



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

**0-3 YAŞ ATOPIK DERMATİTLİ ÇOCUK HASTALARDA VE
EBEVEYNLERİNDE UYKU KALİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Kadriye TOL

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

ANKARA

2023



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

0-3 YAŞ ATOPIK DERMATİTLİ ÇOCUK HASTALARDA VE
EBEVEYNLERİNDE UYKU KALİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Kadriye TOL
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ümit Murat ŞAHİNER

ANKARA
2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın tasarımı ve yürütülmesi sırasında her aşamada katkıda bulunan, sabrını, vaktini, bilgisini, desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Ümit Murat ŞAHİNER'e; çalışma sürecimde bana her zaman destek olup, tecrübe ve birikimlerini benimle paylaşan Prof. Dr. Bülent Enis ŞEKEREL ve Prof. Dr. Özge UYSAL SOYER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma sürecinde bana destek olan Çocuk Alerji Hastalıkları Bilim Dalı'nda çalışan ekip arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bilgi ve deneyimlerini daima paylaşarak, çocuk hekimi olma yolumda desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen canım annem, babam ve sevgili kız kardeşime minnettarım. Biricik Ömer Yiğit'im, ilk göz ağrım, iyi ki varsın.

Dr. Kadriye TOL

Ankara, 2023

ÖZET

Tol K., 0-3 yaş Atopik dermatitli çocuk hastalarda ve ebeveynlerinde uyku kalitesinin değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2023. Atopik dermatit (AD) en yaygın çocukluk çağında görülen kronik inflamatuvar deri hastalıklarından biridir ve genellikle uyku bozuklukları ile ilişkilidir. Kısa Bebek Uyku Anketi-Revize edilmiş (BISQ-R) birçok merkezde validasyon çalışmaları yapılmış, 0-36 ay çocukluk çağında uyku problemlerini belirlemeye yönelik hassas ve spesifik bir araçtır. Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Çocuk Alerji Polikliniği'ne başvuran atopik dermatit tanılı hastaların ve ebeveynlerinin uyku kalitesinin değerlendirilmesi, hastalık şiddeti ile ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamıza 15 Mayıs 2022 ile 10 Ağustos 2022 tarihleri arasında Hanifin-Rajka kriterlerine göre atopik dermatit olarak değerlendirilen 0-3 yaş arası 92 hasta ve uyku problemi olmayan, tipik gelişim gösteren 86 sağlıklı kontrol dahil edildi. Atopik dermatit hastaları (n=92, erkek % 66,3), yaş ortanca [IQR] 7 ay [5-11]) ile kontrol grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu ($p>0.05$). Hastaların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri ve Objektif SCORAD indeksi ile hastalık şiddeti değerlendirildi. Ayrıca ebeveynler (anne) tarafından hastaların uyku kalitesi değerlendirildiği BISQ-R ve ebeveynin uyku kalitesinin değerlendirildiği Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) dolduruldu. Atopik dermatit tanılı hastaların BISQ-R bebek uyku skoru ($p<0.001$), BISQ-R toplam skor ($p<0.001$) ve BISQ-R ebeveyn algı skoru ($p=0.001$) sağlıklı kontrollere göre daha düşüktü. Hastaların ebeveynlerinin % 71,7'si PUKİ kötü uyku kalitesine sahipti. Benzer şekilde atopik hastalar, atopisi olmayanlara göre BISQ-R infant uyku skoru ($p=0.008$) ve BISQ-R total skor ($p=0.015$) daha düşüktü; VAS skorları gruplar arasında fark göstermedi. Hasta BISQ-R bebek uyku skoru ($r=-0.205$; $p<0.001$) hastalık şiddeti ile koreleasyon gösterdi. Hasta BISQ-R bebek uyku skoru ($r=-0.426$; $p<0.001$) BISQ-R toplam skor ($r=-0.388$; $p<0.001$) ve BISQ-R ebeveyn algı skoru ($r=-0.352$; $p=0.001$); PUKİ ile istatistiksel anlamlı korelasyon gösterdi. Atopik dermatit hastaları ve aileleri farklı düzeylerde uyku bozukluğu ile karşı karşıyadır ve atopi varlığı bu durumu daha da kötüleştirebilir. Hastaların uyku kalitesini iyileştirecek müdahalelerin tespit edilebilmesi için daha geniş katılımlı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Atopik dermatit, Atopi, Uyku bozukluğu, BISQ-R, PUKİ, VAS

ABSTRACT

Tol K., Evaluation of sleep quality in children aged 0-3 years with atopic dermatitis and their parents. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Specialization Thesis. Ankara, 2023.

Atopic dermatitis is one of the most common chronic inflammatory skin diseases in childhood and is commonly associated with sleep disturbance. BISQ-R a sensitive and specific tool for identifying sleep problems for children aged 0-36 months which is validated in many centers. In this study, it was aimed to evaluate the sleep quality of patients with AD and their parents who admitted to Hacettepe University Pediatric Allergy Polyclinic and to show its relationship with the severity of the disease. The study included 92 patients aged 0-3 years who were evaluated as AD according to the Hanifin-Rajka criteria and 86 healthy controls with typical development who had no sleep problems between May 15, 2022 and August 10, 2022. There was no difference in age and gender between the patients (n=92, male [66.3%], age median [IQR] 7 [5-11] months) and control group (p>0.05). The demographic, clinical, laboratory characteristics and the severity of the disease with the Objective SCORAD index of patients were evaluated. In addition, the BISQ-R, which evaluates the sleep quality of the patients, and PSQI, which evaluates the sleep quality of the parents, were filled by the parents (mother). BISQ-R infant sleep score (p<0.001), BISQ-R total score (p<0.001) and BISQ-R parental perception score (p=0.001) of patients were lower than healthy controls. 71.7% of the patients' parents had poor sleep quality in PUKI. Similarly, atopic patients had lower BISQ-R infant sleep score (p=0.008) and BISQ-R total score (p=0.015) than those without atopy; VAS scores did not differ between groups. BISQ-R infant sleep score (r=-0.205; p<0.001) of patients correlated with disease severity. BISQ-R infant sleep score (r=-0.426; p<0.001) and BISQ-R total score (r=-0.388; p<0.001) and BISQ-R parental perception score (r=-0.352; p=0.001) of patients were statistically significant correlation with PSQI. Atopic dermatitis patients and their families face different levels of sleep disturbance, and the presence of atopy can worsen this situation even more. Larger and multicenter studies are needed to identify interventions that will improve the sleep quality of patients.

Keywords: Atopic dermatitis, Atopy, Sleep disorder, BISQ-R, PUKI, VAS

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Atopik Dermatit Tanımı	3
2.2. Atopik Dermatit Epidemiyolojisi	3
2.3. Atopik Dermatit Gelişiminde Rol Oynayan Risk Faktörleri	4
2.4. Atopik Dermatit İmmunopatogenez	5
2.4.1. Epidermal Bariyer ve Disfonksiyonu	5
2.4.1.1. Filagrin	7
2.4.1.2. Doğal Nemlendirme Faktörü	8
2.4.1.3. Filagrin Benzeri Proteinler	9
2.4.1.4. Kornifiye Hücre Zarfı	10
2.4.1.5. Lameller Cisim	11
2.4.1.6. Korneodesmozom	11
2.4.1.7. Deskuamasyon	12
2.4.1.8. Sıkı Bağlantılar	13
2.4.1.9. Antimikrobiyal Peptitler	13
2.4.2. Doğal ve Kazanılmış İmmun Yanıt	14
2.4.2.1. Doğal İmmun Sistem	14
2.4.2.1.1. Timik Stromal Lenfopoietin	15
2.4.2.1.2. İnterlökin 33	17
2.4.2.1.3. İnterlökin 25	17
2.4.2.1.4. Doğal Lenfoid Hücreler	17
2.4.2.1.5. Dentritik Hücreler	18

2.4.2.2. Kazanılmış İmmun Sistem	18
2.4.2.2.1. Yardımcı T lenfositler 2 ve Sitokinleri	19
2.4.2.2.2. İmmünglobulin E	20
2.4.2.2.3. Yardımcı T lenfosit 1	20
2.4.2.3. Deri Mikrobiata	21
2.4.2.4 Kaşıntı ve Çizilme döngüsü	21
2.5. Atopik Dermatit Klinik Semptom ve Bulgular	23
2.6. Atopik Dermatit Tanısal Yaklaşım	24
2.6.1. Hanifin Rajka kriterleri	25
2.7. Atopik Dermatit Klinik Şiddet Değerlendirilmesi	26
2.7.1. Atopik Dermatit Ağırlık Ölçeği	27
2.7.2. Egzema Alanı ve Ağırlık İndeksi	29
2.8. Atopik Dermatit Laboratuvar Bulguları	30
2.8.1. Serum Total IgE ve Eozinofil Değeri	30
2.8.2. Deri Prik Testi ve Serum Alerjen Spesifik IgE	31
2.8.3. Atopi Yama Testi	34
2.8.4. Besin Yükleme Testi (Oral provokasyon testi)	35
2.8.5. Diyet Eliminasyonu	36
2.9. Atopik Dermatit Tedavi Yaklaşımları	36
2.9.1. Tetikleyicilerin Tanımlanması ve Yönetimi	37
2.9.2. Deri Bariyerinin Onarımı ve Güçlendirilmesi	38
2.9.3. Deri İnflamasyonun Kontrolü	39
2.9.4. İnflamasyonun Sistemik Kontrolü	40
2.9.4.1. Konvansiyonel Sistemik Tedavi (Nonspesifik Etkili İmmünomodülatör Ajanlar)	41
2.9.4.1.1. Sistemik Kortikosteroidler	41
2.9.4.1.2. Siklosporin A	41
2.9.4.1.3. Metotreksat	42
2.9.4.1.4. Mikofenolat Mofetil	42
2.9.4.2. Biyolojik ajanlar	42
2.9.4.3. Sistemik Janus Kinaz İnhibitörleri	44
2.9.5. Alerjen Spesifik İmmunoterapi	44

2.9.6. Kaşıntı Tedavisi (Antipruritik Tedavi)	44
2.9.7. Antimikrobiyal Tedavi	45
2.9.8. Diğer Tedaviler, D vitamini	46
2.10. Atopik Dermatit ve Uyku Kalitesi	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1. Çalışma Grubu	47
3.2. Verilerin Toplaması	48
3.2.1. Kısa Bebek Uyku Anketi-Revize Edilmiş	48
3.2.2. Pittsburg Uyku Kalite İndeksi	49
3.2.3. Görsel Analog Skala	50
3.2.4. Laboratuvar Testleri	51
3.2.4.1. Tam Kan Sayımı, Eozinofil Yüzdesi ve Mutlak Eozinofil Sayısı	51
3.2.4.2. Total Serum IgE Düzeyi	51
3.2.4.3. Deri Prick Testi	51
3.2.5. Objektif SCORAD İndeksi	51
3.3. Etik Kurul ve Çalışma İzinleri	51
3.4. İstatistiksel Analiz	52
4. BULGULAR	53
4.1. Atopik Dermatit Tanılı Hastaların Özellikleri	53
4.2. Atopik Dermatit Tanılı Hastaların ve Ebeveynlerinin Uyku Kalitelerinin Değerlendirilmesi	60
4.3. Atopik Dermatit Tanılı Hastaların Atopi Durumlarına göre Uyku kalitelerinin Değerlendirilmesi	65
4.4. Atopik Dermatit Tanılı Hastaların Hastalık Şiddet Gruplarına göre Uyku Kalitelerinin Değerlendirilmesi	67
4.5. Atopik Dermatit Tanılı Hastaların Objektif SCORAD Skoru ile Uyku Kalite Skorları Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi	69
4.6. Atopik Dermatit Tanılı Hasta ve Ebeveynlerinin Uyku Kalite Skorlarının Korelasyonunun Değerlendirilmesi	71
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	80

7. KAYNAKLAR

83

8. EK-1

105

SİMGELER VE KISALTMALAR

AD	Atopik dermatit
AH	Antihistaminik
AİT	Alerjen Spesifik İmmunoterapi
APT	Atopi yama testi
BISQ-R	Kısa Bebek Uyku Anketi-Revize edilmiş
BPIAP	Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit
BSI	Davranışsal uyku müdahaleleri (Behavioral sleep intervention)
CD	Cluster of differentiation
CDSN	Korneodesmosin
CLDN	Klaudin
CSA	Siklosporin A
DC	Dentritik Hücre
DPT	Deri Prik Testi
DSC1	Desmokolin
DSG1	Desmoglein 1
EASI	Egzema Alanı ve Ağırlık İndeksi
FDA	Avrupa ve Amerika Gıda ve İlaç İdaresi
FLG	Filagrin
FPIES	Besin Protein ilişkili Enterokolit (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome)
FTU	Parmak ucu birimi
GWAS	Genom çağında ilişkilendirme
hBD	beta-Defensin
HRK	Hanifin Rajka Krİterleri
HRNR	Hornerin
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
ILC	Doğal lenfoid hücre
IVL	İnvolutrin

JAK	Janus kinaz
KLK	Kallikrein ilişkili peptidazlar
LEKT1	Lenfoepitelyal kazal-tip tripsin inhibitörü tip 1
LOR	Lorikrin
MMF	Mikofenolat Mofetil
MTX	Metotreksat
NMF	Doğal nemlendirici faktör
OCL	Okludin
OFC	Oral provakasyon testi
PDE-4	Fosfodiesteraz 4
proFLG	Profilagrin
PROMIS	Hasta Raporlu Sonuç Ölçüm Bilgi Sistemi (Patient Reported Outcome Measurement Information System)
PUKİ, PSQI	Pittsburg Uyku Kalite İndeksi, Pittsburg Sleep Quality Index
SK	Stratum Korneum
SCORAD	Atopik Dermatit Ağırlık Ölçeği
SPINK5	Serin proteaz inhibitörü kazal-tip 5
STAT	Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü
TEWL	Transkutanöz buharlaşmalı su kaybını
TJ	Sıkı bağlantı
TKS	Topikal Kortikosteroid
TKİ	Topikal Kalsinörin İnhibitörü
Th	Yardımcı T hücre
TLR	Toll benzeri reseptör
TSLP	Timik stromal lenfopoetin
VAS	Görsel Analog Skala

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1.	Atopik yürüyüş, Alerjik hastalıkların yaşa göre insidansı	3
2.2.	Epidermis ve dermis bariyer yapıları	6
2.3.	Kornifiye zarf ve korneodesmozomun yapıları	10
2.4.	Atopik dermatit sağlıklı ve lezyonel deri	23
2.5.	Atopik dermatitin tipik klinik görünümü ve farklı yaşlardaki yerleşimleri	24
2.6.	SCORAD indeksi	28
2.7.	Objektif SCORAD indeks	29
2.8.	Atopik dermatitli hastalarda tetikleyici ve hastalığı komplike eden faktörlerin yaşa göre değişimi	33
2.9.	Atopik dermatitte tedavi akış şeması	37
2.10.	Atopik dermatitli tedavisinde biyolojik ajanlar ve etki mekanizmaları	43
4.1.	Atopik dermatit tanılı hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı	54
4.2.	Atopik dermatit tanılı hastalarda eşlik eden besin alerjen duyarlılığının sıklıklarına göre dağılımı	59
4.3.	Atopik dermatit tanılı hastaların ebeveynlerinin PUKİ skoru dağılımı	65
4.4.	Atopik dermatit tanılı hastalarının Objektif SCORAD skorunun Uyku kalite skorları ile korelasyonu	70
4.5.	Atopik dermatit tanılı hastalarının Objektif SCORAD skorunun laboratuvar parametreleri ile korelasyonu	71
4.6.	Atopik dermatit tanılı hasta BISQ-R skoru ile Ebeveynlerin PUKİ skoru arası korelasyonun değerlendirilmesi	72

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. Atopik dermatit tanısında kullanılan Hanifin-Rajka Kriterleri	25
2.2. Atopik Dermatit Hastalık Şiddet Ölçekleri	27
4.1. Atopik dermatit tanılı hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımı	53
4.2. Atopik dermatit tanılı hastaların karakteristik özellikleri	554
4.3. Atopik dermatit tanılı hastaların klinik özellikleri	56
4.4. Atopik dermatit tanılı hastaların laboratuvar özellikleri	58
4.5. Atopik dermatit tanılı hastalar ve sağlıklı kontroller arası uyku kalitesinin BISQ-R ile değerlendirilmesi	60
4.6. Atopik dermatit tanılı hastalar ve kontrol grubunun BISQ-R sorularının değerlendirilmesi	61
4.7. Atopik Dermatit tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol ebeveynleri arasında uyku kalitesinin PUKİ ile değerlendirilmesi	64
4.8. Atopik Dermatit tanılı atopisi olan ve olmayan hastaların değerlendirilmesi	66
4.9. Atopik Dermatit tanılı hastaların hastalık şiddet gruplarına göre uyku kalitelerinin değerlendirilmesi	68
4.10. Atopik dermatit tanılı hastaların Objektif SCORAD skoru ile Uyku kalite skorları arasındaki korelasyonu (Spearman sıra farkları korelasyon testi ile)	69
4.11. Atopik dermatit tanılı hasta BISQ-R skoru ile Ebeveynlerin PUKİ skoru arası korelasyonun değerlendirilmesi (Spearman sıra farkları korelasyon testi ile)	71

1. GİRİŞ

Atopik dermatit özellikle çocuklarda sık görülen kronik tekrarlayıcı, kaşıntılı ve inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). Dünya çapında çocuklarda % 10-20, erişkinlerde % 2-3 sıklıkta görülür (2-4). Hastalık genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkar. Vakaların yaklaşık % 85'inde yaşamın ilk beş yılında başlangıç gösterir (5).

