinnamaldehit verilmesi: Santa Cruz Bioteknoloji'den (Santa Cruz, CA, USA) temin edilen sinnalaldehit D grubundaki farelere 5-8. haftalar arası 50mg/kg/gün olacak şekilde gastrik lavaj yoluyla verildi.



Resim 8: Sağda 1. grup fare ile 5. haftanın sonunda dermatit oluşturulmuş fare

Tablo 7: AD modeli oluşturulması, beslenme ve tedavi

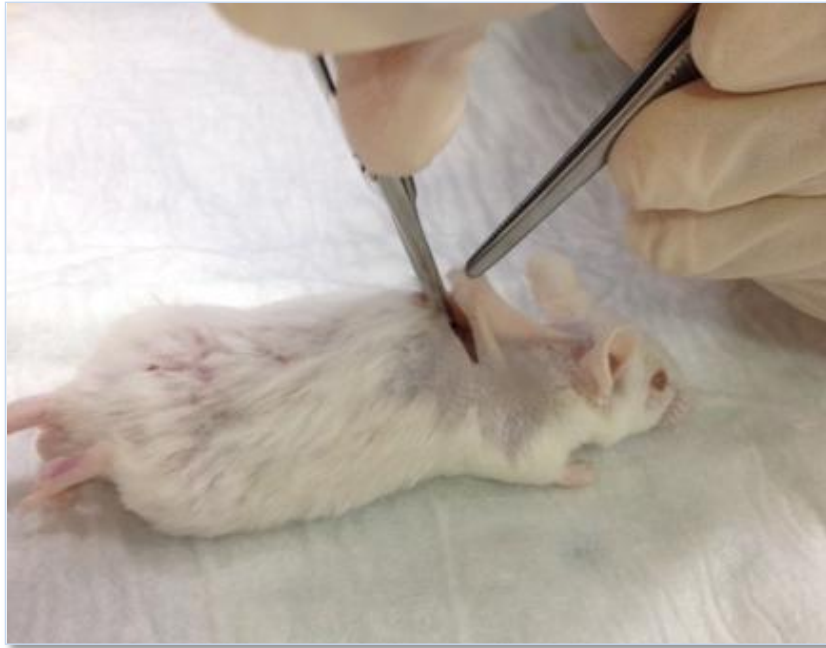
GRUPLAR	Duyarlandırma (5 hafta)	5-8. Hafta, Beslenme ve Tedavi
Grup A Kontrol (6)	1.hafta hergün, sonraki 4 haftada 2 gün aseton ve zeytin yağı karışımı sırta uygulandı.	5-8. haftalarda normal diyet verilen farelerin sırtına 1/hf aseton+zeytinyağı karışımı uygulandı.
Grup B AD modeli(6)	1.hafta hergün 100 µL% 0.5 DNFB, sonraki 4 haftada haftada 2 gün 100 µL% 0.2 DNFB sırta uygulandı.	5-8 haftalarda normal diyet verilen farelere 1/hf 100 µL% 0.2 DNFB sırta uygulandı.
Grup C AD modeli + topikal kortikosteroid tedavisi (6)	1.hafta hergün 100 µL% 0.5 DNFB, sonraki 4 haftada haftada 2 gün 100 µL% 0.2 DNFB sırta uygulandı.	5-8 haftalarda normal diyet verilen farelerin sırt bölgesine 1/hf 100 µL% 0.2 DNFB ile günlük orta potens topikal kortikosteroid tedavisi uygulandı.
Grup D AD modeli + Sınnamaldehit (6)	1.hafta hergün 100 µL% 0.5 DNFB, sonraki 4 haftada haftada 2 gün 100 µL% 0.2 DNFB sırta uygulandı.	5-8 haftalarda 50 mg/kg sınnamaldehit verilen farelerin sırt bölgesine 1/hf 100 µL% 0.2 DNFB uygulandı.

3.4. Çalışmanın Yapılması

Çalışmaya Başlama ve Takip : Çalışmaya 6 Haziran 2017 tarihinde başlandı. 56 gün sonunda 1 Ağustos 2017’de çalışma bitirildi. Çalışma sırasında fare kaybı olmadı. Deney boyunca farelerin hiçbirinde kilo kaybı, tüy dökülmesi, agresif davranma gibi durumlar izlenmedi.

Sırt Biyopsilerinin Alınması ve Değerlendirilmesi : 56 günün sonunda hayvanlar CO² solutma yöntemi ile anesteziye alındıktan sonra dekapitasyon yapılarak sakrifiye edildi. Hayvanların sırt bölgelerinden 2x2 cm²’lik alan

epidermis+dermisi içerecek şekilde eksize edildi (**Resim 9**). Deri örnekleri ışık mikroskopunda değerlendirilmek üzere tamponlanmış formolün içine koyuldu ve incelenmek üzere İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Bölümüne gönderildi. Fiksasyondan sonra biyopsi örnekleri parafin bloklara gömüldü, Leica SM 2000R model kızaklı mikrotom kullanılarak 5-µm seri kesitler elde edildi. Örnekler Hematoksilen&Eozin (H&E) ile boyandıktan sonra genel doku özellikleri incelendi ve epitel kalınlığı ölçüldü. Fotomikrograflar bir Olympus BX51 model mikroskop (Olympus Optical, Tokyo, Japonya) üzerine uyarlanmış bir Olympus DP70 kamera (Olympus, Tokyo, Japonya) ile çekilmiştir. Fotomikrograftlar her kesitten rastgele seçilen 5 alandan çekildi. Tüm kesitler endojen peroksidaz aktivitesini inhibe etmek için %3 H₂O₂ solüsyonunda 5 dakika inkübe edildi. Kesitler nemli odada +4 C°'de 18 sat boyunca 1:100'de IL-33 monoklonal antikoru (anti-IL-33 monoklonal antikoru Millipore MABF204), 1:100'de IL-25 monoklonal antikoru (anti-IL-25 monoklonal antikoru Millipore 06-1080), 1:100'de TLSP monoklonal antikoru (anti-TLSP monoklonal antikoru Millipore ABT330) ve 1:100'de anti-kaspaz 3 antikoru (anti-kaspaz 3 monoklonal antikoru ThermoScientif RB-1197-P1) ile inkübe edildi. Son olarak kesitler, diaminobenzidin, Mayer'in hematoksilini ile boyandı ve ışık mikroskopunda incelendi.



Resim 9: Farelerin sırtından eksizyonel biyopsi alınması

4. BULGULAR

4.1. Kullanılan İstatistik Metodu

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, median olarak verildi. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırılması Ki Kare Analizi ile yapıldı. Koşullar sağlanamadığından Monte Carlo simülasyonu uygulandı. Sayısal değişkenler gruplarda normal dağılım koşulunu sağlamadığında bağımsız ikiden çok grup karşılaştırmaları Kruskal Wallis testle yapıldı. Alt grup analizleri Mann Whitney U testi ile yapıp Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4.2. Histopatolojik Değerlendirme

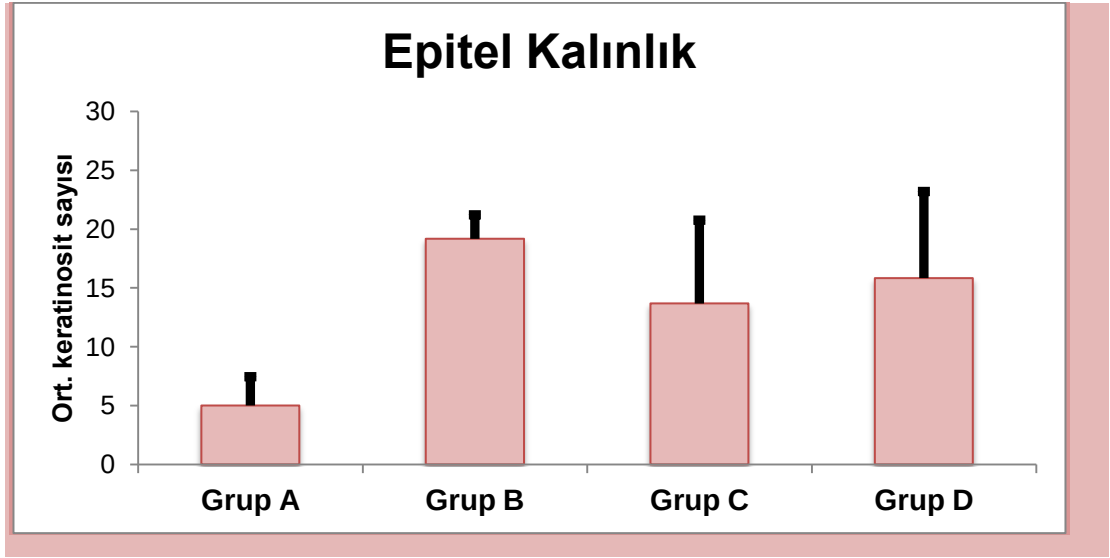
Kontrol (A) grubu, AD modeli (B) oluşturulan grup, AD+topikal kortikosteroid uygulanan (C) grup ve AD+sinnamaldehit (D) verilen gruplara ait hayvanlardan elde edilen sırt biyopsi örnekleri, epitel kalınlığı ve erozyon varlığı açısından değerlendirildi. Epitel kalınlığı açısından (ortalama keratinosit sayısı) B, C, D grupları, kontrol A Grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak fazla gözlenmişken ($P=0,002$, $P=0,009$, $P=0,004$); B,C,D gruplarının kendi arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (**Tablo 8, Resim 10**).