Atopik dermatit ile başlayan astım, alerjik rinit ve gıda alerjileri gibi atopik hastalıkların ilerlemesi genellikle çocukluk döneminde görülür ve 'atopik yürüyüş' olarak tanımlanır. Bu durumdan kutanöz sensitizasyonun sorumlu olduğu, duyarlı hale gelen T hücrelerinin burun ve hava yollarına göç etmesi, üst ve alt solunum yolu hastalığına neden olduğu düşünülmektedir (6).

Hastalık, farklı yaş gruplarında farklı dağılım gösteren, egzemadan eritrodermiye farklı klinik özellikte lezyonlar ve alevlenme periyotları ile karakterizedir. Lezyonların en önemli özelliği kaşıntılı olması ve eşlik eden deri kuruluğudur (2, 7, 8). Atopik dermatit tanısı öykü ve tipik morfolojik dağılım gösteren deri lezyonlarına dayanılarak, klinik olarak konur. AD tanısında çok sayıda tanı kriteri önerilmektedir, en sık kullanılan Hanifin-Rajka kriterleridir (9). Bebeklik döneminde daha çok fleksör alanla, yanaklar; adölesan ve erişkin yaşta baş, boyun, ekstremiteler ve ekstensör alanlar tutulur. Özellikle erişkin yaşta el ve göz çevresi tutulumu da gözlenir (10).

Atopik dermatit tanılı hastaların takip, tedavi seçimi ve tedavi yanıtının izlenmesinde klinik şiddeti ve yaygınlığının belirlenmesi için çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bu ölçeklerde lezyonların yaygınlığı, belirlenen klinik bulgular ve şiddeti değerlendirilmektedir (11-15).

Atopik dermatit immünopatogenezinde genetik ve çevresel etkenler birlikte rol oynamaktadır. Tedavide tetikleyici faktörlerin uzaklaştırılması, bariyer fonksiyonun güçlendirilmesi, deri hidrasyonun sağlanması, inflamasyonun kontrol altına alınması, deri bütünlüğünün sağlanması ve deformasyonun azaltılması için öncelikle tetikleyicilerden kaçınma, nemlendirme, stafilokokal kolonizasyonun önlenmesi, antipruritik tedavi amaçlanır (16).

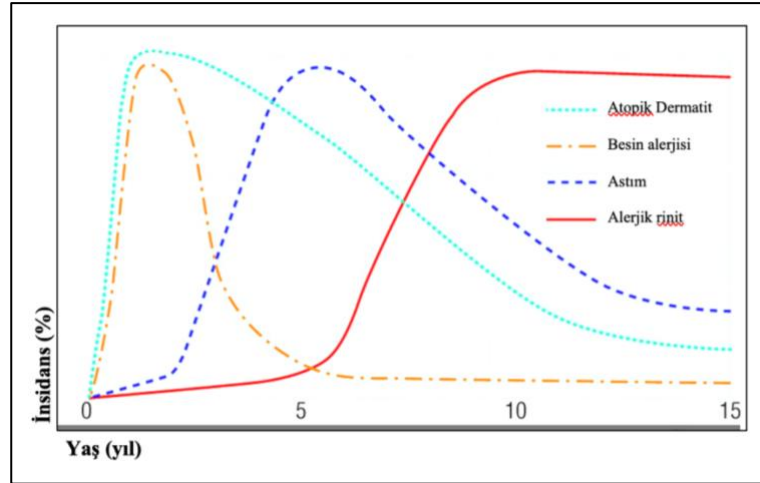
Atopik dermatit hastaların ve ailenin yaşam kalitesini büyük ölçüde olumsuz etkiler. En çok uyku kalitesi olmak üzere, fiziksel, psikolojik, psikososyal olumsuz sonuçlar doğurmaktadır. Bu durum aynı zamanda hem aile hem de toplum için büyük bir mali yük oluşturur (17-19). Şu ana kadar AD’li çocuk hastalarda ve ebeveynlerinde sağlıkla bağlantılı yaşam kalitesi ve özellikle uyku kalitesini inceleyen birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen, AD’nin en sık görüldüğü 0-3 yaş grubunda hastaların uyku kalitesini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çocukların temel bakım yükümlülüğü ebeveynlerinde olduğu için, anne ve babaların yaşam kalitesi ve özellikle uyku kalitesi mevcut hastalıktan en az çocukları kadar etkilenmektedir.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Çocuk Alerji Polikliniği’nde Atopik dermatit tanısı konan ya da tanı ile takip edilen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar testlerinin analiz edilmesi; anne ve çocuğunun uyku kalitelerinin sırasıyla PUKİ (20) ve BISQ-R (21) ile değerlendirilerek hastalığın klinik, laboratuvar özellikleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atopik Dermatit Tanımı

Atopik dermatit özellikle çocukluk çağında sık görülen kronik, tekrarlayıcı, kaşıntılı ve inflamatuvar bir deri hastalığıdır (22). Atopik dermatitli bebekler daha ileriki yaşlarında diğer alerjik hastalıklar besin alerjisi, alerjik rinit, astım gelişimine yatkındır. Bu atopik hastalıkların doğal seyrini ifade eden süreç atopik yürüyüş (atopik marş, atopic march) olarak ifade edilirken, bu sürecin ilk basamağı Atopik dermatit hastalığıdır. Günümüzde besin alerjisi ve AD atopik yürüyüşün erken basamağını, alerjik rinit ve astım ise geç basamağını oluşturur (Şekil 2.1.) (23, 24).



Şekil 2.1. Atopik yürüyüş, Alerjik hastalıkların yaşa göre insidansı *

* 24 numaralı kaynaktan alınmıştır.

2.2. Atopik Dermatit Epidemiyolojisi

Atopik dermatit, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) çocukların % 10-16,5'sini ve yetişkinlerin yaklaşık % 6'sını etkileyen en yaygın inflamatuvar deri hastalığıdır (25-27). Farklı çalışmalarda benzer oranlar elde edilmiştir. Örneğin 2007 Ulusal Çocuk Sağlığı Araştırmasına göre, ABD'li çocuklarda AD prevalansı % 13, bunlarında % 67'si hafif, % 26'sı orta derecede ve % 7'si şiddetli AD'ye sahip olduğu gösterilmiştir (28). Çok Merkezli Alerji Çalışması Alman doğum kohortunda %

13.4'ünün 1 yaşında ve % 21.5'i 2 yaşında AD 'ye sahip oldukları gösterilmiştir (29). Hastalık genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkar.

Hastalık çocukluk döneminde başlamakla birlikte çoğu zaman yine çocukluk döneminde gerilemektedir. Atopik dermatitin başlangıcı çoğu durumda yaşamın ilk 3 ila 6 ayındadır. Çocukluk çağı AD'nin çoğu yetişkinlikte kendiliğinden düzelse de, hastalık vakaların % 10 ila % 30'u dirençli kalır (30). Yapılan bir çalışmada çocukların % 60'ında AD yaşamın ilk 12 ayında gelişirken bu çocukların dörtte üçünde yaşamın ilk 6 ayında ortaya çıkmıştır (31).

Atopik dermatitin yaşam boyu görülme sıklığı İngiliz toplulukta farklı cinsiyetlerde erkeklerde % 20 ve kızlarda % 19 olarak tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada yaygınlık 3 ile 11 yaş arası erkek çocuklarda % 10-14 iken; kızlarda 3 ile 5 yaş arasında % 15; 9 ile 11 yaş arasında % 8'dir (31).

2.3. Atopik Dermatit Gelişiminde Rol Oynayan Risk Faktörleri

Atopik dermatitin etiyojisi genetik, immün, epigenetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim ile çok faktörlüdür. Bir dizi ailesel ve ikiz çalışma, AD'nin oldukça kalıtsal bir hastalık olduğunu göstermiştir (32). Büyük bir doğum kohort çalışmasında, ebeveynlerden birinin veya her ikisinin de AD'si varsa çocuklarının AD olma riski; ebeveynlerden birinin veya her ikisinin de astım veya alerjik rinit olması riskine kıyasla daha yüksek bulunmuştur (33). AD patogenezi için genetik faktörleri aydınlatmak için aday gen ilişkilendirme çalışmaları, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ve transkriptomik profillemeye deneyleri yapılmıştır. Bugüne kadar bu çalışmalar filagrin (FLG) boş gen mutasyonlarının AD için bilinen en önemli risk faktörü olduğunu göstermektedir. Ayrıca epidermal bariyer, doğal ve kazanılmış immün yanıt ilişkili genler AD için diğer genetik risk faktörleridir (32). Ek olarak erken başlangıçlı, tedaviye dirençli, şiddetli AD ve mevcut kusurlu deri bütünlüğü nedeniyle oluşan enfeksiyonlar haricinde oluşan enfeksiyonlar altta yatan primer immün yetmezlik için uyarıcı işaretler olup AD'nin genetik temelini oluşturan diğer gruptur (34-40).

Atopik dermatitin yaygınlığı, genetik varyasyonlardaki değişimlerle açıklanamayacak kadar hızlı artmaktadır. Genetik fakörlerdeki değişiklikler bu artışı tek başına açıklayamazken; fonksiyon kaybettirici FLG gen mutasyonlarına sahip

bireylerin yaklaşık sadece % 50'sinde AD gelişmesi başka faktörlerinde etkili olduğunu göstermektedir (41). Sanayileşme sonucu değişen yaşam tarzı, çevresel maruziyetteki değişiklikler, artan stres, hareketsiz yaşam tarzı, obezite, düşük D vitamini seviyesi, aşırı antibiyotik kullanımı, kentsel yaşam tarzı, artmış çevre kirliliği, sigara dumanı maruziyeti, iklim gibi çevresel faktörlerin bu artışı açıklayabilecek diğer faktörler olduğu düşünülmektedir (42, 43).

2.4. Atopik Dermatit İmmunopatogenez

Atopik dermatit temelde IgE aracılı tip I ve T hücre aracılı tip IV immün reaksiyonların bir sonucudur. Bu immün mekanizma % 70-80 hastada görülen tip I immün reaksiyon atopik egzema; % 20-30 hastada görülen tip IV immün reaksiyon nonatopik egzema olarak tanımlanmakta çoğunlukla her iki reaksiyonun birlikte görüldüğü mikst mekanizma immünopatogenezde rol oynamaktadır (1, 22).

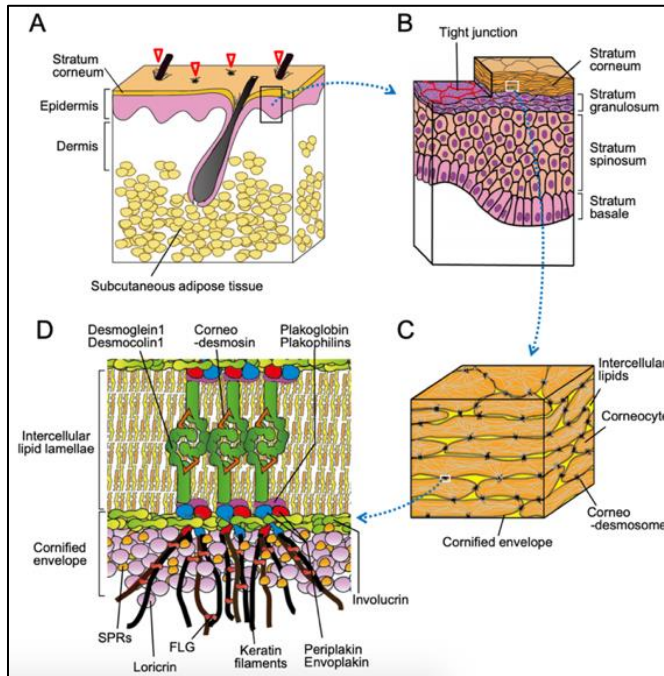
Atopik dermatit ile ilgili yapılan bazı çalışmalar hastalığın patogenezini dıştan içe ve içten dışa hipotezleri üzerine kurmaktadır. Defektif epidermal bariyer, alerjenlerin cilde nüfuz etmesine izin vererek, bu alerjenlerin antijen sunan hücreler ve immün efektör hücreler ile etkileşimini sistemik immün yanıtı yol açabilen lokal immün yanıtı kolaylaştırarak dıştan içe hipotezini doğrular. Defektif immün yanıt sonucu alerjen ve irrtanlara verilen yanıtın epidermal bariyer fonksiyonunda bozulmaya yol açarak alerjenlere maruziyetin artması içten dışa hipotezini doğrulamaktadır (44, 45). Konjenital ve immünojenik bariyer eksiklikleri arasındaki alevlenme döngüsü, AD'de kronik, kalıcı deri iltihabı oluşumuna yol açar. Ayrıca kaşıntıya neden olan nöroimmün mekanizmalar ve deri kolonizasyonu da bazı kaynaklarca mekanizmalara ek basamaklar olarak tanımlanmaktadır. Son yapılan çalışmalarda AD fizyopatoloji basamaklarının birbiri üzerine amplifikasyon etkisi olduğu düşünülmektedir (46).

2.4.1. Epidermal Bariyer ve Disfonksiyonu

Atopik dermatit, artan alerjen ve patojen penetrasyonuna izin veren kusurlu bir deri bariyeri ile karakterizedir. Epidermis özellikle stratum corneumun aracılık ettiği savunma ve koruyucu işlevleri bulunur (47). Bu işlevler arasında, transkutanöz buharlaşmalı su kaybını geciktiren (transcutaneous evaporative water loss, TEWL),

kurutucu dış ortamda hayatta kalmaya izin veren geçirgenlik bariyeri; mikrobiyal patojenlerin büyümesine direnirken aynı zamanda, normal flora kolonizasyonunu teşvik eden bir antimikrobiyal bariyer ve temelde antijen tanınmasında görev alan dentritik hücreler ve toll like reseptörlerin oluşturduğu doğal immün bariyer bulunur (48). Atopik dermatit hastalarında bu karmaşık yapının neredeyse her basamağında farklı hastalarda farklı defektler gösterilmiştir.

Epidermis bir dizi reaksiyondan oluşan hücre göçünün bir sonucudur. Keratinositler epiderminin bazal katmanından (stratum bazale, SB) diğer katmanları, sırasıyla stratum spinosum (SS), stratum granulosumdan (SG) farklılaşarak stratum korneum (SK) göç ederler. Üst granüler tabakadaki keratinositlerin bir dizi enzimin rol aldığı reaksiyonlar sonunda programlanmış hücre ölümü gerçekleşir. Organellerini kaybeden keratinositler yassı hücreler korneositlere dönüşür. Bu göç ve bir dizi reaksiyon kornifikasyon (keratinizasyon), oluşan hücreler korneosit olarak adlandırılır. Sonuçta hücre içi lipitten zengin, sert, çok tabakalı ve sıkı bağlantılardan zengin, korneositlerin oluşturduğu, oldukça organize bir farklılaşma sürecinin son ürünü SK oluşur. Bu dayanıklı, sert ve lipitten zengin hidrofobik tabaka deriden su kaybını ve çevresel etkenlerle maruziyeti önler (Şekil 2.2.) (36).



Şekil 2.2. Epidermis ve dermis bariyer yapıları *

A: Epidermis, dermis ve deri altı yağ dokusu; **B:** Epiderminin katmanları; **C:** Stratum korneum; **D:** Kornifiye zarf ve korneodesmozom yapıları; *36 numaralı kaynaktan alınmıştır.

Göç eden keratinositler stratum granulosumda zarla çevirili iki granül üretmeye başlar: keratohyalin granülleri ve lamellar cisimler. Keratohyalin granüller keratin K1/K10, involucrin, lorricrin, filagrin ve diğer S100 ile kaynaşmış tip proteinler (S100-fused type proteins, SFTPs) gibi çok sayıda hücre içi proteini içerirken; lamellar cisimler hücre dışı yapılar lipitler, korneodesmozin ve kallikreinlerden oluşur (49).

2.4.1.1. Filagrin

Filaman toplayıcı protein (filagrin-filament aggregating protein, FLG), etkili bir deri bariyer için SK oluşumunda anahtar rol oynayan bir proteindir (50). Filagrin ve metabolitleri kornifikasyonun temel öğelerinde iki tanesidir. İlk olarak epidermisin granüler tabakasının üst kısmındaki keratinositlerde öncül protein profilagrin (proFLG) olarak sentezlenir. Profilagrin büyük, histidinden zengin, 10-12 FLG tekrarından oluşan bir fosfoproteindir (51). Stratum corneum oluşumunda, SG'den SK'ye geçişte profilagrin, CAP1/Prss8 ve SASPase/ASPRV1 gibi proteazlar tarafından FLG monomerlerine parçalanır (52, 53). Filagrin epidermisin dış granüler tabakasında, keratin ara filamentlerinin demetler halinde paketlenmesine yardımcı olur. Farklılaşmış keratinositlerde filagrin, stratum corneum'da çözünmez bir bariyer oluşturan, organizmayı çevresel ajanlara karşı koruyan, epidermal su kaybını önleyen, deri pH'sının korunmasını sağlayan kornifiye hücre zarfına çapraz bağlanır. Aynı zamanda keratinler ile bağlanan filagrin yassılaştırmış hücre iskeletinin oluşumunu sağlar (54).

Filagrin geni, 1q21 lokusundaki kromozom 1 üzerindeki epidermal farklılaşma kompleksi içinde bulunur (55). Filagrin mutasyonları proFLG'nin defosforile olarak FLG monomerlerinin oluşmasını engeller. Düşük FLG ekspresyonu sonucunda transepidermal su kaybı artışı ve çevresel antijenlerin epidermisten girmeleri kolaylaşmaktadır (56). Ek olarak yapılan bazı çalışmalarda FLG mutasyonu taşıyan AD'li hastalarda taşımayanlara göre hastalığın daha şiddetli, tedaviye daha persistan olduğu, erken başlangıçlı AD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (57, 58). Görülen en sık mutasyonlar homozigot nonsense mutasyonları R501X ve 2282del4 mutasyonlarıdır (56, 59). Ek olarak FLG mutasyonlarının doğal immün yanıtı etkiler yönünde olduğu farklı çalışmalarla da gösterilmiştir. Leitch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FLG null mutasyonu olan lezyonsuz deride matür Langerhans hücrelerinin (Langerhans

cell, LC) arttığı gösterilmiştir (60). Ayrıca AD FLG metabolik süreçlerinde yer alan basamakların bozulmasına neden olan mutasyonlarla da etkilenebilir. Örneğin SASPase'i kodlayan ASPRV1'deki mutasyonlar insan AD gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (52). Epidermal FLG seviyeleri, düşük nem, güneş yanıkları, dizel egzoz partikülleri ve deri iritanları gibi çevresel faktörler nedeniyle de azalmaktadır (61-63).

Atopik dermatitte deri atopik yanıtları indüklediği ve cildin doğuştan gelen immün yanıt genlerini aşağı regüle ettiği bilinen c 4 ve IL 13, yardımcı T hücre (Th) 2 sitokinlerinin aşırı ekspresyonu ile karakterizedir (64). Filagrin mutasyonu olmayan AD hastalarında azalmış FLG ekspresyonu gözlenmiş, bu durumun Th2 sitokinleri IL 4 ve IL 13 lokal üretimi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (65, 66). Ayrıca yapılan son genetik çalışmalar FLG ekspresyonunun azalması veya tamamen kaybolmasının sonucu deri bariyer fonksiyonundaki bozulmanın, alerjenlerin perkütan transferinde artışa, zayıf bağlar ile SK'da su kaybına yol açtığı gösterilmiştir (51).

Filagrin mutasyonları, genel AD popülasyonunun 1/3'ünden daha azında gözlenir (54, 59, 67). Filagrin geninin fonksiyon kaybı (null mutasyon) mutasyonlarında AD için güçlü risk oluştursa da, geni taşıyan bireylerin % 60'ında AD semptomları bulunmaz (41). Genelde daha şiddetli AD ile ilişkili olmasına rağmen, bu filagrin mutasyonlarının taşıyıcıları hastalığı daha hafif seyirli olur ya da hiç hasta olmayabilirler. Bu da deri bariyerindeki bozulmanın AD gelişimi için yeterli olmadığını düşündürmektedir (64). Ayrıca Sasaki ve arkadaşlarının 2014 yılında tropikal iklim koşulları olan Ishigaki adasında yaşayan çocuk kohortunda yaptığı çalışmada FLG işlev kaybı mutasyon sıklığı, AD ve AD olmayan gruplar arasında anlamlı fark gösterilmemiştir (68). Tüm bu kanıtların ışığında hastalığı geliştirmek için ek faktörlere ihtiyaç duyulduğu açıktır.

2.4.1.2. Doğal Nemlendirme Faktörü

Stratum korneumun üst katmanlarında FLG kaspaz 14 ve diğer proteazların (calpain1, bleomisin hidrolaz vb) etkisiyle proteolize edilerek serbest amino asitlere (ürokanik asit-UCA, 2-pirolidon-5-karboksilik asit-PCA, vb) parçalanır (69). Ürokanik asit, SC'de önemli bir UV absorbe edicidir ve cildin asidik pH'ının

korunmasına katkıda bulunur (70). Bunun aksine, PCA önemli bir SK'de suyu tutmaktan sorumlu olan doğal nemlendirme faktörünün bileşenidir (71).

Atopik dermatit de kuruluk yaygın bir bulgudur. Stratum korneum tarafından optimum hidrasyon seviyesinin korunması büyük ölçüde birkaç faktöre bağlıdır. İlk olarak, hücreler arası lamellar lipitler, suyun hücreler arasından kaybına etkili bir bariyer sağlar. İkinci olarak su, SC katmanları ve korneosit zarfları tarafından oluşturulan karmaşık yoldan geçmek zorunda olduğundan, difüzyon yolu uzunluğu da su kaybını geciktirir. Üçüncüsü doğal nemlendirme faktörüdür (Natural moisturizing factor, NMF). Doğal nemlendirme faktörü, korneositler içinde filagrinin parçalanmasıyla oluşan, düşük moleküler ağırlıklı, suda çözünür bileşiklerin (ürokanik asit, pirolidon-5-karboksilik asit) karmaşık bir karışımıdır (72).

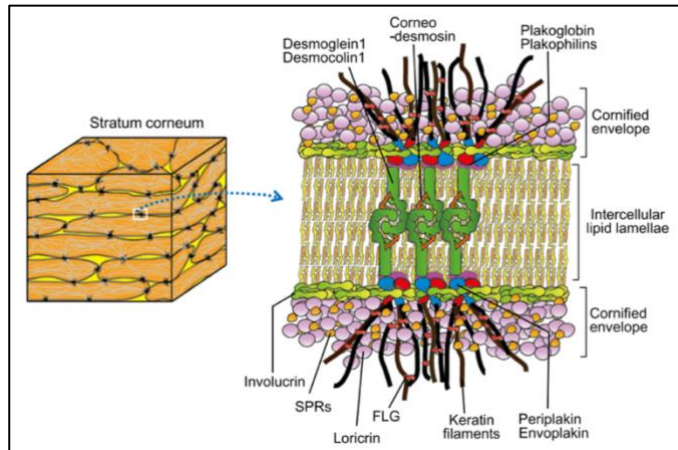
Doğal nemlendirme faktörü korneositler içinde filagrinin parçalanmasıyla oluşan, düşük moleküler ağırlıklı, suda çözünür bileşiklerin (ürokanik asit, pirolidon-5-karboksilik asit) karmaşık bir karışımıdır (72). 411 bebek üzerinde yapılan bir Danimarka çalışması, bebeklerde kafa derisi, alın, kulak, boyun ve yanakta AD lezyonlarının başladığını, yanağın en sık tutulan bölge olduğu bildirilmiştir (73). Doğal nemlendirme faktörü seviyeleri doğumda düşüktür ve yaşla birlikte artar. Yanak stratum korneumu, dirsek ve burun ucu ile karşılaştırıldığında yaşamın ilk yılında en düşük NMF'ye sahiptir ve stabil seviyelere ulaşması en yavaş olandır. Yanak korneositleri infant dönemde henüz olgunlaşmamıştır (74).

2.4.1.3. Filagrin Benzeri Proteinler

Normal epidermal bariyer fonksiyonlarında rol alan diğer filagrin benzeri proteinler hornerin (HRNR) ve filagrin 2'dir. Pellerin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sağlıklı kontrollerin cildiyle karşılaştırıldığında AD'li hastaların cildinde FLG mutasyonlarına bakılmaksızın FLG, HRNR ve FLG2 önemli ölçüde daha düşük seviyelerde tespit edilmiştir. Lezyondaki azalma, lezyon olmayan cilde göre daha fazladır; bu durumda keratinositlerin IL 4 ve IL 13 içeren sitokinlerle maruziyetine bağlı FLG, FLG2 ve HRNR ekspresyonunda azalma olabileceği ileri sürülmüştür (75).

2.4.1.4. Kornifiye Hücre Zarfı

Göç sırasında keratinositlerin hücre zarı, intraselüler kalsiyum artışı ile sentezlenen periplakin, envoplakin, küçük prolinden zengin protein ailesi (small proline-rich, SPR), involucrin, loricrin gibi çeşitli sitoplazmik çözünmeyen proteinler arasında kovalent ϵ -(γ -glutamil)-lizin izopeptit bağlarının oluşumundan kaynaklanan kornifiye hücre zarfını oluşturur. Oluşan çapraz bağlantılar, kalsiyum bağımlı enzimler transglutaminazlar (TG) 1,3,5 ile katalize edilir (76). Kornifiye hücre zarfı korneosit zarfı altında bulunan epidermin bariyer yapısını oluşturan bir diğer yapıdır. Periplakin ve envoplakin desmosomlarla; involucrin en dış tabakaya oturarak intraselüler lipit yapısı oluşturan seramidlerle çapraz bağlanarak kornifiye zarf yapısının temel direnç noktalarını oluştururlar (Şekil 2.3.) (37).



Şekil 2.3. Kornifiye zarf ve korneodesmozomun yapıları *

* 37 numaralı kaynaktan alınmıştır.

Loricrin (LOR) ve involucrin (IVL), deri bariyeri oluşumu ve bütünlüğü için önemli proteinlerdir. Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada LOR ve IVL'nin gen ve protein ekspresyonunun, sağlıklı deneklerin cildine kıyasla, AD deneklerin lezyonlu ve lezyonsuz cildinde önemli ölçüde azaldığını gösterilmiş, AD hastalarında artan IL 4 ve IL 13'ün LOR ve IVL üzerinde negatif yönde etkili olduğu düşünülmüştür. Yine aynı çalışmada sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü-6 (Signal transducer and activator of transcription-6, STAT-6) farelerden alınan deri biyopsilerinde LOR ve IVL ekspresyonu ve üretiminde eksiklik belirlenmiş, Th2 sitokinlerinin STAT-6'ya bağlı bir mekanizma yoluyla LOR ve IVL ekspresyonunu inhibe ettiği düşünülmüştür (77).

2.4.1.5. Lameller Cisim

Hücreler arası boşluklar, korneosit yüzeyine paralel olarak lameller halinde organize edilen ve lamellar cisimlerden bulunan lipit içeriğinden üretilen polar olmayan lipitler (esas olarak seramidler, serbest yağ asitleri ve kolesterol) ile, eşzamanlı olarak salgılanan çeşitli lipit modifikasyon enzimleri tarafından işlendikten sonra doldurulur (78). Atopik dermatitli hastaların kuru cildinin sadece deri nemindeki azalmaya değil, aynı zamanda deri lipitlerinin azalmasına da bağlı olduğunu gösterilmiştir (79). Bu, lameller cisim ve lipit tabakası deformasyonunun bazı AD hastalarında bariyer eksikliğine katkıda bulunduğunu gösterir. Jungersted ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FLG mutasyonlu AD grubunda, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha düşük seramid 4 seviyeleri ve anlamlı olarak daha yüksek seramid 7 seviyeleri gözlemlenmiştir. Bu AD'nin lipitlerin oluşturduğu lameller cisim yapısında farklılıklara neden olduğunun bir göstergesidir (80). Son zamanlarda, transmembran protein 79/matrin (Tmem79/Matt) lamellar cisimlerin salgılanmasında rol oynadığı tespit edilmiştir. Tmem79, lamellar cisimlerde lokalize olan beş transmembran bir proteindir. Tmem79'dan yoksun fareler, insan AD'sine benzeyen yüksek serum immünglobulin (Ig) E ile spontan dermatit sergilediği; ek olarak AD hastalarının Tmem79 geninin mutasyonunun AD ile önemli bir ilişkiye sahip olduğunu gösterilmiştir (81).

2.4.1.6. Korneodesmozom

Keratinositler, desmozomlar tarafından birbirine bağlanır. Bu yapılara korneodesmozom denir. Korneodesmozom yapısı kadherin proteinleri desmoglein 1 (DSG1) ve desmokolün 1(DSC1)'in korneodesmosinler (CDSN) ile birbirine; plakogloblin ve plakofilin ile korneifiye zarftaki periplakin ve envoplakine bağlanmasıyla oluşturulur (36, 49).

Tek alleldeki DSG1 geni mutasyonlarının uzun yıllardır çizgili palmoplantar keratodermaya neden olduğu bilinmektedir, ancak son zamanlarda her iki alelin fonksiyon kaybı mutasyonları, SAM sendromu (şiddetli dermatit, çoklu alerji ve metabolik kaybı içeren) olarak adlandırılan yeni bir bozuklukla ilişkilendirilmiştir (82). Aynı zamanda homozigot korneodesmosin mutasyonları dermatit, şiddetli

kaşıntı, besin alerjisi, serum IgE artışı ile karakterize deri soyulma sendromuna neden olduğu gösterilmiştir (83).

2.4.1.7. Deskuamasyon

Göç sırasında antimikrobiyal peptitler (katelisin, defensinler vb.), proteazlar (kallikreinler, katepinler ve diğerleri) ve proteaz inhibitörleri (sistatinler ve kazal tip inhibitörler) de hücre dışı boşluklara verilir. Antimikrobiyal peptitler, deri enfeksiyonunu kontrol eden doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. Proteazlar ve proteaz inhibitörleri, korneodezmozomların düzenli yıkılması ile deskuamasyona katkıda bulunur (49). Deskuamasyon stratum corneumun kendini yenilemesini sağlayan korneositlerin dökülmesi sürecidir. Korneosit deskuamasyonu proteolitik kaskad kallikrein ilişkili peptidazlar (KLK) tarafından kontrol edilir.. İnsan dokusu kallikreinleri, 19. kromozom üzerinde bulunan 15 gen tarafından kodlanan salgılanmış serin proteazlardır; deride KLK5 ve KLK7 majör serin proteazlar olarak bilinir. Bu proteazlar desmoglein 1, desmocollin 1 ve corneodesmosin gibi korneodezmozom proteinlerini parçalayarak deskuamasyona yol açar. İn vitro bir çalışmaya göre KLK5, korneodezmozom bileşen proteinlerinin üçünü de parçalayabilir: DSG1, DSC1 ve CDSN (84).

Kallikrein aktivitesi deri pH'sına bağlıdır ve deri pH artışı ile indüklenir (85). Fizyolojik pH, stratum corneum yüzeyinde asidiktir (4.5-5.3) ve en içteki tabakalarda giderek daha nötr hale gelir (6.8-7.5). Atopik dermatit ve Psöriazis gibi iltihaplı deri hastalıklarında tedavide deri yüzeyinin pH'ı fizyolojik seviyede tutulması amaçlanır. KLK'lerin fizyolojik pH 'da aktivite azalır. Kallikrein aktivitesi başta serin proteaz inhibitörü kazal-tip 5 (SPINK5) tarafından kodlanan lenfoepitelyal kazal-tip 5 serin proteaz inhibitörü (LEKTI) olmak üzere bir dizi proteaz inhibitörleri tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. Kallikren ve LEKTI lameller cisimde depolanır (86). KLK-LEKTI kompleksinin etkileşiminin fizyolojik pH'da güçlü olması ve erken deskuamasyonun önlenmesi; deri alkalizasyonu KLK5 aracılı bariyer bozulması ve AD benzeri dermatite yol açan Th2 inflamasyona neden olur (86, 87). SPINK5 mutasyonları LEKTI eksikliği sonucunda KLK5 ve KLK7'nin hiperaktivitesine bağlı olarak Netherton sendromuna (konjenital iktiyoziform eritroderma, trichorrhexis invaginata, atopik belirtiler ve immün yetmezlik) yol açar. LEKTI eksikliği, KLK5 ve

KLK7'nin hiperaktivitesine bağlı olarak deskuamasyon ve corneodesmozomların bozulmasına neden olur (88). Epidermiste aşırı KLK7 eksprese eden transgenik farelerde AD'nin klinik özelliklerine benzer şekilde akantoz, hiperkeratoz ve şiddetli kaşıntı ile inflamasyon geliştiği gösterilmiştir (89). Kallikrein 7, AD lezyonlarının stratum korneumunda belirgin şekilde artmıştır. Ayrıca, serum KLK7 seviyeleri periferik kan eozinofillerinin sayısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (90). Yardımcı T hücre 2 sitokinleri IL 4 ve IL 13'ün , kültürlenmiş normal insan epidermal keratinositlerinde KLK7 üretimini ve kimotripsin benzeri aktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir (91). Hem KLK5 hem de KLK7, insan katelisinin öncüsünü olgun LL-37 formuna işleyerek cildin içsel antimikrobiyal aktivitesini de kontrol eder (92).