Tablo 8: Grupların epitel kalınlığı ve gruplar arası P değerleri

Epitel Kalınlık			
	Ort.±SD	Median	p
Grup A	5,0±2,4	4	0,003
Grup B	19,2±2,0	20	
Grup C	13,7±7,1	15	
Grup D	15,8±7,4	15	

Epitel Kalınlık	
	p
Grup A vs. Grup B	0,002
Grup A vs. Grup C	0,009
Grup A vs. Grup D	0,004
Grup B vs. Grup C	0,152
Grup B vs. Grup D	0,075
Grup C vs. Grup D	0,743

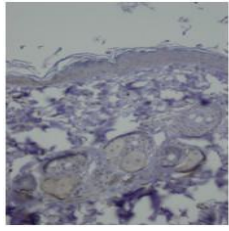
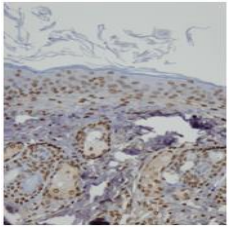
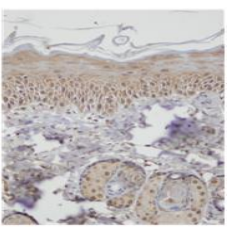
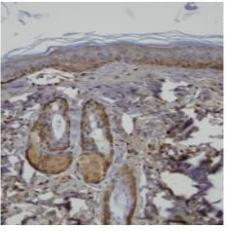
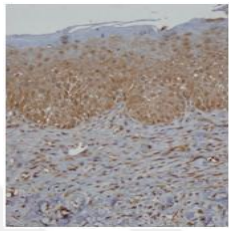
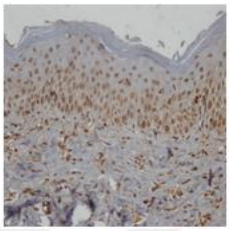
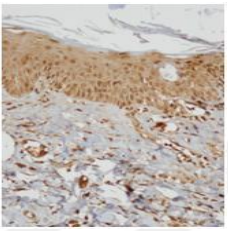
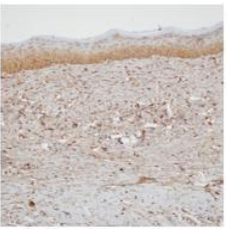
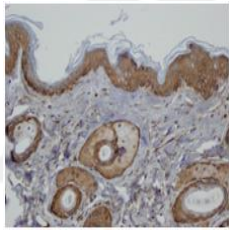
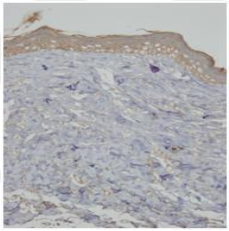
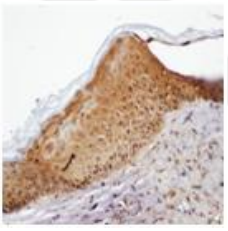
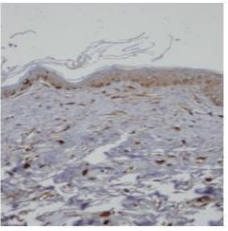
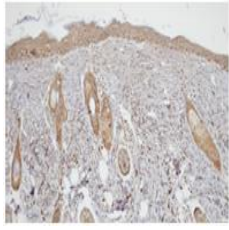
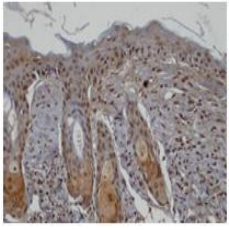
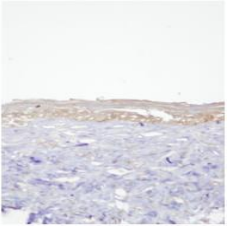
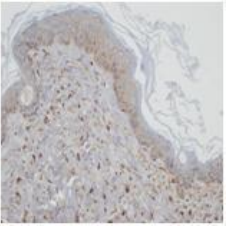
Bonferroni Düzeltmesi $p<0,00833$



Resim 10: Grupların epitel kalınlıklarının karşılaştırılması

4.3. İmmünohistokimyasal İnceleme

Kontrol (A) grubu, AD modeli (B) oluşturulan grup, AD+topikal kortikosteroid uygulanan (C) grup ve AD+sinamaldehit (D) verilen gruplara ait hayvanların sırt biyopsi örneklerinden elde edilen kesitler IL-25, IL-33, TLSP ve kaspaz-3 monoklonal antikoları ile inkübe edildikten sonra incelemede yaygınlık ve yoğunluk 0-3 arasında skorlanarak (0= yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli) değerlendirildi (**Resim10**).

	IL-25	IL-33	TLSP	KASPAZ-3
A	1 	2 	3 	4 
	5 	6 	7 	8 
	9 	10 	11 	12 
	13 	14 	15 	16 

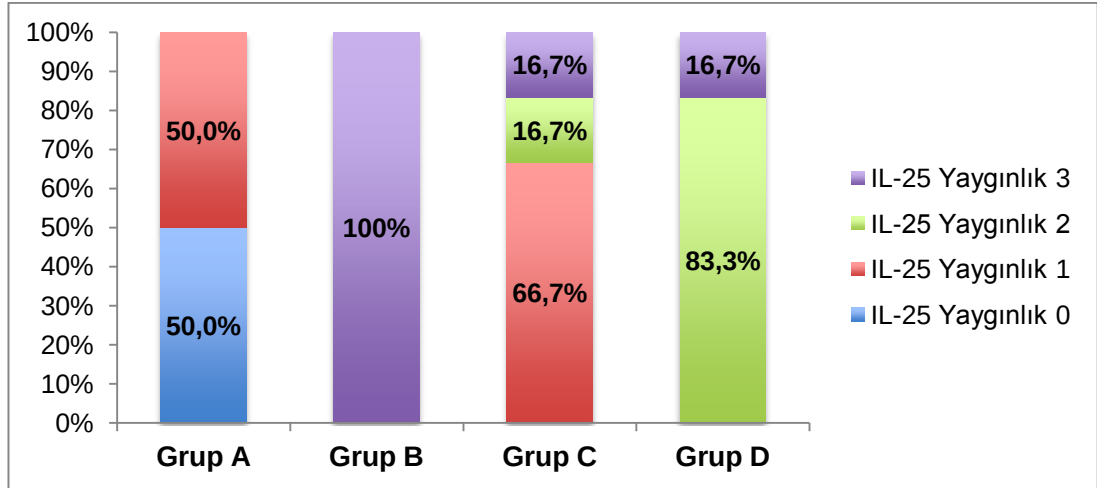
Resim 11: Grupların immünohistokimyasal analizi. 5,6,8. resimler (AD modeli) kontrol grubuna kıyasla daha fazla boyanma göstermiştir (IL-25, IL-33, TLSP). Sinnamaldehit ile beslenen grup (resim 16), kaspaz-3 ile daha az boyanma göstermiştir.

IL-25 ile boyanmada grup B, grup A ile hem yaygınlık hem de yoğunluk açısından karşılaştırıldığında, anlamlı olarak daha fazla boyanmıştır (P=0,003). Aynı şekilde grup D ile grup A karşılaştırıldığında grup D, IL-25 (yaygınlık+yoğunluk) ile boyanmada anlamlı olarak grup A'dan yüksek bulunmuştur (P=0,002). Grup B ile Grup D arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (**Tablo 9, Resim 12, 13**).

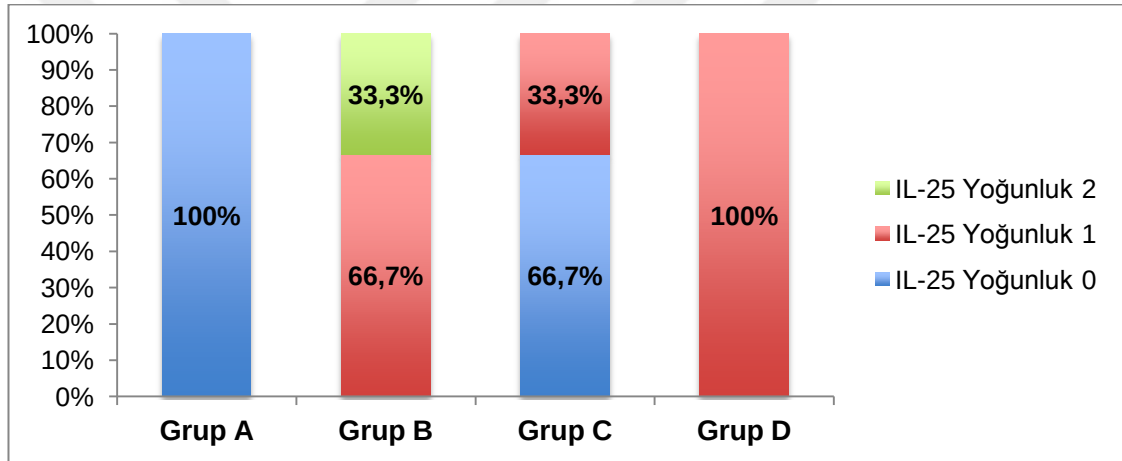
Tablo 9: Grupların IL-25 değerlendirilmesi ve gruplar arası karşılaştırma

		Grup A		Grup B		Grup C		Grup D		
		n	%	n	%	n	%	n	%	p
IL-25 Yaygınlık	0	3	50,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	<0,001
	1	3	50,0	0	0,0	4	66,7	0	0,0	
	2	0	0,0	0	0,0	1	16,7	5	83,3	
	3	0	0,0	6	100	1	16,7	1	16,7	
IL-25 Yoğunluk	0	6	100	0	0,0	4	66,7	0	0,0	<0,001
	1	0	0,0	4	66,7	2	33,3	6	100	
	2	0	0,0	2	33,3	0	0,0	0	0,0	
		IL-25 Yaygınlık				IL-25 Yoğunluk				
		p				p				
Grup A vs. Grup B		0,003				0,003				
Grup A vs. Grup C		0,185				0,455				
Grup A vs. Grup D		0,002				0,002				
Grup B vs. Grup C		0,016				0,059				
Grup B vs. Grup D		0,015				0,455				
Grup C vs. Grup D		0,027				0,061				

Bonferroni Düzeltmesi p<0,00833



Resim 12: Gruplar arası IL-25 yaygınlığının değerlendirilmesi



Resim 13: Gruplar arası IL-25 yoğunluğunun değerlendirilmesi

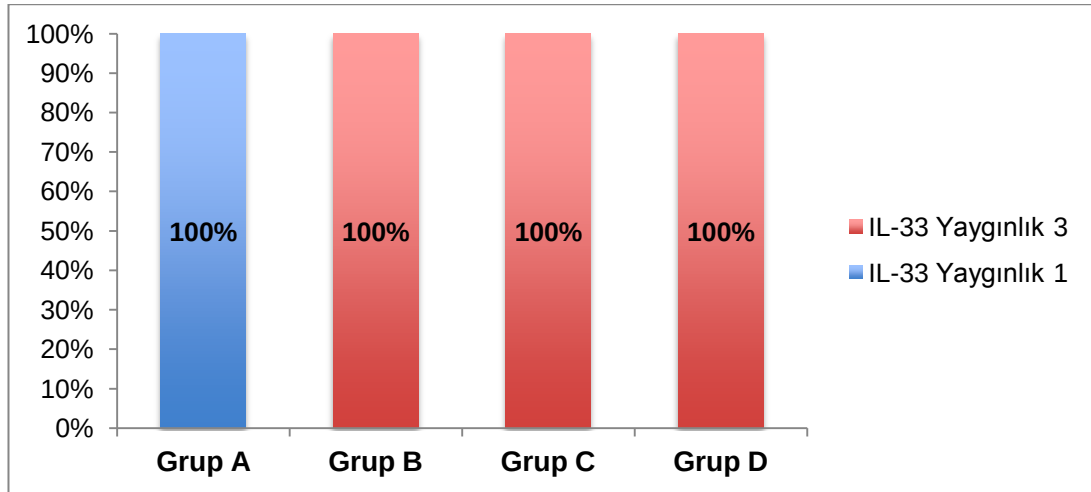
IL-33 ile boyanmada (yaygınlık) Grup B, Grup A'ya göre anlamlı olarak fazla boyanmıştır. Aynı şekilde Grup C ve Grup D de, Grup A'dan anlamlı olarak fazladır. Grup B ile Grup C arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (**Tablo 10, Resim 14, 15**).

Tablo 10: Grupların IL-33 değeriendirilmesi ve gruplar arası karşılaştırma

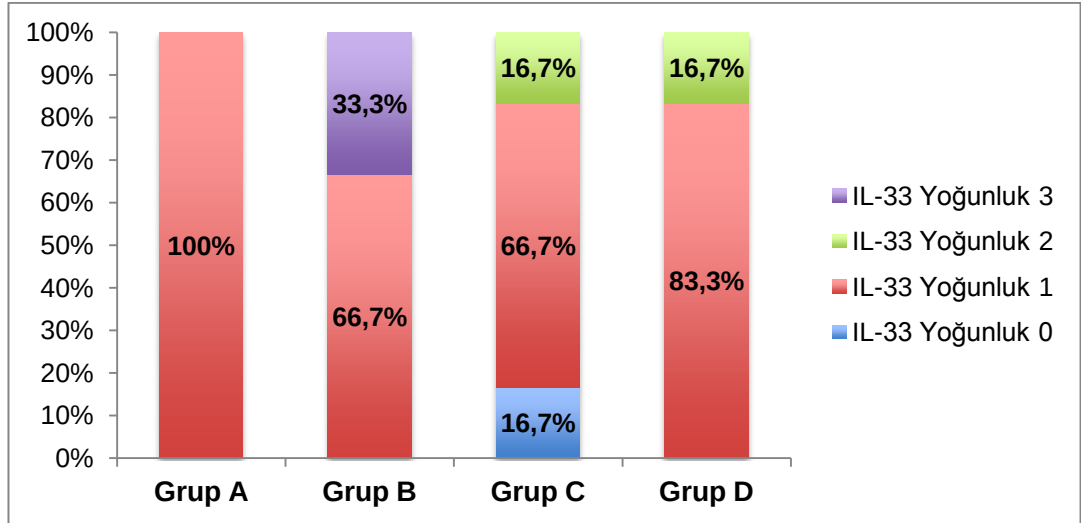
		Grup A		Grup B		Grup C		Grup D		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
IL-33 Yaygınlık	1	6	100	0	0,0	0	0,0	0	0,0	<0,001
	3	0	0,0	6	100	6	100	6	100	
IL-33 Yoğunluk	0	0	0,0	0	0,0	1	16,7	0	0,0	0,327
	1	6	100	4	66,7	4	66,7	5	83,3	
	2	0	0,0	0	0,0	1	16,7	1	16,7	
	3	0	0,0	2	33,3	0	0,0	0	0,0	

	IL-33 Yaygınlık	IL-33 Yoğunluk
	p	p
Grup A vs. Grup B	0,002	0,455
Grup A vs. Grup C	0,002	0,452
Grup A vs. Grup D	0,002	1,000
Grup B vs. Grup C		0,453
Grup B vs. Grup D		0,446
Grup C vs. Grup D		1,000

Bonferroni Düzeltmesi $p < 0,00833$



Resim 14: Gruplar arası IL-33 yaygınlığının değeriendirilmesi



Resim 15: Gruplar arası IL-33 yoğunluğunun değerlendirilmesi

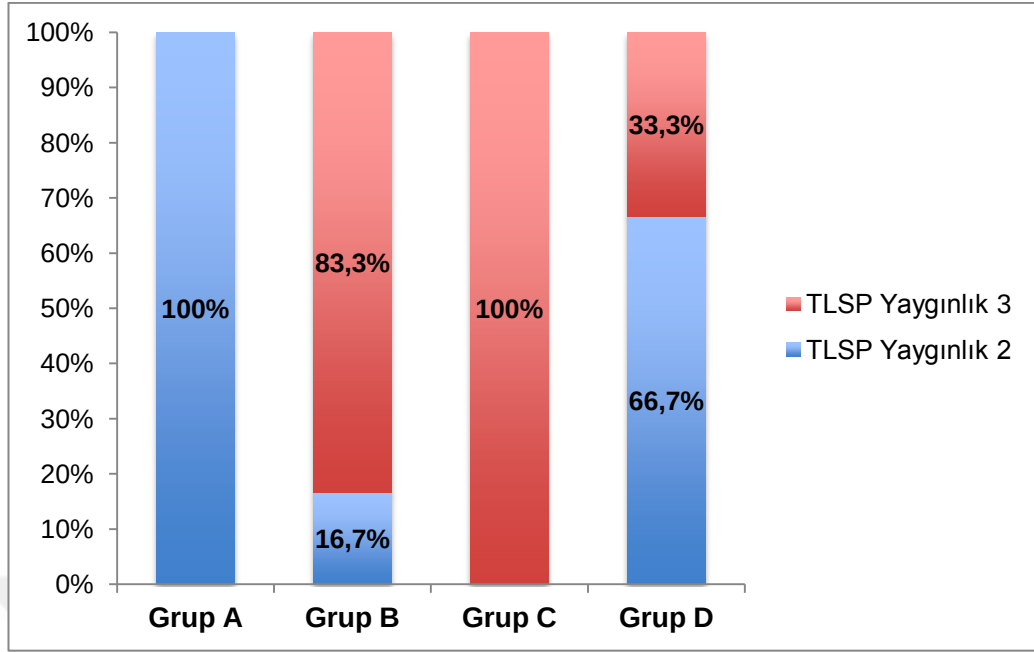
Gruplar TLSP açısından değerlendirildiğinde Grup A ve Grup C arasında bulunan anlamlı farklılık dışında bir özellik saptanmadı (**Tablo 11, Resim 16,17**).

Tablo 11: Grupların TLSP değerlendirilmesi ve gruplar arası karşılaştırma

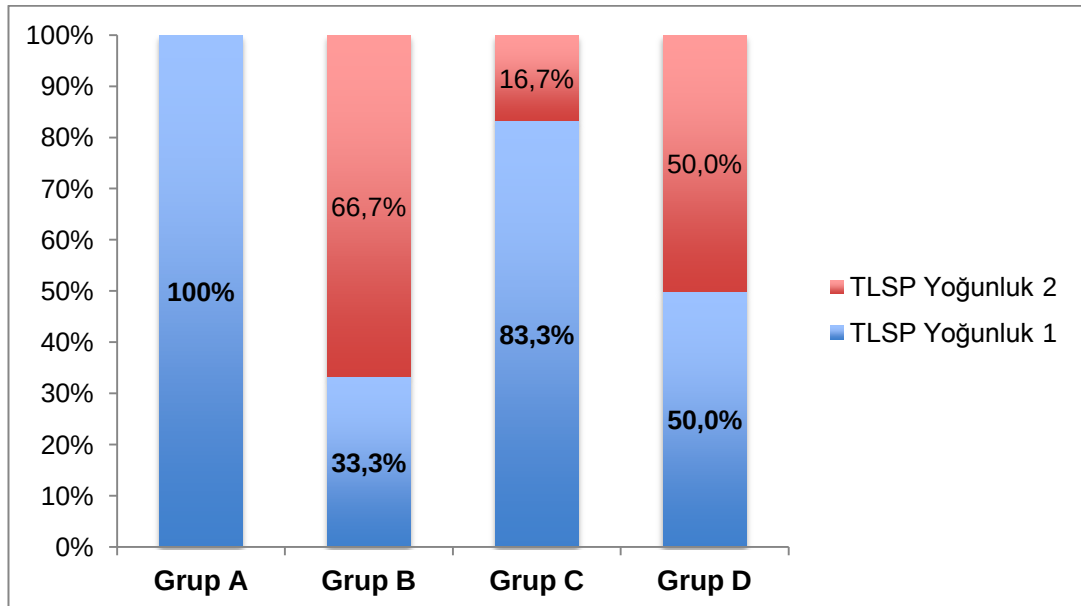
		Grup A		Grup B		Grup C		Grup D		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
TLSP Yaygınlık	2	6	100	1	16,7	0	0,0	4	66,7	0,001
	3	0	0,0	5	83,3	6	100	2	33,3	
TLSP Yoğunluk	1	6	100	2	33,3	5	83,3	3	50,0	0,090
	2	0	0,0	4	66,7	1	16,7	3	50,0	