2.4.1.8. Sıkı Bağlantılar

Epidermal bariyeri oluşturan stratum korneumdan sonra ikinci basamak sıkı bağlantılardır (tight junction, TJ). Sıkı bağlantılar stratum korneumun alt tabakasında parasellüler madde geçişi için kapı görevi görür (93). Granüler katman seviyesinde, stratum korneumdaki apikal-bazal polarizasyonun korunmasını sağlayan sıkı bağlantılar bulunmaktadır (94). Sıkı bağlantılar bir dizi transmembran proteinden oluşurlar; klaudin (Claudin, CLDN) ailesi, okludin (Ocludin, OCL), triselulin. Klaudin ailesi 4-transmembran geçiş proteinleri olup TJ'nin geçirgenliğini belirleyen 24 üyeden oluşur (95). Claudin-1 epidermal TJ fonksiyonunda ve keratinosit proliferasyonunda kritik rol oynar. Benedetto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada klaudin-1 ekspresyonu lezyonel olmayan AD hastalarında sağlıklı deneklere göre anlamlı şekilde azalmış olduğu tespit edilmiş, klaudin 1 seviyeleri ile Th2 biyobelirteçleri (IgE ve eozinofil) arasında ters ilişki gösterilmiştir (94). Yapılan başka bir çalışmada klaudin defekti olan farelerde 24 saat içerisinde dehidratasyona bağlı ölümünün gösterilmesi klaudinin epiderminin vazgeçilmez bir birleşeni olduğunun kanıtıdır (96).

2.4.1.9. Antimikrobiyal Peptitler

Antimikrobiyal peptitler (AMP) mikroplara karşı birinci basamak korumalardan biri olarak hizmet eder. En yaygın gösterilmiş olanlar psöriasis (S100 kalsiyum bağlayıcı protein,S100A7), ribonükleaz (RNase) 7, dermisidin, beta-

defensinleri (hBD-2, hBD-3) ve katelisidin (LL-37), laktoferrin temel olarak epidermiste bulunur (97).

Atopik dermatit ve antimikrobiyal peptitler üzerinde etkisi ilk kez Ong ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Psöriazisli hasta grubuna kıyasla anlamlı olarak AD'li hastaların akut ve kronik lezyonlarında LL37 ve hBD2 ekspresyonu düşük bulunmuştur (98). Antimikrobiyal peptitlerin ekspresyonundaki eksiklik, AD'li hastaların bakterial kolonizasyonunu ve enfeksiyonu kolaylaştırabilir. Bu hipoteze paralel olarak aynı grubun yaptığı başka bir çalışmada hBD-3, hBD-2, IL 8 ve indüklenbilir NO sentetazını (iNOS) kodlayan doğal immün yanıt genlerinin ekspresyonunun psöriazise kıyasla AD'de azaldığı gösterilmiştir (99). Yine başka bir çalışmada, AD hastalarının lezyonel derisinde, güçlü bir AMP olan insan hBD-3'ün ekspresyonunun anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir (100). Yapılan tüm bu çalışmalarda AMP ekspresyonlarındaki eksikliğin aynı zamanda AD'nin temel patojenitesi olan yüksek deri Th2 sitokin üretimi ve Tümör nekrozis faktör (TNF) alfa, İnterferon (IFN) gama ve IL 1 beta gibi düşük proinflamatuvar sitokin seviyeleri ile ilişkili olduğunu doğrulanmıştır (101). Bu çalışmalar, AD derisindeki Th2 sitokin ortamını nötralize etmenin, bakteriyel ve viral patojenlere karşı doğuştan gelen bağışıklık tepkisini artırabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarla AMP'lerin AD'de azaldığı gösterilerek enfeksiyon yatkınlık yarattığı düşünülürken; psöriazin (S100A7) Th2 sitokinlerin etkisi ile arttığı gösterilmiş, bunun inflamatuvar yanıtın bir sonucu olduğu savunulmuştur (102, 103)

2.4.2. Doğal ve Kazanılmış İmmun Yanıt

Lezyonel AD derisinin, IL 4 üreten bazofiller, IL 4 veya IL 13 eksprese eden Th2 hücreleri ve Doğal lenfoid hücre-2 (innate lymphoid cells, ILC) ile karakterize edilen, doğuştan gelen ve kazanılmış tip 2 immün profile sahip olduğu gösterilmiştir (104).

2.4.2.1. Doğal İmmun Sistem

Stratum kornemda bariyer kusurlarının varlığında, antijenler kolaylıkla epidermise nüfuz eder ve hasarlı keratinositler alarmin de denilen IL 33, IL 25 ve timik

stromal lenfopoietin (TSLP) salınımını sağlarlar. Alarminler doğal lenfoid hücreleri ve dentritik hücreleri aktive ederler (105, 106).

2.4.2.1.1. Timik Stromal Lenfopoietin

İlk olarak 2001'de bir murin timik stromal hücre hattından klonlanan TSLP, IL 7 benzeri bir sitokindir. IL 7 reseptörü a-zinciri (IL 7Ra) ve TSLP reseptörü (TSLP-R) zincirinden oluşan heterodimerik bir reseptöre bağlanır (107, 108). Atopik dermatitte TSLP'nin önemi ilk olarak AD hastalarının lezyonel derisinde yüksek TSLP seviyeleri gözlenmesiyle ortaya çıkmıştır. Yine aynı çalışmada AD'li hastalarda yüksek TSLP ekspresyonunun LC aktivasyonu ve göçünde etkili olduğu gösterilmiştir (109). Esas olarak deri keratinositleri ve epitel hücreleri tarafından eksprese edilen TSLP, daha sonra naif '*cluster of differentiation*' (CD) 41 T hücrelerinin proliferasyonunu indükleyen miyeloid Dentritik hücreleri (dentritik cell, DC) (CD11+) aktive eder. Bu CD41 T hücreleri daha sonra TNF alfa'ya ek olarak Th2 sitokinleri IL 4, IL 5 ve IL 13'ü üreten Th2 hücrelerine farklılaşır. Bazı çalışmalarda bu farklılaşmanın IL 12 yoluyla; bazılarında Th2 uyaran kemokinler TARC (timüs ve aktivasyonla düzenlenen kemokin-CCL17) ve MDC (makrofajdan türetilmiş kemokin; CCL22) aracılığıyla indüklendiği gösterilmiştir (109, 110).

Azalmış filagrin seviyelerinin Toll benzeri reseptörler (Toll like reseptör, TLR) uyarıcıları yoluyla doğuştan gelen bağışıklık tepkilerini etkileyebileceğini ve TSLP ekspresyonu artışı yoluyla AD patogeneziye katkıda bulunabileceğini gösterilmiştir(111). Ek olarak keratinositlerdeki TSLP ekspresyonu, mekanik hasar ve ligandlar (örn. Flagellin, Staphylococcus aureus membran ve diasile lipoproteinler) dahil olmak üzere çeşitli faktörler tarafından farklı TLR aracılı yollarla indüklenebilir.(112-114)

Ek olarak FLG eksikliğinin neden olduğu deri pH'ında artış deskuamasyondan sorumlu serin proteazlar KLK5, KLK7 ve KLK14'ün aktivasyonuna neden olur. Bu aktive KLK'lar, korneositlerden IL 1 α ve IL 1 β üretimini artırabilir (115). Ayrıca, keratinositler üzerindeki proteaz aktive edilmiş reseptör tip 2'ye (PAR2) bağlanarak KLK'ler, inflamasyonu artıran timik stromal lenfopoietin (TSLP) üretimini indükleyebilir (116). Sonuç olarak deri filagrin eksikliği ve sonucunda oluşan deri pHındaki artış Th2 aktivasyonu sağlayan TSLP'yi aktive eder.

Atopik bireylerin yer aldığı bir çalışmada, ilgili bir alerjenin normal deriye dermal enjeksiyonu, dermiste hızlı bir TSLP ekspresyonunu tetiklediği görülmüştür. İlginç bir şekilde, muhtemelen iğnenin epidermisi atlaması nedeniyle epidermal ekspresyon gözlenmemiştir. Bunu, alerjene maruz kaldıktan sonraki 24 saat içinde TSLP-R +, CD11c + dentritik hücrelerin deriye alınması izlemiştir (117). Yakın zamanda bant sıyırma yoluyla deri bariyerinin hasara uğratılması, deri dendritik hücrelerini polarize ederek alerjen maruziyeti üzerine TSLP aracılığıyla Th2 yanıtını teşvik ettiği gösterilmiştir. Bu veriler birlikte, deri bariyeri disfonksiyonunun TSLP katkısı ile AD'nin gelişmesine önemli bir katkıda bulunduğunu göstermektedir (118).

İnflamatuar dokudaki epitelyal hücreler tarafından üretilen TSLP, aktomiyosin kontraktilesini teşvik ederek hücre-otonom göç için DC'lerin indüklenmesinde kritik bir işleve sahiptir. (119) Bununla birlikte göçen TSLP uyarılmış LC ile birlikte kültürlenmiş allojenik naif CD4 T hücreleri, daha az IFN gama ve IL 10; daha fazla IL 4, IL 5, IL 13 ve TNF alfa ürettiği gösterilmiştir. Bu da TSLP'nin uyardığı DC'lerin Th2 immünoteninin indüklenmesine katkıda bulunduğunun kanıtıdır.(120) TSLP ile indüklenen dentritik hücrelerdeki OX40 ligandı, IL 12 yokluğunda inflammatuar Th2 farklılaşmasını tetiklemektedir. Bu nedenle TSLP ve OX40 ligandı, alerjik inflammatuar tepkilerin başlamasına müdahale için önemli hedefleri temsil edebilir (121). Ek olarak farelerin OX40L bloke edici antikorlarla tedavi edilmesi, Th2 inflammatuar hücre infiltrasyonu, sitokin sekresyonu ve IgE üretimi dahil, akciğerde ve deride TSLP tarafından indüklenen immün tepkileri büyük ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir (122).

Hayvan çalışmalarında, AD benzeri deri lezyonları ile besin alerjisinin epikutanöz indüksiyonunda TSLP'nin önemli rol oynadığını gösterilmiştir (123). Dikkat çekici bir şekilde, IL 33 ve IL 25 tarafından kritik olarak düzenlenen bağırsak ve akciğerdeki ILC2 yanıtlarının aksine, ILC2 deride bu sitokinlerden bağımsız, ancak kritik olarak TSLP bağımlı bulunmuştur (124). Bu durum atopik yürüyüşün bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Tüm bu bilgiler ışığında tedavide antiTSLP kullanımı gündeme getirmiştir. Buna göre, antiTSLP'nin intradermal enjeksiyonu, ovalbumin antijeniyle duyarlanmış farelerde eozinofil aktivasyonu ve Th2 sitokin üretimi bloke edildiği gösterilmiştir (118, 125).

2.4.2.1.2. İnterlökin 33

İnterlökin 33, IL 1 sitokin ailesinin bir üyesidir. Büyük oranda hücre ölümü, kaşıntı ya da antijen uyarımı gibi çeşitli uyaranlara bağlı keratinositlerden salınır. İn vitro koşullarda IL 33'ün Th2 sitokinleri IL 5 ve IL 13'ü arttırdığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada IL 33'e maruz kalmış olan farelerde splenomegali ile birlikte eozinofillerde ve IgE düzeyinde artış gösterilmiştir (126). Ayrıca yapılan başka bir çalışmada IL 33 eksprese eden transgenik farelerin kaşıntılı, dermatit benzeri lezyonlar geliştirdiği; bu lezyonların eozinofil, mast hücresi ve doğal lenfoid hücreler açısından zengin olduğu gösterilmiştir (127).

2.4.2.1.3. İnterlökin 25

IL 17E olarak da bilinen IL 25, Th2 yanıtlarının düzenlenmesinde önemlidir. IL 25'e maruz bırakılan farelerde eozinofili; artmış serum IgE ve IgG1; IL 4, IL 5, IL 10 ve IL 13'nin artmış gen ekspresyonunu içeren bir Th2 sitokin profili ile karakterize edilen immün yanıt oluştuğu gösterilmiştir (128) Ayrıca 2011 yılında yapılan başka bir çalışmada IL 25'in DC'ler tarafından üretildiği önerilmiş. İnterlökin 25 stimülasyonunun kültürlenmiş keratinositlerde filagrin sentezini azalttığı gösterilmiştir (129).

2.4.2.1.4. Doğal Lenfoid Hücreler

Doğal lenfoid hücreler, ortak bir lenfoid progenitörden gelişen yakın zamanda tanımlanmış immün hücreler grubudur (130). Doğal lenfoid hücrelerin morfolojisi lenfoid hücrelerinkine benzese de; ILC'ler bir antijen reseptörü taşımaz. Antijen bağımsız uyarılan, spesifik antijen reseptörü taşımayan bu hücreler, T hücresi alt kümeleriyle benzer transkripsiyon faktörlerine sahiptir ve sitokin üretebilirler. Doğal lenfoid hücreler üç gruba ayrılır: ILC1, ILC2 ve ILC3. GATA3 transkripsiyon faktörüne sahip olan, Th2 sitokinleri (IL 4, IL 5, IL 9 ve IL 13) üretmesi ile karakterize edilen ILC2 AD patogenezinde önemli rol oynamaktadır (105, 131, 132).

Birçok çalışmada, normal insan derisinde birkaç ILC2 görülmesine rağmen, AD'de deri ILC2 alt kümesi tarafından belirgin şekilde infiltre olduğunu gösterilmiştir (133). Doğal lenfoid hücre tip 2'yi TSLP (124), IL 25 (134), IL 33 (127, 134) gibi bazı epitelyal kaynaklı sitokinler aktive ederken; E-kadherin'in (134) inhibe edici bir etkiye

sahip olduğu bilinmektedir. Epitel tarafından salgılanan alarminler tarafından kolayca aktive edilen ILC2'ler fiziksel bariyer oluşturur ve salgıladıkları sitokinler ile tip 2 inflamatuvar yanıtın başlatılmasında rol oynarlar. Adaptif lenfositlerin aksine, ILC'ler yeniden düzenlenmiş (Rearranged) antijen reseptörlerini eksprese etmezler (135). Ayrıca Th2 kemokinlerinin üretimini arttırırlar: CCL17 (thymus- and activation-regulated chemokine, TARC), CCL22 ve bir eozinofil kemoatraktan CCL5 (regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted, RANTES) (136).

2.4.2.1.5. Dentritik Hücreler

Dentritik hücreler, T hücrelerini immünojenik alt gruplara hazırlamak için antijenleri, alerjenleri ve patojen mikroorganizmaları yakalayan ve profesyonel olarak antijen sunan hücrelerdir. Aynı zamanda doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık arasında köprü görevi görürler (137).

Langerhans hücreleri epidermiste bulunurken ve dermiste dermal DC grupları (DDC) bulunur. Cildin stratum corneum ve sıkı bağlantı tabakalarına rağmen dentritik hücreler sıkı bağlantılar boyunca genişlettikleri dentritleri sayesinde antijeni tanırlar. Dentritik hücreler patojenden türetilmiş antijenleri TLR'ler ve ayrıca IgE için yüksek afinite reseptörü olan FcγRI'yi ifade eder. Bu reseptörün, antijene özgü IgE ile çapraz bağlanması, TLR aktivasyonu ile birlikte DC'lerin olgunlaşmasına ve derideki adaptif bağışıklık tepkilerini şekillendirme yeteneklerinin kazanılmasına yol açar (138).

Sonuç olarak DC'ler protein antijenleri ile epikutanöz duyarlılığı başlatır ve TSLP sinyali yoluyla Th2 tipi bağışıklık tepkilerini indükler (139).

2.4.2.2. Kazanılmış İmmun Sistem

Atopik dermatitin antijene özgü inflamasyon olduğu düşünölmekle birlikte , antijenlerden kaçınma veya spesifik antijenlere toleransı indükleyen immünoterapi, astım ve besin alerjisi gibi alerjik hastalıklarda olduğu gibi tedavide etkili olması beklenir (106). Bununla birlikte AD hastalarının % 30-40'ında çevresel ve besinlere duyarlılık gösterilmiştir. Özellikle yapılan popölyasyon bazlı çalışmalarda AD hastalarının 3 aylıkken sağlıklı popölyasyona göre besin alerjisi görülme riski 6 kat arttığı gösterilmiştir. Ayrıca benzer çalışmalarda AD'nin hastalık şiddeti, başlangıç yaşı ve tedavi dirençliliği besin alerjisi ile ilişkili bulunmuştur (140). Aynı zamanda

yaygın çevresel veya besin proteini antijenlerine IgE antikor yanıtları yapmaya yönelik genetik yatkınlık olan atopinin, AD'li bebeklerde yaklaşık % 80'lik bir insidansla güçlü bir şekilde AD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (141). Bir diğer sistemik antijen spesifik Th2 immün yanıtı destekleyen bulgu AD hastalarında sıklıkla gösterilen besin ve polene karşı IgE yanıtı gösteren yüksek IgE düzeyleridir (106).

Tüm bu kanıtların aksine Alerjenspesifik immünoterapinin etkinliğinin şiddetli AD hastalarında orta düzeyde olduğu gösterilmiştir. Ek olarak antiIgE tedavisi omalizumab, IgE'si düşük hastaların % 43'ünde etkili bulunmuştur. Bu kanıtlar da antijen spesifik tedavilere yanıtın düşük olması antijene özgü inflamasyonu desteklememektedir (142).