		TLSP Yaygınlık	TLSP Yoğunluk
		p	p
Grup A vs. Grup B		0,015	0,061
Grup A vs. Grup C		0,002	1,000
Grup A vs. Grup D		0,455	0,182
Grup B vs. Grup C		1,000	0,242
Grup B vs. Grup D		0,242	1,000
Grup C vs. Grup D		0,061	0,545

Bonferroni Düzeltmesi $p < 0,00833$



Resim 16: Gruplar arası TLSP yaygınlığının değerlendirilmesi



Resim 17: Gruplar arası TLSP yoğunluğunun değerlendirilmesi

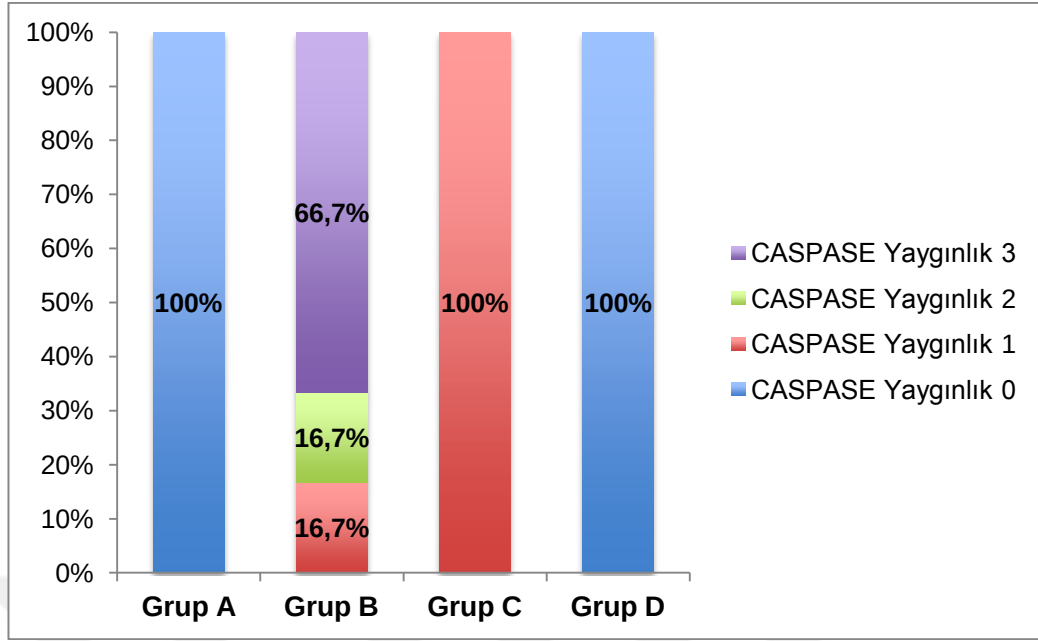
Kaspaz-3 ile boyanmada Grup B, Grup A'ya göre anlamlı olarak ($P=0,003$ ve $P=0,002$) fazla boyanmıştır. Grup B, Grup D'den anlamlı olarak yüksek ($P=0,003$ ve $P=0,002$) bulunmuştur. Ayrıca Grup C, Grup D'den ($P=0,002$) anlamlı olarak fazla saptanmakla birlikte Grup B'den anlamlı olarak az bulunmuştur (**Tablo 12, Resim 18,19**).

Tablo 12: Grupların kaspaz-3 değerlendirilmesi ve gruplar arası karşılaştırma

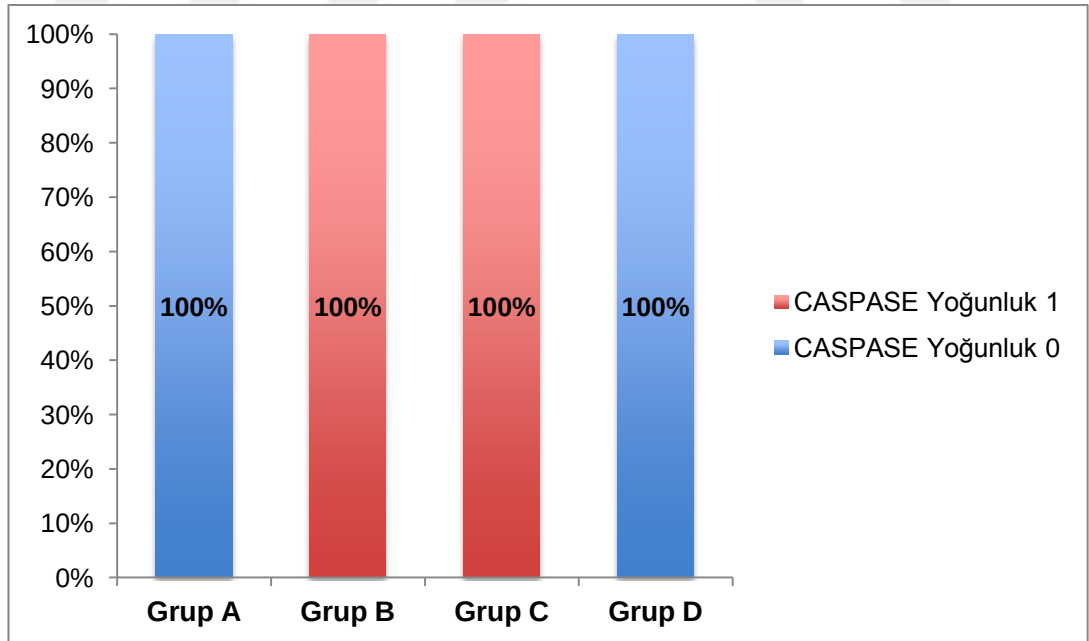
		Grup A		Grup B		Grup C		Grup D		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Kaspaz-3 Yaygınlık	0	6	100	0	0,0	0	0,0	6	100	<0,001
	1	0	0,0	1	16,7	6	100	0	0,0	
	2	0	0,0	1	16,7	0	0,0	0	0,0	
	3	0	0,0	4	66,7	0	0,0	0	0,0	
Kaspaz-3 Yoğunluk	0	6	100	0	0,0	0	0,0	6	100	<0,001
	1	0	0,0	6	100	6	100	0	0,0	

Kaspaz-3 Yaygınlık		Kaspaz-3 Yoğunluk	
p		p	
Grup A vs. Grup B		0,003	
Grup A vs. Grup C		0,002	
Grup A vs. Grup D			
Grup B vs. Grup C		0,014	
Grup B vs. Grup D		0,003	
Grup C vs. Grup D		0,002	

Bonferroni Düzeltmesi $p<0,00833$



Resim 18: Gruplar arası kaspaz-3 yaygınlığının değerlendirilmesi



Resim 19: Gruplar arası kaspaz-3 yoğunluğunun değerlendirilmesi

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Atopik dermatit erken çocukluk döneminde başlayan, tekrarlayıcı, kronik bir inflamatuvar hastalıktır. Bozulmuş deri bariyeri, bakteriyel enfeksiyonlar, doğal ve kazanılmış immün sistem disregülasyonu, besin ve aeroalerjenlere maruziyet gibi çok sayıda faktör ve bunların kombinasyonu hastalığın oluşum ve alevlenmesinde rol oynamaktadır. AD'nin klinik fenotipi yaşla değişir ve hastalık seyrinde farklılık gösterebilir. Egzamatöz lezyonlar, akut (sızıntılı, krutlu eritemli plaklar), subakut (kalın ve ekskoriasyonlu plaklar) ve kronik (likenifiye, ekskoriye plaklar) formlarda olabilir. Kserozis, kaşıntı sık görülür. Gün boyu sürebilen özellikle geceleri kötüleşen kaşıntı yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürmektedir (166).

AD'de tedavinin amaçları semptomları (kaşıntı ve dermatit) azaltmak, alevlenmeleri önlemek ve terapötik riskleri en aza indirmektir. Bu hastaların tedavisi için standart tedavi yöntemleri, topikal antiinflamatuvar preparatların kullanımı ve cildin nemlendirilmesi etrafında yoğunlaşmaktadır, ancak ağır hastalığı olan hastalar, fototerapi veya sistemik tedavi gerektirebilir (167, 168). Topikal kortikosteroidler nemlendiriciler ile birlikte AD tedavisinin temel dayanağını oluşturmaktadırlar (169). Topikal kortikosteroidlerin atrofi, telenjektazi, stria, akne gibi lokal ve hipotalamik-pituitar-adrenal aks süpresyonu, büyüme gelişme geriliği gibi sistemik yan etkileri bulunmaktadır (119). Topikal tedavilerin yeterli olmadığı şiddetli AD hastalarında da sistemik steroid, siklosporin, azatiopürin gibi ciddi yan etkileri olan immünsüpresif ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır (164). Bu sebeplerden AD'de yeni tedavi arayışları sürmektedir.

Biz bu çalışmada tarçında bulunan bir bileşik olan sinnamaldehitin AD benzeri lezyonlardaki epidermal kalınlık, keratinosit apoptozu ve keratinositlerden türetilen sitokinler üzerindeki etkileri araştırdık. İnflamasyon şiddetini değerlendirmek için epitel kalınlığını ve IL-25, IL-33 ve TSLP antikörlerinin immünohistokimyasal boyanmasını inceledik; apoptozu değerlendirmek için kaspaz-3'ün immünohistokimyasal analizini kullandık.