2.4.2.2.1. Yardımcı T lenfositler 2 ve Sitokinleri

Atopik dermatit lezyonlarından alınan biyopsilerde hücreleri değerlendiren çalışmalarda ILC2'lerde olduğu gibi Th2 oranı artmıştır. Ek olarak AD lezyonlarının akut lezyonlar Th2, Th22 ve Th17 hücre infiltrasyon ve bu hücrelerden salınan sitokinlerin artan ekspresyonu ile karakterize edilmektedir (103, 143). Th2, Th22, Th17 sitokinleri (IL 4, IL 13, IL 31, IL 22, IL 17) antimikrobiyal peptitlerin üretimi inhibisyonu, epidermal hiperplazi indüksiyonu, stratum spinosum hücreler arası sıvı dengesi (spongioz oluşumu), terminal keratinosit farklılaşma genlerinin (örn., FLG) ekspresyonunun baskılanması, proinflamatuvar ve antimikrobiyal S100 proteinlerinin ekspresyonunun artmasına neden olarak epidermal bariyer fonksiyonunu modüle ettiği düşünülmektedir (144).

Doğal lenfoid hücre-2'lerden salınan IL 4 ve IL 13 Th2 hücre farklılaşmasına katkıda bulunmakla birlikte, kaşıntı ve deri bariyer bozukluğu sayesinde antijen sunucu hücrelere ulaşan çeşitli antijenler deri lenfoid dokudaki lenfositlere sunulur (106). Antijen sunumu ile yardımcı T lenfositler Th2 yönünde farklılaşırlar. Aktive olan Th2 hücreler bazı sitokinler sentezler: IL 4, IL 5, IL 9, IL 13. Salgılanan sitokinler temelde IL 4, Th2 hücre farklılaşmasını ve B hücrelerinde IgE üretimine izotip geçişini; IL 5, esas olarak eozinofillerin olgunlaşmasını; IL 9, eozinofilik inflamasyonu; IL 13, IgE'nin proliferasyonu ve Th2 hücreleri keratinositlere çeken kemokinler CCL17 ve CCL22'nin ekspresyonunu indükler (46, 105, 106, 145, 146). T hücrelerinin aktive olması için genellikle T hücre reseptörü (TCR) sinyalinin antijene

özgü uyarımı gerekli olsa da, Th2 hücrelerinin IL 33'e bağımlı, TCR'den bağımsız aktivasyonu gösterilmiştir (147). Ayrıca akut lezyon baskın olan diğer Th'ler Th17 ve 22 tarafından salınan IL 17 B lenfositlerden IgE salınımında; IL 22 epidermal hiperplaziyi indükleyip ve keratinosit farklılaşmasına engel olarak epidermal bariyer bozukluğuna neden olur (148). Atopik dermatit'te IL 4 ve IL 13 sinyal yollarının hedeflenmesinin terapötik etkinliğinin temelini oluşturur (104). Bu sitokinlerin patogeneizde etkisinin diğer bir kanıtı IL 4 monoklonal antikoru dupilumumab, IL 13 monoklonal antikoru tralokinumab ve IL 22 reseptör antikoru fezakinumab'dan fayda görülmesidir (149-151).

2.4.2.2.2. İmmünglobulin E

AD patogenezinde spesifik immünolojik bozuklukların IgE aracılı duyarlılaşma ile sonuçlandığını öne sürmektedir. Şiddetli AD'li hastaların sadece besin ve aeroalerjenlere karşı değil, aynı zamanda keratinosit ve endotel hücrelere proteinlerine, S. Aureus enterotoksinleri, Malassezia ve C. Albicans'a karşı da IgE antikorlarına sahip olduğu bulunmuştur (148, 152). Yüksek afiniteli IgE reseptörü (FcεRI) genellikle mast hücreleri, DC'ler ve bazofiller üzerinde bulunurken, düşük afiniteli reseptör (FcεRII) esas olarak B hücreleri ve eozinofiller üzerinde bulunur. IgE'nin reseptörlerine bağlanması, bu hücreleri aktive ederek AD'nin patogenezine katkıda bulunabilecek araçları salgılanmasını neden olur (153).

2.4.2.2.3. Yardımcı T lenfosit 1

Atopik dermatit başlangıç aşamasında Th2 ve Th0 hücreleri tarafından IL 4 üretimi, Th1 ve Th0 hücreleri tarafından IFN gama üretimine göre baskındır. Geç ve kronik evrelerde durum tersine döner. Gözlenen bifazik yanıt ile AD kliniği arasındaki ilişkiyi anlamak, terapötik stratejilerin geliştirilmesi için önemlidir (154). Yardımcı T lenfosit-1 yanıtı IFN gama, IL 12, IL 2, TGF beta1 ve diğer sitokinlerin üretimi ile karakterize edilir. Atopik dermatitli hastalarda kronik lezyonlarda IL 1a, IL 2, TGF-β gibi bazı Th1 sitokinlerinin azaldığı, diğer Th1 sitokinleri IFN gama, IL 12 ve GM-CSF ise arttığı gösterilmiştir (155).

2.4.2.3. Deri Mikrobiata

İnsan derisi, konakçı ile etkileşime giren ve bağışıklığı düzenleyen çeşitli mikroorganizmalar tarafından kolonize edilir. Sağlıklı insan derisinde, belirgin topografik çeşitliliğe sahip en bol bakteri cinsleri Cutibacterium, Staphylococcus ve Corynebacterium'dur. Yaygın deri hastalığı olan AD'de Staphylococcus aureus (S. Aureus) kolonizasyonu artar, kolonizasyon hastalık şiddetini olumsuz etkiler. Geleneksel kültür temelli çalışmalarda deri kolonizasyon sıklıkları AD'li hastaların lezyonel bölgelerde % 70-80, lezyonsuz bölgelerde % 30-40 ve burun deliklerinde % 50-60; sağlıklı insan derisinde ise % 10 olarak gösterilmiştir. Ayrıca orta-şiddetli AD'li hastalarda stafilokokal toksinlere karşı IgE antikorları bulunduğunu gösterilmiştir. Atopik dermatitli hastalar S. Aureus ile kolonize olsalarda, çoğu hasta açık enfeksiyon belirtileri göstermez. Son yıllarda AD'li hastalarda cilt mikrobiyotasını incelendiği çalışmalarda AD'de bakteri çeşitliliğinin daha düşük olduğu ve S. aureus'un arttığı gösterilmiştir. Ayrıca tedavi ile Streptococcus, Cutibacterium ve Corynebacterium'un çeşitliliği ve kolonizasyonu arttığı; S. Aureus kolonizasyonunun azaldığı gösterilmiştir (156-158).

AD'nin patogeneğinde mikrobiyomun önemli bir rolü olduğuna dair artan kanıtlar vardır; özellikle mikrobiyom disbiyozunun erken çocukluk döneminde AD'den önce gelebileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Yaşamın erken dönemlerinde cilt kolonizasyonundaki Stafilokok sıklığı yüksek olan bebeklerde AD daha sık izlenmiştir (159, 160). Erken çocukluk döneminde sağlıklı bir mikrobiyom ve buna karşı immün tolerans oluşturmak için kritik bir penceredir. Atopik dermatitte sağlıklı bir mikrobiyomu yeniden oluşturmak için topikal kommensalleri uygulayan çalışmalarla hastalıkta iyileşmeler gösterilmiştir (161).

2.4.2.4 Kaşıntı ve Çizilme döngüsü

Kaşıntı deri, keratinositler, kutanöz sinir lifleri, pruritojenik moleküller ve periferik ve merkezi sinir sistemleri arasındaki karmaşık bir ilişki sonucu meydana gelir. Kaşıntı çizilme döngüsü dermatitin daha da kötüleşmesine neden olur. Atopik dermatite bağlı kaşıntı ısı, terleme, yün, duygusal stres, kuruluk, alkol ve soğuk algınlığı gibi faktörler ile şiddetlenir (162).

Deneysel çalışmalar farelerde kaşınma çizilme döngüsünün dermatit gelişimi için önemli olduğunu göstermektedir. Mihara ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kaşıntı baskılanmış farelerde dermatit gelişimi ve IgE seviyelerinin baskılandığı gösterilmiştir. Aynı zamanda eozinofil ve mast hücre infiltrasyonu lezyonel deride daha az olduğu görülmüştür. (163)

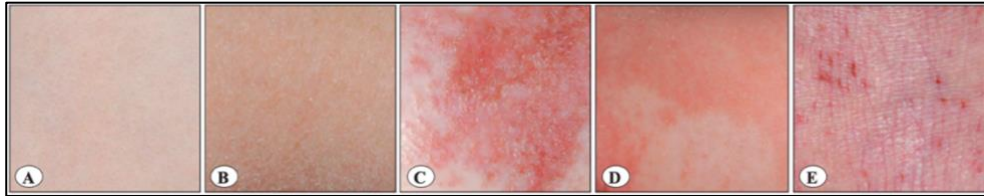
Sitokinler ve kimyasal haberciler gibi pruritojenler esas olarak sinir uçlarını uyararak kaşıntıya neden olur (164). Atopik dermatit gibi kronik inflamasyonda epidermisteki duyu sinirleri kuruma ve iltihaplanma nedeniyle SK'nın hemen altına kadar uzanarak deri hiperestezisine (hiperinnervasyon) neden olur. Atopik dermatitli hastalarda epidermal sinir yoğunluklarının arttığı göstermiştir. Tüm bu nedenlerle birçok dış uyarana bağlı oluşan duyu hastalarda daha şiddetli hissedilirken, zararsız uyaranlar diğer duyu (ağrı, sıcaklık artışı vb.), özellikle kaşıntı olarak algılanabileceği düşünülmektedir (165-169). Mast hücrelerinin degranülasyonundan elde edilen histamin, mast hücre proteinaz (MCC) enzimleri triptaz ve kimaz, sinir uçlarından salınan P maddesi ve kalsitonin genine bağlı peptid (CGRP), kazanılmış ve doğal immün sistem hücrelerinden sentezlenen IL 2, IL 4, IL 13, IL 31, TSLP doğrudan veya dolaylı olarak anormal sinir uçlarını uyararak kaşıntıya neden olduğu gösterilmiş birçok mediatörden birkaçıdır (165, 170, 171). Aynı zamanda AD'de kaşıntı antihistaminiklere (histamin H1 reseptörü [H1R] antagonistleri) dirençle karakterize edilirken (171, 172); günümüzde kaşıntının mekanizması oldukça karmaşık olduğu, sadece histamin aracılı olmayan, kanıtlanmış-mevcut tedavilere yanıt vermeyen kaşıntı olarak kabul edilmektedir (171).

“Geceleri kaşıntı artıyor” şikayeti AD hastalarından sıklıkla duyulur. Bu durum birçok nedenle açıklanmaktadır. Derin vücut ısısı gündüzden geceye yükselirken; uyku sırasında derinin periferik damarlarının genişlemesiyle, kan akımı artacağından ısı artışı devam eder bu da kaşıntı artışı ile sonuçlanabilir. Epifiz bezi tarafından üretilen melatonin, uykudan sonra vücut ısısının düşmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Geç saatlere kadar uyanık kalma melatonin üretimini azaltır ve derin vücut ısısının düşmesini engelleyerek kaşıntı artışına neden olduğu düşünülebilir. Ayrıca kortizol üretiminde azalma ve inflamasyonla ilişkili IL 2 üretiminde artış gece saatlerinde gözlenir. Çoğu durumda, sempatik sinir aktivitesinin

azaldığı akşamları kaşıntı artar. Aynı zamanda gündüz veya bir şeye konsantre olduğunda kaşıntı kontrol edilebilir (173-175).

2.5. Atopik Dermatit Klinik Semptom ve Bulgular

Atopik dermatit tipik olarak akut dönemi hayatın ilk 2-3 ayında kuru deri ve yoğun kaşıntı ile başlar. Sulantılı, eritometöz zeminde papüller döküntüler süt çocukluğu döneminde öncelikle yanaklarda daha sonrasında yüzün diğer kısımlarında, ense, karın ve ekstremitelerin ekstensör yüzeylerinde görülür. Bez bölgesi tutulmaz. Yaş arttıkça subakut dönemde eritematöz, soyulmuş, pullanmış papüller görülür; ekskoriasyon belirginleşir. Kronik dönemde deri kalınlaşması ve likenifikasyon belirginleşmiştir, fibrotik papüller izlenir (Şekil 2.4.) (16).



Şekil 2.4. Atopik dermatit sağlıklı ve lezyonel deri *

A: Sağlıklı deri; **B:** Lezyonsuz-deri kuruluğu; **C:** Akut lezyon-yaygın eritematöz döküntü; **D:** Subakut lezyonlar-Kırmızı, kuru ve pullu; **E:** Kronik lezyonlar-likenifikasyon; *16 numaralı kaynaktan alınmıştır.

Atopik dermatitte deri reaksiyonun şekli ve dağılımı hastanın yaşı ve hastalık aktivitesine bağlıdır. Çocukluk döneminde lezyonlar daha çok ekstremiteler ve fleksör yüzeylerde belirginleşir. Daha ileri yaşlarda ergen ve erişkinlik döneminde lezyonlar fleksör bölgeleri tutar. Erişkin dönemde antekübital bölge, boyun, popliteal fossa, el,el bilekleri ve kulak arkalarında tutar. (Şekil 2.5.) (16). Bebeklik döneminde başlayan şikayetler genellikle 3-5 yaşlarında iyileşmeye başlar. 5 yaşta tamamen hafifler (22).



Şekil 2.5. Atopik dermatitin tipik klinik görünümü ve farklı yaşlardaki yerleşimleri*

A: Bebeklerde yüzde ve ekstremitelerde ekstansör yüzeylerinde; **B:** 1-2 yaşından itibaren, özellikle fleksural kıvrımlarda; **C:** Adolesanlar ve yetişkinlerde kıvrım yerlerinde, el ve ayak bileklerinde, boyunda tutulum gözlenir; *16 numaralı kaynaktan alınmıştır.

2.6. Atopik Dermatit Tanısal Yaklaşım

Atopik dermatit tanısı öykü, tipik morfoloji ve dağılım gösteren deri lezyonlarına dayanılarak klinik olarak konur. Tanı koydurucu birçok kriter tanımlanmıştır. Bunlardan en çok bilineni ve en çok kullanılanı 1980 yılında tanımlanmış olan Hanifin-Rajka Kriterleridir (9, 176). Ancak çoğu klinik araştırmada duyarlılığının yüksek olmasına rağmen bu kriterlerin çok fazla olması ve özellikle minör kriterlerin nadir görülmesi nedeniyle kullanımı zor bulunmaktadır (177). Bu nedenle bazı çalışma grupları tarafından yeni kriterler, bazılarında ise kriter değişiklikleri önerilmiştir. 1994 yılında İngiltere Çalışma Grubu Tanı Kriterleri yayımlanmıştır (178). Ayrıca Amerikan Dermatoloji Akademisi tarafından yayınlanan uzlaşma raporunda tüm yaş gruplarına uygulanabilecek Hanifin Rajka yeni kriterleri oluşturulmuştur (179).

2.6.1. Hanifin Rajka kriterleri

Atopik dermatit tanısına yardımcı birçok klinik kriteri barındıran, en çok bilinen çalışma Hanifin Rajka kriterleridir (HRK). 4 major ve 23 minor kriterden oluşur. Tanı için en az 3 major kriter ve en az 3 minor kriter olması gerekmektedir (Tablo 2.1.) (9). Hanifin ve Rajka tanı kriterleri günümüzde halen AD tanısı için “altın standart” olarak kabul edilmektedir.