Sinnamaldehyt'in antiinflamatuvar etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (170, 172). Hancı ve arkadaşlarının 2016'da (164) yaptığı çalışmada 28 Wistar

albino sıçan 4 gruba ayrılmıştır (1. Grup: kontrol, 2. Grup: Allerjik rinit (AR) modeli, 3. Grup AR+ antihistaminik tedavi, 4. Grup AR+ sinnamaldehit uygulaması). Bu çalışmada sinnamaldehitin nasal uygulanmasının AR sıçan modelinde plazma hücresi, eozinofil ve lamina propriayadaki inflamatuvar hücre infiltrasyonunu ve vasküler tıkanıklığı azaltarak allerjik semptomları azalttığı görüldü. Bir diğer çalışmada beyin serebral iskemisinde sinnamaldehitin toll benzeri reseptör 4, tümör nekroz reseptör ilişkili faktör 6 ve nükleer faktör kappa hafif zincir-güçlendirici B hücrelerinin (NF- κ B) nükleer translokasyonunun azaltılması yoluyla inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (172). Tüm bu çalışmalar farklı mekanizmalar ile sinnamaldehitin antiinflamatuvar etkisini göstermekle birlikte, bilğimiz dahilinde deneysel AD benzeri lezyonlarda keratinositlerden türetilen sitokinler ve keratinosit apoptozu üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Atopik dermatit, T hücreleri, Langerhans hücreleri, bazofiller, eozinofiller ve keratinositleri de içeren çeşitli hücre tipleri arasındaki etkileşimle ortaya çıkar. AD hastalarında, keratinositler salgıladıkları proinflamatuvar mediatörler aracılığı ile inflamasyonun sürekliliğinde ve immün yanıtta rol alırlar (173). AD'nin kronik cilt lezyonlarında klinik olarak likenifiye plaklar ve histopatolojik olarak psöriaziform akantoz gösterildiği gibi epidermal kalınlaşma belgindir (3). Bizim çalışmamızda D grubunun (AD+sinnamaldehit) epitel kalınlığı, B grubuna göre (AD) daha az olmakla birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

AD patogenezinde keratinositlerin, salgıladıkları mediatörler ve diğer hücre tipleri ile olan önemli etkileşimleri keratinosit üzerinde yoğun araştırmalara sebep olmuştur. AD'de epidermal kaynaklı sitokinler olan IL-25, IL-33, TLSP'nin çeşitli çevresel faktörlerin etkisi ile Th2 yanıtında ve doğal immün sistem üzerinde önemli rol oynadığı son çalışmalarda gösterilmiştir (3,172).

Th2 hücreleri ve Th2 ile ilişkili sitokinler, AD gelişiminde önemli rol oynar ve özellikle hastalığın akut evresinde Th2'ye bağlı sitokinlerin (IL-4, IL-5 ve IL-13) artmış seviyeleri bulunur . Ayrıca, son zamanlarda, AD'li hastaların önemli bir bölümünde filagrin genindeki mutasyonların cilt bariyer fonksiyonunun bozulması ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır (175). IL-25 (IL-17E), IL-17 ailesine ait yeni tanımlanmış bir sitokindir (176). IL-25, Th2 immün yanıtının oluşması ve

devamlılığında rol aldığı fare modellerinde gösterilmiştir (177). İnsan AD lezyonlarında IL-25'in ve reseptör seviyesinin arttığı gösterilmiştir (178). Ek olarak astım oluşturulan fare modelinde IL-25 ile eozinofili ve IgE üretiminin yanı sıra Th2'ye bağlı sitokinler IL-4, IL-5 ve IL-13 üretiminin arttığı saptanmıştır (179). Bizim çalışmamızda da Grup B (AD), grup A'dan (kontrol) anlamlı olarak yüksek oranda (yaygınlık+yoğunluk) IL-25 içermektedir. Bu sonuç atopik dermatit oluşumunda IL-25'in rolünü literatürle uyumlu olarak desteklemektedir. Grup D (AD+ sinnamaldehit), grup B ile karşılaştırıldığında IL-25 ile boyanma hem yaygınlık hem de yoğunluk olarak daha az olmakla birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonucun çalışmamızda hayvan denek sayısının yeterli olmamasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

IL-33, keratinosit ve endotelial hücrelerden uyarı ile salgılanan IL-1 ailesine ait bir sitokindir. IL-33 ile indüklenen proinflamatuvar sitokinlerin atopik dermatit ve astım gibi atopik hastalıkları ağırlaştırdığı bilinmektedir (180). Oyoshi ve ark.nın 2017'de yaptığı hayvan deneyinde OVA (ovalbümin) ile AD modeli oluşturulan farelerde IL-33'ün AD oluşumunda önemli bir rolü olduğu saptanmıştır (181). Ryu ve ark.'nın 2016'da yaptığı çalışmada insan keratinositlerindeki farklı IL-33 konstrantrasyonlarının FLG ekspresyonu üzerindeki etkileri incelenmiştir (182). IL-33'ün AD patogenezinde sadece proinflamatuvar sitokinleri indükleyerek değil FLG'yi azaltarak epidermal bariyerin bozulmasına katkıda bulunarak da etki ettiği gösterilmiştir. Du ve ark.'nın 2016'da yaptığı bir başka çalışmada AD hastaları ile sağlıklı kontrollerin cilt biyopsileri karşılaştırılmış. IL-33 ve bu sitokinin reseptörü olan ST2L'nin AD hastalarında daha yüksek olarak saptandığı ve IL-33'ün IL-6 ve CXCL-8/IL-8, CCL-20, CCL-17, CCL-5 gibi kemokinleri arttırarak inflamatuvar yanıtların patogenezinde önemli rol oynadığı saptanmıştır (183). Bizim çalışmamızda da IL-33 yaygınlığı, Grup B'de (AD modeli) Grup A'ya göre anlamlı olarak daha fazla saptandı. IL-33'ün AD patogenezinde aktif rol alan bir sitokin olduğu literatürlerle uyumlu olarak gösterilmiştir. Bununla birlikte Grup D'de (AD+sinnamaldehit), Grup B'ye göre IL-33 ile boyanma daha azalmış görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır.

AD hastalarının keratinositlerinde TLSP'nin yüksek oranda eksprese edildiği, insan çalışmaları ve hayvan modellerinde AD şiddeti ile TLSP'nin korele olduğu gösterilmiştir (184). Bir başka çalışmada TLSP'nin AD'deki rolünü belirlemek amacıyla keratinosite spesifik, tetrasiklin ile indüklenebilir TSLP transgeni ifade eden transgenik fareler üretildi. TSLP'nin deri-spesifik aşırı ekspresyonu ile dermal hücresel infiltratlar içeren ekzematöz lezyonların geliştiği, Th2 CD4 + T hücrelerinde çarpıcı bir artış olduğu ve serum IgE seviyelerinin yükseldiği AD benzeri fenotip gözlemlendi. Bu transgenik fareler, TSLP'nin ciltte bir dizi alerjik enflamasyon başlatabildiğini ve gelecekte bu yaygın hastalığın araştırılması için değerli bir hayvan modeli sağlayabileceğini göstermektedir (185). Standart enzim bağlantılı immünoabsorbent test teknikleri kullanılarak 71 yetişkin, 61 çocuk AD hastasının ve 31 erişkin kontrol grubunda serum TLSP, IL-33 düzeyleri ölçülerek yapılan bir çalışmada, AD hastalarında bu değerler yüksek bulunmuştur (186). Keratinosit kaynaklı sitokinlerin hastalık belirtecinde biyomarker olarak kullanılabilme açısından faydalı olabileceği belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda Grup B ile (AD modeli) ile Grup A arasında anlamlı bir fark bulunmayarak literatürle uyumlu bulunmamıştır.

Aspartat-spesifik sistein proteaz (kaspaz) kaskadı, apoptozun düzenlendiği ana yol olarak düşünülmektedir. Hücredeki en yaygın proteaz kaspaz-3'dür. Bu kaspaz, hücresel ölümdeki etkilerin çoğundan sorumlu merkezi konumdaki kaspazdır (187). Fas / Fas ligand moleküler etkileşimleri ve ardından gelen kaspaz aktivasyonunun aracılık ettiği keratinosit apoptozunun AD patogenezinde özellikle spongioz oluşumunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (184). Simon ve ark.'nın 2006 yılında yaptığı bir çalışmada normal ve AD cildindeki epidermal kaspaz aktivasyonunu hesaplamak için, kaspaz-3 klevajı immünohistoloji ile analiz edilmiştir. Akut lezyonlu AD cildinde, bazal tabakadaki keratinositlerde parçalanmış kaspaz-3'ün artmış ekspresyonu ile spongiotik alandaki spinöz hücre tabakasının bir veya daha fazla katında kaspaz-3 bölünmesi saptanmıştır (188). Kobayaski ve ark.'nın 2013'de yaptığı hayvan çalışmasında kaspaz aktivitesi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada AD modeli oluşturulan farelerdeki biyopsi örneklerinde kaspaz-3/7, kaspaz-8, kaspaz-9'un arttığı gösterilmiştir (189). Bizim çalışmamızda da Grup B'de (AD modeli) kontrol A grubuna göre kaspaz-3 yoğunluğu ve yaygınlığı anlamlı

olarak yüksekti. Grup D (AD+sinnamaldehit), Grup B'ye göre anlamlı olarak kaspaz-3 ile daha az boyanma göstermiştir. Ek olarak topikal kortikosteroid ile tedavi edilen Grup C'e göre, grup D kaspaz-3'ü daha fazla azaltmıştır. Sonuç olarak sinnamaldehit'in farelerde kaspaz-3 miktarını azaltarak antiinflamatuvar etki gösterebileceğini düşünmekteyiz.

Sinnamaldehit verilen hayvanlarda IL-25, IL-33 ve TLSP'nin AD modeline kıyasla yoğunluk ve yaygınlık olarak daha çok azaldığı fakat bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı görülmüştür. Yeterli hayvan sayısı olmayışı çalışmamızın kısıtlılığıdır.

Sonuç olarak; keratinosit kaynaklı sitokinler olan IL-25, IL-33'ün AD lezyonlarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha fazla bulunması, AD patogenezinde keratinositlerin inflamatuvar süreçte aktif rol oynadığı desteklemektedir. Benzer olarak apoptozun göstergesi olan kaspaz-3'ün de AD lezyonlarında daha fazla olduğu görülmüştür. IL-25, IL-33 ve kaspaz-3'ün molekül hedefli hastalık tanı, takip ve tedavisinde önemli olabileceği ve ileri çalışmalara kapı açabileceğini düşünmekteyiz.

AD tedavisinde konvansiyel tedavilerin uzun süreli kullanım zorluğu ve yan etki potansiyelleri yeni tedavi arayışları doğurmaktadır. Çalışmamız sinnamaldehitin AD patogenezinde keratinosit apoptozunun gösteren kaspaz-3 üzerine yaptığı negatif etki ile antiinflamatuvar etkisini göstermektedir. İleride yapılacak çalışmalarla birlikte sinnamaldehitin AD tedavisinde kullanılabilecek bitkisel kaynaklı bir bileşik olabileceğini düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

- 1- Esche C, Benedetto A, Beck LA. Keratinocytes in Atopic Dermatitis: Inflammatory Signals. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2004;4:276–284.
- 2- Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, ve ark. A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med* 2013;210:2939–2950.
- 3- Divekar R, Kita H. Recent advances in epithelium-derived cytokines (IL-33, IL-25, and thymic stromal lymphopoietin) and allergic inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015 Feb;15(1):98-103.
- 4- Chao LK, Hua KF, Hsu HY, ve ark. Cinnamaldehyde inhibits pro-inflammatory cytokines secretion from monocytes/macrophages through suppression of intracellular signaling. *Food Chem Toxicol*. 2008 Jan;46(1):220-31
- 5- Youn HS, Lee JK, Choi YJ, ve ark. Cinnamaldehyde suppresses toll-like receptor 4 activation mediated through the inhibition of receptor oligomerization. *Biochem Pharmacol*. 2008 Jan 15;75(2):494-502
- 6- Sung YY, Yoon T, Jang JY. Inhibitory effects of Cinnamomum cassia extract on atopic dermatitis-like skin lesions induced by mite antigen in NC/Nga mice. *J Ethnopharmacol*. 2011 Jan 27;133(2):621-8
- 7- Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358:1483–1494.
- 8- Larsen F, Hanifin J. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2002;22:1–24.
- 9- Leung, DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *The Lancet* 2003;36:151–160.
- 10- Rajka G. *Essential Aspects of Atopic Dermatitis*. (SpringerVerlag, Berlin, 1989).
- 11- Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics*. 2008;122:812–824.
- 12- Johansson SG, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813–824.
- 13- Coca A, Cooke R. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J. Immunol*. 1923;8:163–182.
- 14- Yıldırım M, Özcanlı Ç. Atopik Dermatit. *SDÜ Tıp Fak Derg*. 2004;11(2):21-25.

- 15- Taylor B, Wadsworth J, Wadsworth M. et al. Changes in the reported prevalence of childhood eczema since the 1939-45 war. *Lancet*. 1984;2:1255–1257.
- 16- Von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000;105:9– 19.
- 17- Weiland SK, et al. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur. Respir. J.* 2004;24:406–412.
- 18- Genuneit J, et al. A multi-centre study of candidate genes for wheeze and allergy: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase 2. *Clinical & Experimental Allergy*. 2009;39:1875–1888.
- 19- Flohr C, et al. The role of atopic sensitization in flexural eczema: findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Two. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008;121:141–147.
- 20- Weinmayr G, et al. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007;176:565–574.
- 21- Weinmayr G, et al. International variation in prevalence of rhinitis and its relationship with sensitisation to perennial and seasonal allergens. *Eur. Respir. J.* 2008;32:1250–1261.
- 22- Gehring U, et al. Asthma and allergic symptoms in relation to house dust endotoxin: Phase Two of the International Study on Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II). *Clinical & Experimental Allergy*. 2008;38:1911–1920.
- 23- Asher MI, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *The Lancet*. 2006;368:733–743.
- 24- Williams H, Stewart A, Von Mutius E, et al. Is eczema really on the increase worldwide? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008;121:947–954.e15.
- 25- Silverberg NB, Silverberg JI. Inside Out or Outside In: Does Atopic Dermatitis Disrupt Barrier Function or Does Disruption of Barrier Function Trigger Atopic Dermatitis? *Cutis*. 2015 December;96(6):359-361
- 26- Novak N. An update on the role of human dendritic cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:879–886.
- 27- Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev.* 2011 Jul;242(1):233-46

- 28- Cookson WO, et al. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. *Lancet*. 1992;340:381–384.
- 29- Moffatt, MF, Cookson WO. The genetics of asthma. Maternal effects in atopic disease. *Clin. Exp. Allergy*. 1998;28:1, 56–66.
- 30- Diepgen TL, Blettner M. Analysis of familial aggregation of atopic eczema and other atopic diseases by ODDS RATIO regression models. *J. Invest. Dermatol*. 1996;106:977–981.
- 31- Schultz Larsen FV, Holm NV. Atopic dermatitis in a population based twin series. Concordance rates and heritability estimation. *Acta Derm. Venereol. Suppl.* (Stockh). 1985;114:159.
- 32- Morar N, Willis-Owen SAG, Moffatt MF, et al. The genetics of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2006;118:24–34.
- 33- Cookson W. The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium. *Nat. Rev. Immunol*. 2004;4:978–988.
- 34- Mischke D, Korge BP, Marenholz I, et al. Genes encoding structural proteins of epidermal cornification and S100 calcium-binding proteins form a gene complex ('epidermal differentiation complex') on human chromosome 1q21. *J. Invest. Dermatol*. 1996;106:989–992.
- 35- Kawashima T, et al. Linkage and association of an interleukin 4 gene polymorphism with atopic dermatitis in Japanese families. *J. Med. Genet*. 1998;35:502–504.
- 36- Vasilopoulos Y, et al. Genetic association between an AACC insertion in the 3[prime]UTR of the stratum corneum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis. *J. Investig. Dermatol*. 2003;123:62–66.
- 37- Palmer CAN, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat. Genet*. 2006;38:441–446.
- 38- Weidinger S, et al. Analysis of the individual and aggregate genetic contributions of previously identified serine peptidase inhibitor Kazal type 5 (SPINK5), kallikrein-related peptidase 7 (KLK7), and filaggrin (FLG) polymorphisms to eczema risk. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008;122:560–568.
- 39- Kato A, et al. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in the Japanese population. *Br. J. Dermatol*. 2003;148:665–669.
- 40- Walley AJ, et al. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat. Genet*. 2001;29:175–178.
- 41- Sprecher E, et al. The spectrum of pathogenic mutations in SPINK5 in 19 families with Netherton syndrome: implications for mutation detection and first

- case of prenatal diagnosis. *J. Invest. Dermatol.* 2001;117:179–187.
- 42- Komatsu N, et al. Correlation between SPINK5 Gene Mutations and Clinical Manifestations in Netherton Syndrome Patients. *J. Invest. Dermatol.* 2007;128:1148–1159.
 - 43- Komatsu N, et al. Elevated stratum corneum hydrolytic activity in Netherton syndrome suggests an inhibitory regulation of desquamation by SPINK5-derived peptides. *J. Invest. Dermatol.* 2002;118:436–443.
 - 44- Seguchi T, et al. Decreased expression of filaggrin in atopic skin. *Arch. Dermatol. Res.* 1996;288:442–446.
 - 45- Zeeuwen PLJM, et al. Cystatin M/E Expression is Restricted to Differentiated Epidermal Keratinocytes and Sweat Glands: a New Skin-Specific Proteinase Inhibitor that is a Target for Cross-Linking by Transglutaminase. *J. Investig. Dermatol.* 2001;116:693–701.
 - 46- Elias PM, Wood LC, Feingold KR. Epidermal pathogenesis of inflammatory dermatoses,. *American Journal of Contact Dermatitis.* 1999;10:119–126.
 - 47- Taïeb A. Hypothesis: from epidermal barrier dysfunction to atopic disorders. *Contact Dermatitis.* 1999;41:177–180.
 - 48- Illi S, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004;113:925–931.
 - 49- Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011; 365:1315–1327.
 - 50- Thyssen JP. Atopic dermatitis, filaggrin mutations and irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol.* 2013;168:233–234.
 - 51- Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:792–799.
 - 52- Briot A, Deraison C, Lacroix M, et al. Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2 mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J Exp Med.* 2009;206:1135–1147.
 - 53- Landheer J, Giovannone B, Mattson JD, et al. Epicutaneous application of house dust mite induces thymic stromal lymphopoietin in nonlesional skin of patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:1252–1254.
 - 54- Kawasaki H, Nagao K, Kubo A, et al. Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1538– 1546.
 - 55- Deleuran M, Hvid M, Kemp K, et al. IL-25 induces both inflammation and

- skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Chem Immunol Allergy*. 2012;96:45–49.
- 56- Howell MD, Kim BE, Gao P, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:R7–R12.
 - 57- Howell MD, Fairchild HR, Kim BE, et al. Th2 cytokines act on S100/A11 to downregulate keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol*. 2008;128:2248–2258.
 - 58- Morizane S, Yamasaki K, Kajita A, et al. TH2 cytokines increase kallikrein 7 expression and function in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:259–261.
 - 59- Danso MO, van Drongelen V, Mulder A, et al. TNF- α and Th2 cytokines induce atopic dermatitis-like features on epidermal differentiation proteins and stratum corneum lipids in human skin equivalents. *J Invest Dermatol*. 2014;134:1941–1950.
 - 60- Rebane A, Zimmermann M, Aab A, et al. Mechanisms of IFN- γ induced apoptosis of human skin keratinocytes in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1297–1306.
 - 61- Rippke F, Schreiner V, Doering T, et al. Stratum corneum pH in atopic dermatitis: impact on skin barrier function and colonization with *Staphylococcus aureus*. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5:217–223.
 - 62- Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. 2012;22:850–859.
 - 63- Peng W, Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis. *Clinical&Experimental Allergy*. 2015;45:566–574
 - 64- Hanifin JM, Lobitz WC. Newer concepts of atopic dermatitis. *Arch. Dermatol*. 1977;113:663–670.
 - 65- Ando T, Matsumoto K, Namiranian S, et al. Mast cells are required for full expression of allergen/SEB-induced skin inflammation. *J Invest Dermatol*. 2013;133:2695–2705.
 - 66- Otsuka A, Kabashima K. Mast cells and basophils in cutaneous immune responses. *Allergy* 2015;70:131–140.
 - 67- Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014;371:130–139.
 - 68- Hamilton JD, Dhingra N et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1293–1300.