Tablo 2.1. Atopik dermatit tanısında kullanılan Hanifin-Rajka Kriterleri

Major kriterler	
1. Kaşıntı	
2. Tipik morfoloji ve dağılım gösteren deri lezyonları (ergen ve erişkinlerde fleksural, bebek ve küçük çocuklarda ise ekstansör bölümlerde ve yüzde tutulum)	
3. Kronik, yineleyen dermatit	
4. Kişisel ya da ailesel atopi öyküsü	
Minör kriterler	
1. Kserozis/hiperlinearite/keratozis pilaris	13. Anterior subkapsüler katarakt
2. İktiyozis/palmar	14. Orbital koyulaşma
3. Tip 1 deri testlerinde reaktivite	15. Yüzde solukluk ya da eritem
4. Artmış serum IgE	16. Pitriyazis alba
5. Erken başlangıç yaşı	17. Ön boyun kıvrımları
6. Deri enfeksiyonlarına eğilim	18. Terlemeye bağlı kaşıntı
7. Özgül olmayan el ve ayak dermatitlerine eğilim	19. Yün ve lipit çözücülere karşı intolerans
8. Meme başı egzeması	20. Perifoliküler belirginleşme
9. Keilitis	21. Besin intoleransı
10. “Dennie-Morgan” infraorbital kıvrımları	22. Çevresel ve emosyonel faktörlerden etkilenme
11. Yineleyen konjunktivit	23. Beyaz dermografizm
12. Keratokonus	

Birçok validasyon çalışması ile desteklenmiş olan, altın standart olarak benimsenen HRK ile kullanım kolaylığı ve küçük yaşta (özellikle 2 yaş altında) tanı

değerinin HRK'den üstün olduğu gösterilmiş olan Williams kriterleri yapılan çalışmalarda öne çıkan iki tanı kriter ölçekleridir (180-182)

2.7. Atopik Dermatit Klinik Şiddet Değerlendirilmesi

Atopik dermatitin hafiften ağıra geniş bir şiddet skalası bulunmaktadır. Tanı anında şiddete göre tedavi başlanırken, takipte tedavi planı yine hastalık şiddeti ile belirlenir. Hastalık şiddetini değerlendiren birçok skorlama sistemine göre ölçekler oluşturulmuştur. Bunların en sık kullanılanları Atopik Dermatit Ağırlık Ölçeği (Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index, SCORAD), Objektif Atopik Dermatit Ağırlık Ölçeği (Objektif SCORAD), Egzema Alanı ve Ağırlık İndeksi (Eczema area and severity index- EASI)'dir (11, 13, 183). Bunlar dışında Atopik Dermatit 6 bölgede 6 bulgu ölçeği (Six area six sign Atopic dermatitis, SASSAD), Hasta Odaklı Egzema Ölçeği (Patient-orientated dermatit measure, POEM), Araştırmacının Küresel Değerlendirmesi (Investigator Global Assesment, IGA) gibi şiddet ölçek skalaları bulunmaktadır (Tablo 2.2.) (184). Hastalık şiddetin değerlendirilmesi için önerilen bu skalaların çoğunluğunun validite çalışmaları yapılmıştır. Ancak yapılan bu çalışmaların değerlendirildiği 2007 yılında Schmitt ve arkadaşlarının kaleme aldığı derlemede yalnızca SCORAD, EASI ve hastanın bakış açısından POEM skalalarının yeterince test edildiği, diğer çalışmaların çoğunluğunun uygun şekilde test edilmediği veya test edildiğinde yeterli performans gösteremediği bildirilmiştir (185). 2014 yılında Egzema için Sonuç Önlemlerinin Uyumlaştırılması (Harmonising Outcome Measures for Eczema, HOME) grubu tarafından ortak dil kullanımı vurgulanarak EASI önerilmiştir (186). 2017 yılında yapılan başka bir çalışmada EASI ve Objektif SCORAD birbirleriyle güçlü bir şekilde ($r=0.92$; $p<0.0001$), ancak POEM ile sadece orta düzeyde ($r=0.46$ ve 0.44 ; $p<0.0001$) korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Ayrıntılandırıldığında EASI'de kuruluk/kserozis ve kabuklanma/sulantı/kurut değerlendirilmesi olmadığı için SCORAD/Objektif SCORAD'a göre daha düşük; SCORAD/Objektif SCORAD'da lezyon yoğunluğunun (şiddeti) toplam puanın % 60-70'ini oluşturması nedeniyle de orta-şiddetli lokalize ad lezyonlarının Objektif SCORAD ve POEM skorlarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak klinik deneylere EASI ve SCORAD/Objektif SCORAD dahil edilmesi önerilmiştir.(187)

Tablo 2.2. Atopik Dermatit Hastalık Şiddet Ölçekleri

Yıl	Hastalık şiddet skalası
1993	Atopik Dermatit Ağırlık Ölçeği (Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index, SCORAD/Objektif SCORAD) (11)
1996	Atopik Dermatit 6 bölgede 6 bulgu ölçeği (Six area six sign Atopic dermatitis, SASSAD) (14)
1998-poster 2001	Egzema Alanı ve Ağırlık İndeksi (Eczema area and severity index- EASI) (13)
2002-AD için	Araştırmacının Küresel Değerlendirmesi (Investigator Global Assesment, IGA) (188, 189)
2004	Hasta Odaklı Egzema Ölçeği (Patient-orienteted dermatit measure, POEM) (15)
2008-2009	Objektif Atopik Dermatit Ağırlık Ölçeği (Objektive Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index, Objektif SCORAD) (190)

2.7.1. Atopik Dermatit Ağırlık Ölçeği

Atopik Dermatit Ağırlık Ölçeği (Severity Scoring of Atopic dermatitis Index, SCORAD) 2 nesnel,1 öznel veriler olmak üzere 3 bölümden oluşur. İlk olarak A bölümünde vücut bölgeleri 9'lar kuralına göre lezyon yayılım derecelendirmesi yapılır. İkinci B bölümünde doktorun değerlendirmesine dayalı nesnel bulgular sırasıyla 1. Eritem, 2. Ödem/papulasyon, 3.Sulanma/kabuklanma, 4. Ekskoriasyon, 5. Likenifikasyon, 6. Kuruluk'tur. Her bir bulgu 0-3 arası puanlama ile doktor tarafından değerlendirilir. Değerlendirilirken ortalama lezyonel deri baz alınır. Üçüncü C bölüm hasta tarafından öznel olarak değerlendirilen belirteçleri içerir. Bu belirteçler kaşıntı ve uyku bozukluğudur. Tüm sayısal veriler $A/5 + 7B/2 + C$ olarak hesaplanır. Skor <25 ise hafif; $25-50$ is orta; >50 ağırdır. En yüksek puan 103'tür (Şekil2.6) (11, 183).

SCORAD: Atopik Dermatitin Ağırlığını Skorlama Endeksi

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

2 yaşın altında

2 yaşın altında

Büyük çocuklarda

Büyük çocuklarda

Skor:

B. Yoğunluk

	Yok	Hafif (1)	Orta (2)	Ağır (3)	
Eritem (kızarıklık)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Skor: <input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>
Ödem / Şişlik / papül	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Sulanma /krutlanma	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Ekskoriasyon (kaşıntı izi)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Likenifikasyon (kalınlaşma)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Kuruma (iktiyoz)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	

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

Uykusuzluk 0 _____ 10

Huzursuzluk 0 _____ 10

Skor:

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

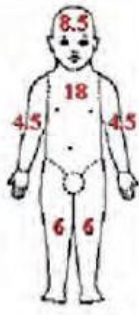

Toplam Skor:

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

Şekil 2.6. SCORAD indeksi*

*16 numaralı kaynaktan alınmıştır.

1993 yayınlanan ölçek sonrasında 1997’de kompleks olması, zaman alması, birbirini tutmayan sonuçlar vermesi nedeniyle hasta perspektifi dışlanarak Objektif SCORAD önerilmiştir. Skala kriterleri benzer olmakla birlikte Objektif SCORAD’da hasta öznel değerlendirilmesi çıkarılmıştır. Puanlama sistemi ise $A/5 + 7B/2$ olmak üzere <15 hafif; 15-40 orta; >40 ağır olarak değerlendirilmiştir. En yüksek puan 83’tür (Şekil 2.7.) (12).

OBJEKTİF SCORAD (Objektif Atopik Dermatit Ağırlık Ölçeği)	
A. Lütfen lezyon görülen alanı belirtin.....	
 <p>2 yaşın altında</p>	 <p>Büyük çocuklarda</p>
B. Yoğunluk belirtiniz. Eritem/kızarıklık..... Ödem/papül/şişlik..... Kabuklanma/sulandı/kurut..... Ekskoriasyon/kaşıntı izi..... Likenifikasyon..... Kuruluk/kserozis.....	0- Yok 1- Hafif 2- Orta 3- Şiddetli
Toplam Objektif SCORAD Skor: $A/5+7B/2=$	
Değerlendirme puanı 83 puan üzerinden yapılır. Hafif <15; Orta 15-40; Ağır >40	

Şekil 2.7. Objektif SCORAD indeks

2.7.2. Egzema Alanı ve Ağırlık İndeksi

Hanifin ve arkadaşlarının 2001 yılında çocuk ve erişkin hastalar için önerdiği, sık kullanılan diğer bir ölçek Egzema Alanı ve Ağırlık İndeksi'dir (Eczema Area and Severity Index, EASI). Semptom ve bulgular klinisyen tarafından değerlendirilir. İlk bölümde dört vücut bölgesinde (baş/boyun, kollar, gövde ve bacaklar) tutulmuş vücut alan yüzdelere göre katsayılar belirlenmiştir. İkinci bölümde ise lezyonların karakteristik özellikleri (1.Eritem, 2. Ödem/papulasyon, 3. Ekskoriasyon, 4.

Likenifikasyon) 0-3 arasında puanlandırılır, ilk bölümde bulunan katsayı ile çarpılarak total skor elde edilir. En yüksek puan 72'dir (13).

Yapılan birçok çalışmada hastalık şiddet skorlarının geçerliliği kıyaslanmıştır. Örneğin Chopra ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 13 yaş üzerin 673 hasta değerlendirilmiş; hastaların EASI, SCORAD ve Objektif SCORAD skorları IGA skoru ile güçlü korelasyonlar gösterilmiştir (tümü için $p<0.001$) (187). Silverberg ve arkadaşlarının yaptığı; 8 ile 90 yaş arasında 800 hastanın değerlendirildiği; EASI, SCORAD ve objektif SCORAD hastalık şiddet skorları "Minimal Önemli Fark (Minimal klinik olarak önemli fark, minimal important change, MIC)" olarak tanımlanan hastaların önemli olarak algıladığı, puanda ölçülen en küçük değişikliği yansıtan değerlendirme ile karşılaştırılmış; çalışma sonucunda temel AD şiddet grupları arasında EASI ($p=0.61$), SCORAD ($p=0.07$) ve Objektif SCORAD'ın ($p=0.09$) MIC yüzdesi için eşikler benzer olarak bulunmuştur. Yine hastaların iyileşmelerinin değerlendirildiği EASI ($p<0.001$), SCORAD ($p<0.001$) ve Objektif SCORAD ($p<0.001$) MIC değerlerinde anlamlı ve benzer değerlerde fark saptanmıştır (191).

2.8. Atopik Dermatit Laboratuvar Bulguları

Tanı öykü ve fizik muayeneye ile tanı kriterleri göz önünde bulundurularak konulsa da hastalığı tanı ve takibinde laboratuvar testlerine bakılması gerekebilir; ancak tanı ve takipte tek başına kullanılacak, özgül hiçbir in-vivo ya da in-vitro test bulunmamaktadır. Yapılacak olan testler hasta kliniği, tedavi ve takip planına göre seçilmelidir.

2.8.1. Serum Total IgE ve Eozinofil Değeri

Atopik dermatit tanısı, izleminde ve tedavide kullanılacak özgül laboratuvar testleri yoktur. Atopik dermatit tanısında tek başına serum eozinofil ve total IgE özgül ve duyarlı bir test değildir. Atopik dermatit tanılı hastalar ve sağlıklı kişiler ile serum eozinofil ve total IgE değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenen çalışmalar olduğu kadar, anlamlı farkın gözlenmediği çalışmalar da vardır (192-197). Ancak ağır şiddette, erken başlangıçlı, tedavi dirençli, eşlik eden alerjen duyarlılığı ya da bu duyarlılığın persistan ya da çoklu olması (deri prik testi pozitifliği,

spesifik IgE yüksekliği, IgE aracılı reaksiyon öyküsü) anlamlı olarak yüksek serum total IgE ve eozinofil değerleri ile ilişkilidir (29, 193-200).

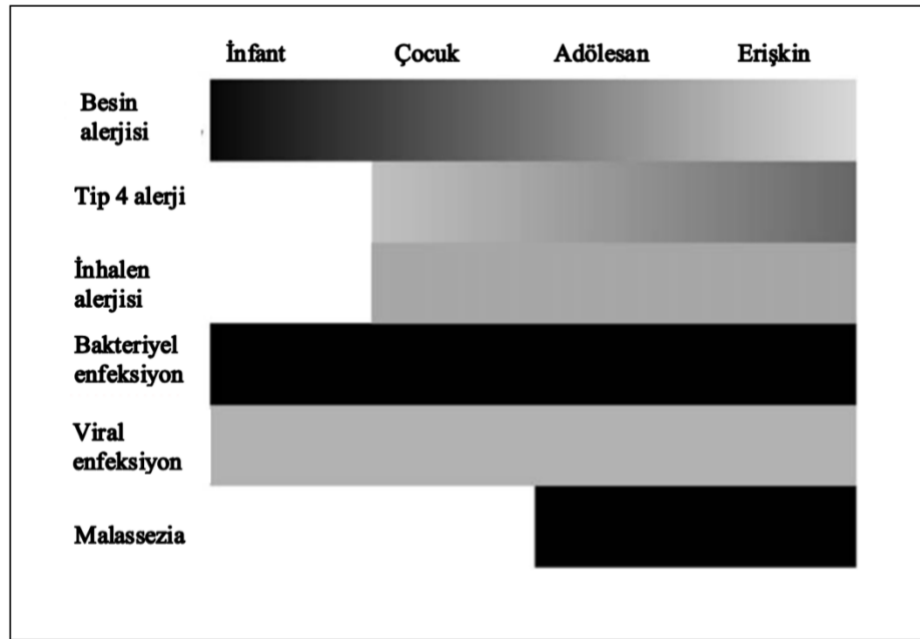
Hastalığın tedavi takibi klinik olarak yapılırsa da yapılan bazı çalışmalarda aktif hastalık ve remisyon dönemleri karşılaştırıldığında serum total IgE değerlerinde anlamlı düşüklük gözlenmiş; ancak serum eozinofil değerlerinde düşüş izlenirken anlamlı fark gözlenmemiştir (201, 202). Serum total IgE ve eozinofil düzeyinin SCORAD ile korelasyonu göz önünde bulundurulduğunda tedavi ile bu değerlerin geriliyor olması olağan olduğu düşünülebilir. Eozinofilinin gerileyişinin anlamlı fark oluşturmaması, uygulanan tedavinin etki mekanizmasına, hastalığın fizyopatolojisinde oluşturduğu tedavi basamağına ya da eozinofillerin tedaviye verdiği sürenin daha geç olmasına bağlanabilir. Sonuç olarak tedavi yanıtı değerlendirmek istendiğinde serum total IgE'nin daha erken anlamlı yanıt veren faktör olduğu düşünülebilir.

Süt çocukluğu döneminde başlayan, şiddetli ya da tedavi dirençli seyreden AD'de immün yetmezliklere benzer şekilde serum total IgE yüksekliği, kanda eozinofili ve bozulmuş deri bariyeri nedeniyle tekrarlayan deri enfeksiyonları görülebilmektedir. Ancak atopik dermatitin şiddetli, tedaviye dirençli, atipik yerleşimli olması; eşlik eden yüksek serum total IgE ya da eozinofili, alerjen duyarlılığı öyküsü olabilecek immün yetmezlikleri akla getirmelidir. Ayrıca egzematoid döküntüye ek olarak sık enfeksiyon öyküsü, bağ doku ve iskelet sistemi anomalileri, sendromik görünüm ve eşlik eden otoimmünite immün yetmezlik düşündürecek diğer bulgulardır (203-205). Hastalar bu açıdan da değerlendirilmelidir. 2017 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada atopi durumları (AD, besin alerjisi ve astım) olan hastalar ile IgE yüksekliği bulunan HİES ve Kronik granülo-matozis tanılı hastaların IgE ve eozinofil değerleri anlamlı olarak ($p < 0.001$) yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada IgE > 2500 IU/L ve mutlak eozinofil sayısının $> 1500/mm^3$ olması HİES şüphesi olarak değerlendirilmesi, IgE > 5000 IU/L ve mutlak eozinofil sayısının $> 2500/mm^3$ olması durumunda ise aksi kanıtlanana kadar HİES olarak kabul edilerek ve gerekli tanısal testler yapılması önerilmiştir (206).

2.8.2. Deri Prik Testi ve Serum Alerjen Spesifik IgE

Alerjik duyarlılık ve AD arasındaki ilişki bilinmesiyle birlikte, özellikle hastalığın en sık görüldüğu çocukluk çağda en sık görülen besin alerjileri olmak üzere

alerjen duyarlılığının AD şiddetinde belirgin rol oynadığı düşünülmektedir. Geniş bir dizi çalışmada, AD'li çocuklarda besin alerjisi (çift kör kontrollü besin yüklemesi ile kanıtlanan) prevalansı % 30-50 arasında değişmekle birlikte; özellikle orta-ağır AD'li çocukların yaklaşık üçte birinin aynı zamanda IgE aracılı besin alerjisi olduğu gösterilmiştir (207). Türkiye'de 2020 yılında yayınlanmış olan bir çalışmada ise 2 yaş altı AD'li hastalarında IgE aracılı besin alerjisi (DPT ve sIgE pozitifliği) prevalansı % 58,2 olarak belirtilmiştir, besin alerjisi tanılı 2 yaş altı çocukların % 72,6'sında AD saptanmış, hastalık şiddetine göre eşlik eden besin alerjisi sıklığı hafif-orta-ağır hastalıkta sırasıyla % 36-% 70-% 84 olduğu gösterilmiştir (198). Atopik dermatitli çocuklarda besin alerjisinden çoğunlukla tavuk yumurtası, inek sütü, yer fıstığı, buğday, soya, kabuklu yemişler ve balık sorumludur; bununla birlikte besin alerjisi görülme sıklığı ve türü yaşa göre değişebilir. Bebeklerde inek sütü, tavuk yumurtası, yer fıstığı ve soya; daha büyük çocuklarda buğday, balık, ağaç kuruyemişleri ve kabuklu deniz ürünleri en yaygın besin alerjenleri iken; daha ileri yaşta aeroallerjenlere duyarlılık artışı gözlenmektedir (208). Hill ve arkadaşlarının yaptığı büyük bir çocuk kohortu içeren çok merkezli, uluslararası bir çalışma ve Kahveci ve arkadaşlarının yaptığı büyük bir kohortu içeren tek merkezli çalışmada, AD'nin başlangıcı ne kadar erken olursa ya da egzema ne kadar şiddetli ise besinler ilişkili, özellikle süt, yumurta ve yer fıstığı ile ilişkili spesifik IgE (sIgE) düzeylerinin o kadar yüksek olduğu gösterilmiştir (198, 209). Son klinik deneyler, epikutanöz antijen maruziyetinin duyarlılığı (Th2 aracılı) indüklerken; oral antijen tüketiminin immün toleransı indüklediğini göstermiştir (210, 211). Alevlenme, tedavi dirençli ve şiddetli hastalık duyarlı olunan alerjene maruziyet sonucu olsa da diğer faktörlerde akılda tutulmalıdır (Şekil 2.8.) (212). Atopik dermatitli hastalarda besin alerjenleri hastalığın alevlenmesine neden olabilmekle birlikte, tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonları kaşıntı, ürtiker ve döküntü gibi kutanöz semptomları ve/veya kutanöz olmayan gastrointestinal veya solunum semptomlarını ve hatta anafilaksiye neden olabileceği unutulmamalıdır (207).