- 69- Kinoshita H, Takai T, Le TA et al. Cytokine milieu modulates release of thymic stromal lymphopoietin from human keratinocytes stimulated with double-stranded RNA. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:179.
- 70- Novak N, Peng WM, Bieber T et al. FcεRI stimulation promotes the differentiation of histamine receptor 1- expressing inflammatory macrophages. *Allergy* 2013; 68:454–461.
- 71- Gros E, Bussmann C, Bieber T et al. Expression of chemokines and chemokine receptors in lesional and nonlesional upper skin of patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:753–760.
- 72- Wollenberg, A., Wetzel, S., Burgdorf, W. H. C. & Haas, J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003, 112; 667–674.
- 73- Cho, S. H., Strickland, I., Boguniewicz, M. & Leung, D. Y. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of *Staphylococcus aureus* to atopic skin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001, 108; 269–274.
- 74- Cho, S. H. et al. Preferential binding of *Staphylococcus aureus* to skin sites of Th2-mediated inflammation in a murine model. *J. Invest. Dermatol.* 2001,16; 658–663.
- 75- Nilsson, E. J., Henning, C. G. & Magnusson, J. Topical corticosteroids and *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992, 27; 29–34.
- 76- Remitz, A., Kyllönen, H., Granlund, H. & Reitamo, S. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic dermatitis lesions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001, 107; 196–197.
- 77- Ong, P. Y. et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.* 2002, 347; 1151–1160.
- 78- Romagnani, S. The role of lymphocytes in allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000;105:399– 408.
- 79- Frei R, Lauener RP, Cramer R, et al. Microbiota and dietary interactions an update to the hygiene hypothesis? *Allergy*. 2012;67:451–461.
- 80- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299:1259–1260.
- 81- Rennie DC, et al. Assessment of endotoxin levels in the home and current asthma and wheeze in school-age children. *Indoor Air*. 2008;18:447–453.
- 82- Cramer C, et al. Elder siblings enhance the effect of filaggrin mutations on childhood eczema: results from the 2 birth cohort studies LISApplus and GINIplus. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;125:1254–1260.

- 83- Park JH, Gold DR, Spiegelman DL, et al. House dust endotoxin and wheeze in the first year of life. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;163:322–328.
- 84- Linneberg A, et al. IgG antibodies against microorganisms and atopic disease in Danish adults: the Copenhagen Allergy Study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003;111:847–853.
- 85- Dahl ME, Dabbagh K, Liggitt D, et al. Viral-induced T helper type 1 responses enhance allergic disease by effects on lung dendritic cells. *Nat. Immunol.* 2004;5:337–343.
- 86- Ramsey CD, Celedón JC. The hygiene hypothesis and asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005;11:14–20 .
- 87- Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol. Assess.* 2000;4:1–191.
- 88- Valenta R, et al. Autoallergy: a pathogenetic factor in atopic dermatitis? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000;105:432–437.
- 89- Tupker RA, De Monchy JG, Coenraads PJ, et al. Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996;97:1064–1070.
- 90- Tan BB, Weald D, Strickland I, et al. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet.* 1996;347:15–18.
- 91- Holm L, Bengtsson A, Van Hage-Hamsten M, et al. Effectiveness of occlusive bedding in the treatment of atopic dermatitis a placebo controlled trial of 12 months duration. *Allergy.* 2001;56:152–158.
- 92- Li XM, et al. Murine model of atopic dermatitis associated with food hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001;107:693–702.
- 93- Sampson HA. Food allergy Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999;103:717–728.
- 94- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016;387:1109–22.
- 95- 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
- 96- Savaşkan H. Atopik Dermatit. (Ed: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransu O). 2. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi. 1994:257-65.
- 97- 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.

- 98- Falco OB, Plewig G, Wolff HH, Winkelman RK. Dermatology. 2nd edition, Atopic Dermatitis. 2000:499-509
- 99- 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. 1990:68-74
- 100- Solomon LM. Atopic dermatitis. In: Moshella SL, Hurley HJ (eds): Dermatology. Philadelphia:WB Saunders Co. 1985;334-353.
- 101- Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's Textbook of Dermatology. 7th edition, 2004, Atopic Dermatitis, Vol.1 18.1-18.31, Topical Therapy, 75. 32-75. 35
- 102- James WD, Berger TG, Elston DM. Andrews' Deri Hastalıkları Klinik Dermatoloji, 10. Baskı, 2008, Atopik Dermatit, 69-77
- 103- Fry L., Atopik Ekzema Atlası, İstanbul, 2006: 25-33.
- 104- Diepgen TL. Long term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13:278-86.
- 105- Leung DYM, Tharp LM, Boguniewicz M. Atopic Dermatitis. in: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 5th ed. New York: Mc Graw Hill; 1999.p. 1464- 1480.
- 106- Lugovic L, Lipozenovic J, Jakic-Razumovic J. Atopic dermatitis: immunophenotyping of inflammatory cells in skin lesions. *Int J Dermatol.* 2001;40:489-94.
- 107- Kim H. Overview of atopic dermatitis; *Asia Pac Allergy.* 2013 April;3(2):79-8.
- 108- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1980;92:44-47.
- 109- Seymour JL, Kewich BH, Hanifin JM. Clinical effects of diaper types on the skin of normal infants and infants with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17:988-97.
- 110- Bos JD. Atopic dermatitis *Exp. Dermatol* Aug.1998;7(4):132-8.
- 111- Eichenfield LF. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Allergy.* 2004;59:86-92.
- 112- Friedmann PS, Arden-Jones MR, Holden CA. Atopic Dermatitis. *Rook's textbook of dermatology*'de. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. 8.

Baskı. Singapur, Blackwell 2010;24.1-24.34.

- 113- Bieber T, Bussman C. Atopic dermatitis. *Dermatology*'de. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. 3. Baskı. Çin, Elsevier. 2012;203-217.
- 114- Leung DY, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic Dermatitis (Atopic Eczema). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*'de. Ed. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. 8. Baskı, United States of America, McGraw-Hill Companies. 2012;165-182.
- 115- Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology*. 2007;214(1):61–67.
- 116- Atopic dermatitis. Pubmedhealty. 2012;PMH0001856.
- 117- Mori M, Pimpinelli N, Giannotti B. Topikal corticosteroids and unwanted local effects. Improving the benefit / risk ratio. *Drug Saf*. 1994;10:406-12.
- 118- Veien NK, Olholm Larsen P, Thestrup-Pedersen K, et al. Long-term, intermittent treatment of chronic hand eczema with mometasone furoate. *Br. J. Dermatol*. 1999;140:882–886.
- 119- Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, et al. A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2007;156:203-221.
- 120- Tacrolimus and pimecrolimus for atopic eczema. [http://publications.nice.org.uk/tacrolimus and pimecrolimus for atopic eczema82](http://publications.nice.org.uk/tacrolimus_and_pimecrolimus_for_atopic_eczema82) (2004).
- 121- Gutfreund K, Bienias W, Szewczyk A, Kaszuba A. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. *Postepy Dermatol Alergol*. 2013;30(3):165–169.
- 122- Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis an update on safety issues. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(3):167–172.
- 123- Werfel T. Topical use of pimecrolimus in atopic dermatitis: update on the safety and efficacy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7(9):739–742.
- 124- Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, et al. Japanese guideline for atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2011;60(2):205-220.
- 125- Şentürk N. Atopik Dermatit. *Dermatolojide Tedavi*'de. Ed. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2010;97-102.
- 126- Kutlubay Z, Küçüktaş M, Engin B, Serdaroğlu S. Atopik dermatit tedavisi. *Dermatoz* 2012;3(2):62-68.

- 127- Katoh N. Future perspectives in the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2009; 36(7):367–376.
- 128- Williams HC, Grindlay DJC. What's new in atopic eczema? analysis of the clinical significance of systemic reviews on atopic eczema published in 2006 and 2007. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2008;8 March:1365-9.
- 129- Devillers ACA., Oranje AP. Efficacy and safety of 'wet wrap' dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature. *Br j Dermatol*. 2006;154:579- 85.
- 130- Ruzicka T. Atopic eczema between rationality and irrationality. *Arch Dermatol*. 1998;134 (11):1462-9.61.61.
- 131- Hauser C. et al. Staphylococcus aureus skin colonization in atopic dermatitis patients. *Dermatologica*. 1985;170:35–39.
- 132- Hanifin JM, Tofte SJ. Update on therapy for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;3:123-25.
- 133- Cookson H, Smith C. Systemic treatment of adult atopic dermatitis. *Clin Med*. 2012;12(2):172–176.
- 134- Bußmann C, Bieber T, Novak N. Systemic therapeutic options for severe atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7(3):205–219.
- 135- Sidbury R, Hanifin JM. Systemic therapy of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(7):559-566.
- 136- Borchard KL, Orchard D. Systemic therapy of paediatric atopic dermatitis: an update. *Australas J Dermatol*. 2008;49(3):123–134.
- 137- Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeyer WB. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29(5):530-537.
- 138- Simon D, Hösli S, Kostylina G, Yawalkar N, Simon HU. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):122-128.
- 139- Akkor A, Dal M, Tekgöl N. Alerjik sendromlarda katılım faktörünün rolü. *Türk Tıp Dergisi*. 1988;54(1-6): 65-68.
- 140- 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.
- 141- Lipozencic J, Wolf R. Atopic dermatitis: an update and review of the literature. *Dermatol Clin*. 2007; 25(4):605–612.