Şekil 2.8. Atopik dermatitli hastalarda tetikleyici ve hastalığı komplike eden faktörlerin yaşa göre değişimi *

*211 numaralı kaynaktan alınmıştır.

Eşlik eden besin alerjisinin sıklığı, hastalık prognozundaki etkisi özellikle orta-ağır şiddetli AD'lerde ilk basamakta kullanılan alerjen duyarlılık testleri olan deri prik testleri (DPT, prik to prik) yapmanın, kanda alerjen spesifik IgE (sIgE) bakmanın önemini akla getirmekte, hastalığın tedavi sürecini kolaylaştıracak basamaklardan biri olan eliminasyon tedavisini düzenlemeyi kolaylaştırmaktadır (140, 213-215). Rehberlerde orta-ağır AD'li hastalarda, optimal tedaviye rağmen düzelme ya da bir besinle ani reaksiyon öyküsü varsa eşlik eden besin alerjisi araştırılmalıdır. Atopik dermatitli hastalarda besin alerjisi tanısı hastanın ayrıntılı beslenme öyküsü (anne sütü ile besleniyorsa annenin beslenme öyküsü), alerjenduyarlılık testleri ve pozitif testlerin klinik öneminin değerlendirilmesine dayanır (214-217).

Deri prik testi IgE aracılı duyarlanmayı gösteren besin ve aeroalerjen allerjisi tanısında uzun yıllardır kullanılan kolay, hızlı sonuç veren, maliyeti düşük, tekrarlanabilir bir testtir. Her yaşta hastalara uygulanabilir ancak iki yaş altındaki çocuklarda yanıt oranları düşük olabilir. Pozitif (histamin) ve negatif (salin) kontrol solüsyonları kullanılır. Prik yani delme yöntemi uygulanır. Negatif kontrolün 3 mm ve üzeri ödem olması durumunda DPT pozitif kabul edilir (16). Tanı testinin başlıca dezavantajları uygulayıcıya bağlı standardizasyonun olmaması, hastanın aldığı

tedavilerden etkilenebilecek olması, nadir de olsa anaflaktik reaksiyon tetikleyebilecek olmasıdır (218). Negatif bir DPT, birçok alerjen için oldukça yüksek (>% 90) negatif prediktivite değere sahip olduğundan, besin alerjisini ekarte etmede oldukça yardımcıdır. Deri prik testinin pozitif prediktivite değerleri yaşa ve alerjene göre değişir (219).

Belirgin dermografizm ve test alanında egzematöz lezyonların varlığında, SPT'yi etkileyebilecek antihistaminik, steroid gibi tedavilerin kesilemediği durumlarda, erken çocukluk dönemi (>2 yaş) gibi test uyumunun ve histamin yanıtının az olması nedeniyle IgE aracılı duyarlanma kanda sIgE ile tespit edilebilir. Sistemik reaksiyon riski oluşturmaması, hastanın ilaç alımından etkilenmemesi testin önemli avantajlarıdır (220). Yapılan birçok çalışmada sIgE hastalık şiddeti ile korelasyon göstermiştir (192, 199, 209, 221-223). Testin negatif olması alerji varlığının dışlamasında yararlı iken testin pozitif prediktivite değeri oldukça düşüktür (215).

Yapılan çalışmalarda alerjene özgü IgE testlerinin (sIgE, DPT), duyarlılığı oldukça yüksek (>% 80-90); ancak klinik alerjiyi öngörme özgüllükleri sınırlı bulunmuştur (224, 225). Özgüllüğün düşük olması nedeniyle birçok kaynakta mümkünse sadece ilgili alerjenler için ya da en sık görülen alerjenlere karşı test yapması önerilmiştir (214, 215). Her iki test de tek başına tanı koydurucu değildir; alerjik duyarlılığı gösterirken, klinik alerji tanısı koydurmazlar (214).

2.8.3. Atopi Yama Testi

Deri prik testi ve sIgE ile IgE aracılı tip 1 reaksiyonlar değerlendirilirken, atopi yama testinde (Atopy Patch Test, APT) T hücrelerinin rol aldığı geç tip reaksiyonları değerlendirmeye yarar. Atopi yama testleri protein yapısındaki alerjenlerin (besin, polen ve ev tozu akarları) epikutanöz uygulanarak 48,72 ve 96. saatlerde deri reaksiyonu değerlendirilir. Test yanıtları reaksiyon yoksa (-); hafif eritem varsa (+/-); eritem ve infiltrasyon varsa (+); eritem, infiltrasyon, papül ve/veya vezikül oluşumu varsa (++) eritem, infiltrasyon ve bül oluşumu varsa (+++) olarak kabul edilir (16). Bu testin en önemli dezavantajları standardizasyonunun olmaması, tedaviden (antihistaminik, steroid vs) etkilenmesidir (226). Avrupa Atopik Dermatit Görev Gücü (European Task Force on Atopic Dermatitis, ETFAD) 11 Nisan 1997 ve 30 Haziran 1998 tarihlerinde düzenlenen toplantıda (227) ve Avrupa Alerji ve Klinik İmmunoloji

Derneği 2006 yılında yayınladığı makalede (228) standardizasyonu arttırıcı önerilerde bulunmuşlardır. Avrupa Alerji ve Klinik İmmunoloji Derneği tarafından alerjen ile ilişkili semptomların varlığında DPT ve sIgE negatifse; tetikleyicileri bilinmeyen orta-ağır AD varlığında; AD'li hastalarda klinik önemi olmayan çoklu IgE duyarlanmasında APT yapılmasını önerilmektedir (228). Ancak aeroalerjenler için birçok çalışma erişkinlerde APT'yi araştırırken, çocukluk popülasyonları ile ilgili çok az çalışma olması göz ardı edilemez. Atopi yama testinin özgüllüğü yüksek (>% 80-90), duyarlılığı düşüktür (200, 225, 229).

2.8.4. Besin Yükleme Testi (Oral provokasyon testi)

Oral provokasyon testleri (Oral food challenge, OFC) üç şekilde yapılabilir. Açık provokasyon testinde hasta besini gizlenmeden, doğal formu ile alır. Tek kör provokasyon testinde besin gizlenir, hasta tükettiği besini bilmez; ancak doktor bilir. Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyonunda (Double-blind, placebo-controlled food challenge, DBPCFC) ise hasta ve doktor provokasyon besininin ne olduğunu bilmez. Tat, koku, görünüm, yoğunluk açısından tamamen benzer olan alerjen besini içeren form ve plasebo protokollere uygun olarak artan dozlarda hastaya verilir ve hastanın cevabı değerlendirilir. Her farklı alerjen değerlendirmesi arasında en az iki saat olması gerekmektedir. Besin provokasyonundan en az 7-14 gün (tercihen iki hafta; non-IgE aracılı besin alerjilerinde ise daha uzun süre) önce ilgili besin hastanın diyetinden çıkarılmış olmalıdır. Orta-ağır AD'li çocuklarda, besin yükleme testleri, şüpheli alerjenin 4-6 hafta süreyle elimine edildiği ve egzamanın minimal olduğu bir dönemde yapılmalıdır. Test besininin başlangıç dozu total dozun % 0.1-1'i kadar olmalıdır. Her 15-30 dakikada bir doz arttırılarak toplam 6-8 basamak içinde total doza ulaşılır. Test süresince verilen toplam dozun hastanın günlük alması gereken miktar kadar olmasına dikkat edilir. Test sırasında hasta tarafından ifade edilen ve/veya objektif olarak gözlenen semptom ve bulgular kayıt edilir. Provokasyon tamamlandıktan sonra sonuç negatif olsa dahi geç reaksiyon riski açısından hasta en az iki saat daha gözlenmelidir (230). Besin alerjisinde altın standart tanı yöntemi OFC olmasına rağmen özellikle IgE aracılı besin alerjilerinde ciddi reaksiyon (anafilaksi) riski olması nedeniyle çok tercih edilmemekte; mutlaka hastane koşullarında, alerji uzmanı gözetiminde ve anafilaksi halinde müdahale için gerekli olacak ekipmanlar

hazır bulundurularak yapılmalıdır. Bununla birlikte IgE aracılı olmayan besin alerji tanımlı hastalarda da ciddi reaksiyonlar gözlemlenebileceği unutulmamalıdır (219).

Türkiye’de son dönemde yapılan 0-18 yaş arası AD hastalarının değerlendirildiği çalışmada, DPT sonucunda besin alerjen duyarlanması % 31 olup hastalarda duyarlanma saptanan ilk üç besin sırasıyla yumurta (% 20), inek sütü (% 11.8) ve yer fıstığı (% 4.5) iken; besin yükleme testi ile % 27 hastada inek sütü, % 3 hastada yumurta alerjisi gösterilmiştir (231). DBPCFC kullanılarak, çeşitli araştırmalarda şüpheli gıdaların yalnızca üçte birinin gerçekten alerjik olduğu gösterilmiş; alerjen duyarlı IgE tespit edilen hastaların % 70-80’inde OFC negatif sonuçlanmıştır (232, 233).

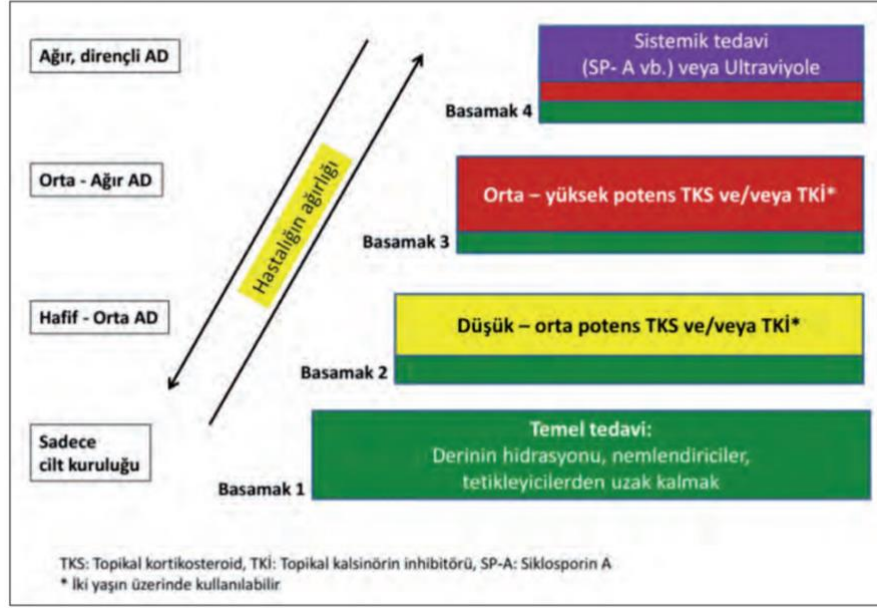
Oral provokasyon hastanın ilgili besine karşı pasif olarak desensitize olması nedeni ile tolerans gelişiminde, çapraz reaksiyonların değerlendirilmesinde de önemlidir. Test sonucunun negatif olması hastanın ilgili besine alerjisi olmadığını veya tolerans geliştirdiğini gösterir (230).

2.8.5. Diyet Eliminasyonu

Alerjik değerlendirmesi öykü ve yapılan testlerde şüpheli kabul edilen AD hastalarında 4-6 haftalık diyet eliminasyon yapılabilir. Eliminasyon diyeti ile alerjen olduğundan şüphelenilen veya alerjen olduğu gösterilmiş bir veya birden fazla besinin ve bu besinleri içeren diğer tüketim formları diyetten çıkarılır. Besinler teker teker kesilerek ya da tamamı kesilip teker teker açılarak klinik takip yapılır. Eliminasyon diyeti ile semptomlar azalıyor veya kayboluyorsa elimine edilen besinin alerjik reaksiyondan sorumlu olduğu düşünülür. Bu nedenle hem tanı hem de tedavi sürecinde yardımcı bir yöntemdir. Ancak bu durumun beslenme bozukluklarına ve yaşam kalitesinde bozulmaya neden olabileceği unutulmamalıdır (214).

2.9. Atopik Dermatit Tedavi Yaklaşımları

Atopik Dermatit tedavisi tetikleyicilerin uzaklaştırılması, deri bariyeri onarımı ve hidrasyonu, inflamasyonun kontrolü, kaşıntı ve mikrobiyal enfeksiyonların önlenmesini içeren çok yönlü bir yaklaşımı gerektirir (Şekil 2.9.) (212, 215, 234)



Şekil 2.9. Atopik dermatitte tedavi akış şeması*

* 16 numaralı kaynaktan alınmıştır.

2.9.1. Tetikleyicilerin Tanımlanması ve Yönetimi

Atopik dermatitte iritanlar, alerjenler, mikroorganizmalar ve stres akut alevlenmeleri tetikleyen faktörlerdir. Atopik dermatitli hastalarda derinin tahrişi için daha düşük bir eşik vardır. Kaşıntı-çizik döngüsünü tetikleyen yaygın tahriş ediciler (örn. sabunlar, deterjan, tuvalet malzemeleri, yün, aşındırıcı kıyafetler, kimyasallar, aşırı sıcaklık ve nem) belirlenerek bunlardan kaçınılmalıdır. Isı, nem ve terleme ile ilişkili artan kaşıntıyı önlemek için sıcaklık ve nem kontrolü önerilmelidir. Sabunlar kullanıldığında, minimum yağ giderme aktivitesine ve nötr bir pH'a sahip olanlar tercih edilmelidir. Giysilerde kalan çamaşır deterjanı tahriş edici olabilir. Toz deterjan yerine sıvı deterjan kullanılması ve deterjandan arındırılması için ikinci bir durulama işlemi yapılmalıdır. Dar giysilerden kaçınılmalı ve hastaya açık dokuma, bol pamuklu veya pamuk karışımı giysiler giymesi önerilmelidir. Formaldehit ve eklenen diğer kimyasalların seviyelerini azaltmak için yeni giysiler giyilmeden önce yıkanmalıdır. Yüzme gibi bazı sporlar, yoğun terleme, fiziksel temas veya ağır giysi ve ekipman içeren sporlardan daha iyi tolere edilebilir, ancak hastalar yüzdükten sonra hemen kloru durulmalı ve deri kayganlaştırılmalıdır. Hastalarda normal günlük fiziksel aktiviteyi kısıtlamaya gerek yoktur. Ultraviyole (UV) ışığı AD'li bazı hastalar için faydalı olabilse de, güneş yanığından kaçınmak için güneşten koruyucular

kullanılmalıdır. Ayrıca uzun süre güneşe maruz kalma buharlaşma kayıplarına veya terlemeye yol açabilir, bunların her ikisi de tahriş edici olabilir ve ışık hasarına neden olabilir.

Ev tozu akarları, hayvan alerjenleri ve polenler gibi aeroalerjenler alevlenmeye neden olabilir ve bu nedenle bunlara maruz kalma en aza indirilmelidir. Ayrıca eşlik eden besin alerjisi de hastalık şiddetinin artışına ve tedavi direncine neden olması göz önünde bulundurularak çok yönlü değerlendirme sonrası hastaya besin eliminasyonu yapılabilir.

Erişkinler ve çocuklarda stres AD'de alevlenmelere neden olabilmekte, hastalığın kontrol altına alınmasını güçleştirebilmektedir. Hasta ve yakınlarına hastalık hakkında verilecek eğitim ve psikolojik destek tekrarlayan alevlenmeler nedeniyle çocuk ve ebeveynlerde oluşan kaygı ve özgüven eksikliğinin azaltılmasını sağlayabilir.