- 142- Schnopp C. Evolution of conventional therapy in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30(3):351–368.
- 143- Palmer LJ, Cordon LR. Shaking the Tree: Mapping Complex Disease Gene with Linkage Disequilibrium. *Lancet*. 2005;366:1223-34.
- 144- Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A, Werfel T ve ark. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(3):317–328.
- 145- Mastrandrea F. The potential role of allergen-specific sublingual immunotherapy in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5:281– 94.
- 146- Silverberg NB, Selected active naturals for atopic dermatitis: Atopic Dermatitis Part 1. *Clinics in Dermatology*. 2017;35:383–386.
- 147- Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A. The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. *Deutsches Arzteblatt International*. 2014;111:509-20.
- 148- Simpson EL et al, Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Eng J Med* 2016 Sept.
- 149- Bissonette et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a Phase 2a randomized trial. *Br J Dermatol* 2016 Ju.
- 150- Jayaprakaska GK, Rao LJJL. Chemistry, Biogenesis, and Biological Activities of *Cinnamomum zeylanicum*. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2011;51:547-562
- 151- Mollazadeh H, Hosseinzadeh H. Cinnamon effects on metabolic syndrome: a review based on its mechanisms. *Iran J Basic Med Sci*. 2016 Dec; 19(12): 1258–1270
- 152- Rao PV, Gan SH. Cinnamon: A Multifaceted Medicinal Plant. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014; Hindawi Publishing Corporation
Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2014, Article ID 642942, 12 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/642942>.
- 153- Mancini-Filho J, Van-Koij A, Mancini DAP, et al. “Antioxidant activity of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*, breyne) extracts,” *Bollettino Chimico Farmaceutico*. 1988;137(11):443-447.
- 154- Dhuley J. “Anti-oxidant effects of cinnamon (*Cinnamomum verum*) bark and greater cardamon (*Amomum subulatum*) seeds in rats fed high fat diet,” *Indian Journal of Experimental Biology*. 1999;37(3):238-242.
- 155- Khan NA, Bryden MM, et al. “Insulin potentiating factor and chromium content of selected foods and spices,” *Biological Trace Element Research*.

1990;24(3):183-188.

- 156- Lee W, Xu L, Lin JJ, et al. "Chemical composition and hypoglycemic and pancreas-protective effect of leaf essential oil from indigenous cinnamon (*Cinnamomum osmophloeum* Kanehira)," *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2013;61(20):4905-4913.
- 157- Goni P, Lopez C, et al. "Antimicrobial activity in the vapour phase of a combination of cinnamon and clove essential oils," *Food Chemistry*. 2009;116(4):982-989.
- 158- E.-J. Lee, H.-Y. Chen, Y.-C. Hung et al., "Therapeutic window for cinnamophilin following oxygen-glucose deprivation and transient focal cerebral ischemia," *Experimental Neurology*, vol. 217, no. 1, pp. 74–83, 2009.
- 159- Kwon BM, Lee SH, Cho YK et al. "Synthesis and biological activity of cinnamaldehydes as angiogenesis inhibitors," *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 1997;7(14):2473-2476.
- 160- Jeong HW, Han DC, Son KH, et al. "Antitumor effect of the cinnamaldehyde derivative CB403 through the arrest of cell cycle progression in the G₂/M phase" *Biochemical Pharmacology*. 2003;65(8):1343-1350.
- 161- Kim SH, Hyun SH, Choung SY. "Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice," *Journal of Ethnopharmacology*. 2006;104:119-123.
- 162- Rahman S, Begum H, Rahman Z, et al. "Effect of cinnamon (*Cinnamomum cassia*) as a lipid lowering agent on hypercholesterolemic rats" . *Journal of Enam Medical College*. 2013;3(2):94-98.
- 163- Lee SH, Lee SY, Son DJ, et al. "Inhibitory effect of 2 - hydroxycinnamaldehyde on nitric oxide production through inhibition of NF- κ B activation in RAW 264.7 cells," *Biochemical Pharmacology*. 2005;69(5):791-799.
- 164- Hancı D, Altun H, Çetinkaya EA, Muluk NB, Cengiz BP, Cingi C. Cinnamaldehyde is an effective anti-inflammatory agent for treatment of allergic rhinitis in a rat model. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;84:81–7.
- 165- Sozmen SC, Karaman M, Micili SC, et al. Resveratrol ameliorates 2,4-dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis-like lesions through effects on the epithelium. *PeerJ*. 2016 Mar 31;4:e1889.
- 166- Ricci G, Dondi A, Patrizi A, Masi M. Systemic therapy of atopic dermatitis in children. 2009;69:297–306.
- 167- Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol*. 2010;22:125-137.
- 168- Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of

- atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116-32.
- 169- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):327-49.
 - 170- Chao LK, Hua KF, et al. Cinnamaldehyde inhibits pro-inflammatory cytokines secretion from monocytes/macrophages through suppression of intracellular signaling. *Food Chem Toxicol*. 2008 Jan;46(1):220-31.
 - 171- Muhammad JS, Zaidi SF, Shaharyar S, et al. Anti-inflammatory Effect of Cinnamaldehyde in *Helicobacter pylori* Induced Gastric Inflammation. *Biological ve Pharmaceutical Bulletin*. 2015;38:109-115.
 - 172- Zhao J, Zhang X, Dong L, et al. Cinnamaldehyde inhibits inflammation and brain damage in a mouse model of permanent cerebral ischaemia. *Be J Pharmacol*. 2015 Oct;172(20):5009-23.
 - 173- Pastore S, Mascia F, Girolomani G. The contribution of keratinocytes to the pathogenesis of atopic dermatitis. 2006 Mar-Apr;16(2):125-31.
 - 174- Eckert F. Histopathological and Immunohistological Aspects of Atopic Eczema. *Handbook of atopic eczema*. 1991;127-131.
 - 175- Yi L, Cheng D, Zhang K, et al. Intelectin contributes to allergen-induced IL-25, IL-33, and TSLP expression and type 2 response in asthma and atopic dermatitis. *Mucosal Immunol*. 2017 Nov;10(6):1491-1503
 - 176- Deleuran M, Hvid M, Cristensen G.B, et al. IL-25 induces both inflammation and skin barrier dysfunction in atopic dermatitis *Chem Immunol Therapy*. 2012;96:45-9.
 - 177- Hurst SD, Muchamuel T, Gorman DM, et al. New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung: in vivo function of the novel cytokine IL-25. *J Immunol*. 2002;169:443-453.
 - 178- Wang YH, Angkasekwinai P, Lu N, Voo KS, et al. IL-25 augments type 2 immune responses by enhancing the expansion and functions of TSLP-DC-activated Th2 memory cells. *J Exp Med*. 2007;204:1837-1847.
 - 179- Fort MM, Cheung J, Yen D, et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity*. 2001;15:985– 995.
 - 180- Nabe T. Interleukin (IL)-33: new therapeutic target for atopic diseases. *J Pharmacol Sci*. 2014;126(2):85-91.
 - 181- Oyoshi M.K, Venturelli N, Geha R.S. Thymic stromal lymphopoietin and interleukin-33 promote skin inflammation and vaccinia virus replication in a

- mouse model of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jul; 138(1); 283-286.
- 182- Ryu W.I, Lee H, Bae H.C, et al. IL-33 down-regulates filaggrin expression by inducing STAT3 and ERK phosphorylation in human keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 2016 May; 82(2): 131-4.
 - 183- Du H.Y, Fu H.Y, Li D.N, et al. The Expression and Regulation of Interleukin-33 in Human Epidermal Keratinocytes: A New Mediator of Atopic Dermatitis and Its Possible Signaling Pathway. *J Interferon Cytokine res*. 2016 Sep; 36(9): 552-62.
 - 184- Mizutani N, Sae-Wong C, Knagsanant S, et al. Thymic stromal lymphopoietin-induced interleukin-17A is involved in the development of IgE-mediated atopic dermatitis-like skin lesions in mice. *Immunology*. 2015 Dec;146(4):568-581.
 - 185- Yoo J, Omori M, Gyarmati D, et al. Spontaneous atopic dermatitis in mice expressing an inducible thymic stromal lymphopoietin transgene specifically in the skin. *J Exp Med*. 2005;202(4):541-549.
 - 186- Nygaard U, Hvid M, Johansen C, et al. TSLP, IL-31, IL-33 and sST2 are new biomarkers in endophenotypic profiling of adult and childhood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2016;30(11):1930-1938.
 - 187- Zimmerman K.C, Green D.R. How cells die: apoptosis pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:99-103.
 - 188- Simon D, Lindberg R.L, Kozlowski E, et al. Epidermal caspase-3 cleavage associated with interferon-gamma-expressing lymphocytes in acute atopic dermatitis lesions. *Exp Dermatol*. 2006;15(5):441-6.
 - 189- Kobayashi T, Hayakawa K, Tanaka A, et al. Increased expression of gelatinase and caspase activities in the skin of NC/Tnd mice: a model for atopic dermatitis. *Dermatitis*. 2013;24(5):254-5.

EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAYI



T.C. YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ, DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU
(YÜDHEK)
ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi	Karar No	İlgi	Proje Yürütücüsü
23.12.2016	571	07.12.2016	Doç.Dr. Zafer TÜRKOĞLU

‘Sinnamaldehitin, 2,4 dinitroflorobenzen (DNFB) ile oluşturulan atopik dermatit benzeri lezyonlar üzerine etkisi’ adlı bilimsel çalışma etik kurulumuzda görüşülmüş olup, çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna oy birliğiyle karar verilmiştir.

Etik Onay Geçerlilik Süresi: 1 Yıl	Hayvan Türü ve cinsiyeti: Fare ♂	Hayvan Sayısı: 24
------------------------------------	-------------------------------------	----------------------

GÖREVİ	ADI SOYADI	İMZA
Başkan	Prof. Dr. Bayram YILMAZ	
Başkan Yardımcısı	Prof. Dr. Erdem YEŞİLADA	
Raportör	Vet. Hekim Engin SÜMER	
Üye	Prof. Dr. M. Ece GENÇ	KATILMADI
Üye	Doç. Dr. Rukset ATTAR	
Üye	Doç. Dr. Soner DOĞAN	
Üye	Doç. Dr. Ediz DENİZ	
Üye	Prof. Dr. Gamze TORUN KÖSE	KATILMADI
Üye	Yrd. Doç. Dr. Aylin YABA UÇAR	
Üye	Hakan GÖKSEL	
Üye	Ahmet ŞENKARDEŞLER	