İyi bir deri bakımı ile derinin hidrasyonunun sağlanması ve derinin bariyer fonksiyonunun iyileştirilmesi mikroorganizma kolonizasyonunu azaltır. Derinin uygun pH'sı olan (~6 civarında) yumuşak sıvı temizleyicilerle temizlenmesi bakteriyel atıkların ve diğer mikroorganizmaların deriden mekanik olarak uzaklaştırılmasını sağlar (16, 215)

2.9.2. Deri Bariyerinin Onarımı ve Güçlendirilmesi

Atopik dermatitin birincil tedavisinde deri bariyer bütünlüğündeki bozulmayı düzeltmek ve deri hidrasyonunu sağlamak amaçlanır. Nemlendiriciler bazal tedavisinde kullanılır, alevlenmeleri ve kortikosteroid gereksinimini azaltarak, ilaç yan etkilerini azaltır. Reaktif tedavide topikal kortikosteroid (TKS) ile kombine nemlendirme tedavisinin, tek başına TKS tedavisine üstün olduğu gösterilmiştir (235). Uygun nemlendirici günde en az iki kez tüm vücuda uygulanmalıdır. Hasta günlük en az 10 dakika ılık suyla banyo yapmalı, banyoda nazik temizlenmeli (lif, kese kullanılmaması) ve ardından 2-3 dakika içinde nemlendirici uygulanmalıdır. Refrakter AD'li hastalarda ıslak pansuman uygulanması da önerilebilir. Yaz aylarında hidrofilik formüllü nemlendiriciler, kış aylarında ise lipit içeriği yüksek nemlendiriciler kullanılmasını önerilmektedir (16, 215, 236).

Nemlendirme topikal uygulama miktarı parmak ucu birimi (Fingertip unit, FTU) kuralına da uyabilir. Parmak ucu birimi 5 mm çaplı tüpten çıkan ve işaret parmağının distal cilt kıvrımından ucuna kadar ölçülen krem/merhem miktarıdır (~0.5 g); bu miktar yetişkin bir vücut yüzey alanının yaklaşık % 2'si olan iki yetişkin avuç bölgesine uygulama için yeterli bir miktardır (237, 238).

Son zamanlarda iki grup, yenidoğan döneminde deri bariyerini nemlendiriciyle korumanın AD gelişimini engelleyip engellemediğini araştırılmış yaşamın erken döneminde nemlendirici tedavisinin % 32-50 daha az AD prevalansı ile sonuçlandığını bildirdiler. Bu sonuçlar, yenidoğan döneminde deri bariyer işlevini güçlendirerek perkütan duyarlılaşmadan kaçınmanın AD'yi önlemek için umut verici bir strateji olduğunu göstermektedir (239, 240).

2.9.3. Deri İnflamasyonun Kontrolü

Deride oluşan inflamasyon için kullanılan ilk basamak tedaviler TKS ve topikal kalsinörin inhibitörlerinden (TKİ) oluşmaktadır. Topikal kortikosteroidler AD'nin deri inflamasyonunun tedavisinde ilk seçenektir. Topikal kortikosteroidler hastaların büyük çoğunluğu için uygundur. Topikal kortikosteroid gücüne; dermatitin ciddiyeti, yeri, yüzey alanı ve hasta yaşına göre kişiselleştirilmelidir. Özellikle lezyonel deriye uygulanmalıdır (215, 241). Topikal kortikosteroidlerin kullanımında doz ve süreye bağlı nadiren meydana gelen sistemik yan etkiler, hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninin baskılanması; lokal yan etkiler deride atrofi, stria, telenjektazi, akneiform dermatit, pigmentasyon bozukluğu, hipertrikozisdir (242).

Topikal kalsinörin inhibitörleri takrolimus ve pimekrolimus, AD'li yetişkinlerde ve çocuklarda (≥ 2 yaş) Avrupa ve Amerika Gıda ve İlaç İdaresi'nden (U.S. Food and Drug Administration, FDA) tarafından kullanımı onaylanmış olan antiinflamatuvar etkili kalsinörin inhibitörleridir. Topikal steroidlerin aksine yüz, gözkapağında ve topikal steroidlere yanıt vermeyen deri kıvrımlarında, atrofiye neden olmayan TKİ'leri kullanılabilir. Topikal kullanımda en yaygın yan etkileri lokal bir yanma hissi iken, en önemli ve nadir görülen yan etkileri lenfoma riskini arttırmalarıdır (243).

Geçmişte AD alevlenmelerinde TKS kullanımı, alevlenme düzelince de sadece nemlendirici ile cilt bakımına devam edilmesi önerilirken; son yıllarda aynı vücut

bölgelerinde sık tekrarlayan alevlenmeleri olan AD'li hastalarda proaktif tedavi kullanımı önerilmektedir. Proaktif tedavi reaktif tedavi ile remisyona giren hastalarda, sık tekrarlayan vücut bölgelerine haftada iki kez TKS ya da TKİ ve hergün nemlendirme uygulanmasıdır. Proaktif tedavi ile remisyon zamanının uzadığı, alevlenme sayısının azaldığı saptanmıştır. Proaktif tedavinin aralıksız uygulanabilme süresi TKS'ler için (metilprednizolon aseponat ve flutikazon propionat) 20 hafta, takrolimus için 1 yıl olarak belirtilmektedir. Yine yapılan çalışmalarda TKS'lerden proaktif tedavide takrolimusun daha sık kullanıldığı gözlenmekte, pimekrilumus ile sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (244-246).

Ultraviyole fototerapi cilt üzerindeki immünosupresif, immünomodülatör, antiinflamatuvar, antimikrobiyal ve antipruritik etki gösterir. Ultraviyole fototerapi tedavisi ile ilgili çalışmalar genelde psöriazis hastalığı üzerine yapılmıştır. En etkili fototerapi seçeneği, dar bant UVB ve UVA1'dir. Tedavi sık ve uzun süreli olmamalıdır, kuruluk sık olması nedeniyle nemlendirmeye önem verilmelidir. Lokal eritem, hassasiyet, pigmentasyon değişikliklerinin yanı sıra en önemli yan etkisi kutanöz malignitelerdir (247).

Topikal fosfodiesteraz 4 (PDE-4) inhibitörü crisabarol, ABD, Kanada, Avustralya, İsrail, Avrupa Birliği'nde (AB) 2 yaş ve üzeri hastalarda hafif ila orta dereceli AD'nin tedavisi için onaylanmıştır; ayrıca klinik çalışmaları devam etmektedir (248). Geliştirilmekte yeni topikal PDE4 inhibitörleri ü vardır: Lotamilast, Difamilast, DRM02, LEO 29102, Roflumilast, Hemay808 ve PF-07038124'dır. Diğer klinik çalışmaları devam eden topikal tedaviler topikal Janus Kinaz (JAK) inhibitörleridir (Tofasitinib-JAK 1,2,3 inhibitörü; Ruksolitinib-JAK 1,2 inhibitörü; Delgositinib-JAK 1,2,3 inhibitörü; Brepositinib-JAK1 inhibitörü; Ifidansitinib-JAK 1,3 inhibitörü) (249, 250).

2.9.4. İnflamasyonun Sistemik Kontrolü

Orta-ağır AD'de topikal tedaviler yetersiz kaldığında sistemik immünomodülatuar tedaviler (antiinflamatuvar veya immünosupresif tedaviler) kullanılmaktadır.

2.9.4.1. Konvansiyonel Sistemik Tedavi (Nonspesifik Etkili İmmünomodülatör Ajanlar)

Sistemik kortikosteroidler, siklosporin A, mikofenolat mofetil, metotreksat ve azatiyoprin gibi immünomodülatör ajanların, şiddetli dirençli AD'li hastalarda fayda sağladığı gösterilmiştir.

2.9.4.1.1. Sistemik Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler antiinflamatuvar proteinlerin ekspresyonunu arttırıp proinflamatuvar proteinlerin ekspresyonunu baskılayarak, antiinflamatuvar etkiye neden olurlar. Son kılavuzlarda özellikle çocuklarda kullanılmaması önerilmekle birlikte; bazı kaynaklarda özel koşullar altında şiddetli AD vakaları için saklanması gerektiği bildirilmiştir. Akut alevlenmede kurtarıcı tedavi için sak kısa süreli kullanımı, azaltılarak kesilmesi önerilir. Yapılan çalışmalarda sağladığı remisyon süresinin oldukça kısa olduğu gösterilmiştir. Olası yan etkiler hipotalamohipofizer aksın baskılanması, hiperglisemi, osteoporoz, avasküler nekroz, hipertansiyon, katarakt, glokom ve immün sistem değişiklikleridir (251).

2.9.4.1.2. Siklosporin A

Siklosporin A (CSA), öncelikle siklofilin reseptörüne bağlanarak daha sonra düzenleyici çekirdek proteinleri üzerine (Nuclear factor of activated T cell, NFAT) fosfataz aktivitesiyle defosforile eden ve çekirdek zarından geçmelerini kolaylaştıran kalsinörünü inhibe eder. Kalsinörünün inhibisyonu, T hücre aktivasyonunda kritik öneme sahip sitokin genlerinin (IL 2, IL 4, INF gama, TNF alfa) ekspresyonunu engeller. Sonuç olarak sitokin üretimi ve lenfosit proliferasyonunda baskılanır. Avrupa'da 16 yaş üzeri hastalarda AD tedavisi için onaylanmıştır. Şiddetli hastalıkta alt basamak tedaviler kombine kullanımı önerilmektedir. En sık yan etkisi gastrointestinal semptomlar ve baş ağrısı olmakla birlikte, önemli yan etkisi böbrek yetmezliğidir. İlaç kullanımı sırasında kan basıncı, böbrek fonksiyon testleri, takibi önerilir (252).

2.9.4.1.3. Metotreksat

Metotreksat (MTX) dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek folik asidin tetrafolik aside dönüşümünü buna bağlı olarak DNA/RNA/ATP (pürin bazları) sentezi-onarımı ve protein sentezini inhibe eder. Oral ve subkuutanöz uygulama biçiminde kullanılabilen orta-ağır AD'nin tedavisinde uzun yıllar kullanılmaktadır; ancak yalnızca sınırlı sayıda randomize olmayan kontrollü çalışmada etkiyi ve tedavi rejimlerini incelemiştir. Tedavi genellikle iyi tolere edilmekle birlikte, en sık yan etkileri bulantı, iştahsızlık, halsizlik, alopesi ve stomatit gelişimidir. Nadir görülen ciddi yan etkileri kemik iliği süpresyonu, hepatotoksisite, renal yetmezlik ve interstisyel pnömonidir (236)

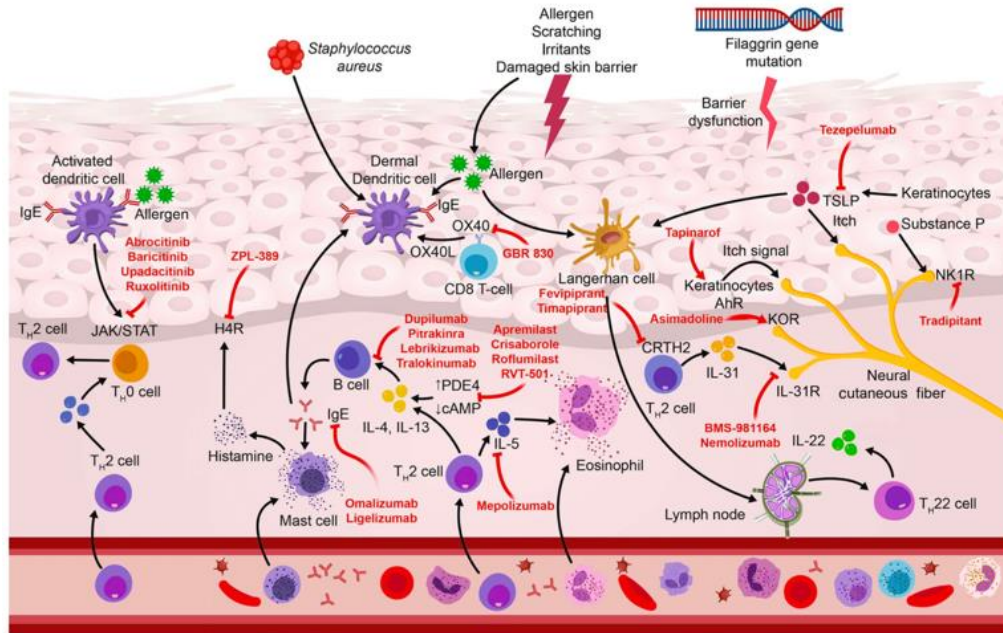
2.9.4.1.4. Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat mofetil (MMF), DNA/RNA sentezi için gerekli guanin nükleotit sentezinde görevli inozin monofosfat dehidrojenazı inhibe ederek özellikle B ve T hücre lenfositlerin proliferasyonunu engeller. Başlangıçtaki sistemik immünespresan ajanlara yanıt vermeyen (dirençli) veya yan etkiler geliştiren refrakter atopik dermatitli hastalarda endikasyon dışı MMF kullanımının tedavi etkinliğine dair çalışmalar vardır. Yetişkin ve çocuk hastayla yapılan 18 çalışmayı içeren sistematik inceleme ve metaanalizde hastalarda % 77.6'sı kısmi veya tam remisyona bildirilmiştir. En yaygın yan etki gastrointestinal semptomlar olmakla birlikte; anemi, lökopeni, nötropeni ve trombositopeni gibi hematolojik yan etkiler bildirilmiştir (253).

2.9.4.2. Biyolojik ajanlar

Atopik dermatitin immünotopogenezinine dair yapılan son dönemdeki çalışmalar, özellikle Th2 sitokinlerinin rolünün daha iyi anlaşılmasıyla orta-ağır AD'nin tedavisinde hedefe yönelik ilaçların kullanımına olanak sağlayan biyolojik ajanların kullanımını ön plana getirmiştir. Şekil 2.10. 'de AD tedavisinde etkinliği

kanıtlanmış ya da etkinlik çalışmaları devam eden ajanlar ve etki basamakları görülmektedir.



Şekil 2.10. Atopik dermatitli tedavisinde biyolojik ajanlar ve etki mekanizmaları *

*253 numaralı kaynaktan alınmıştır.

Orta-ağır AD'de yeni onay almış Dupilumab ve halen faz çalışmaları devam eden hedefe yönelik yeni tedavi stratejileri umut vericidir (254). Dupilumab, IL 4 ve IL 13 reseptör kompleksleri tarafından paylaşılan IL 4R α alt birimine bağlanan ve böylece hem IL 4 hem de IL 13 aracılı sinyal yollarını inhibe eden bir IgG4 insan monoklonal antikorudur. Dupilumab'ın güvenliliği ve etkililiği öncelikle orta-ağır AD'de yapılan birçok çalışmada belirlenmiştir. Dupilumab ABD'de orta-ağır AD'li yetişkinler, ergenler (12-17 yaş) ve 6-11 yaş arası çocuklar AB'de yetişkinlerde ve 12 yaş üstü ergenlerde kullanım için onaylanmıştır.

Dupilumab tedavisi genellikle iyi tolere edilir ve kullanımında takip için rutin kan testleri önerilmez, ancak önemli sayıda hastada çok hafif-orta konjunktivit geliştiği, topikal tedavilerle gerilediği bildirilmiştir.

Dupilumab tip 2 inflamatuvar hastalıklar orta-ağır astım, eozinofilik özofajit ve nazal polipli alerjik rinokonjunktivit tedavisi için tescil edilmiştir (255).

İmmunmodulatuvar ajanların etkinliğinin değerlendirildiği 41 çalışmayı içeren sistematik inceleme ve metaanalizde dupilumab ve siklosporinin klinik hastalık şiddetini iyileştiren en güçlü ajanlar olduğu bildirilmiştir (256). Orta-şiddetli AD

hastalarından oluşan büyük bir kohortta, dupilumabın ilaç sağkalımı diğer oral immünosupresif ilaçlarla (siklosporin A ve metotreksat) etkinlik, güvenlik ve hasta ve doktor tercihleri açısından karşılaştırılmış; dupilumabın, siklosporin A (% 37 ve % 20) ve metotreksata (% 41 ve % 33) kıyasla önemli ölçüde daha uzun ilaç sağkalımına (sırasıyla 1 ve 2 yıl sonra % 91 ve % 88) sahip olduğu gösterilmiştir. Sadece az sayıda dupilumab hastası yan etkiler ve/veya etkisizlik nedeniyle tedaviyi bırakırken, hastaların yaklaşık yarısı tedaviye yanıtızsızlık nedeniyle siklosporin A ve metotreksatı bıraktığı bildirilmiştir (257).

2.9.4.3. Sistemik Janus Kinaz İnhibitörleri

Atopik dermatit tedavisinde klinik çalışmaları devam eden, oral formu bulunan JAK inhibitörleri Baricitinib (JAK 1,2 inhibitörü), Abrocitinib (JAK 1 inhibitörü), Upadacitinib (JAK 1 inhibitörü), Gusasitinib (JAK inhibitörü)'dir(249)

2.9.5. Alerjen Spesifik İmmünoterapi

Alerjen spesifik immünoterapi (AIT) etkinliğinin değerlendirildiği 23 çalışmayı içeren sistematik inceleme ve metaanalizde TKS veya TKİ ile standart topikal tedavi alan çocuk ve erişkinle AD hastalarının aeroalerjenlere, özellikle ev tozu akarlarına yönelik subkutan immünoterapi (SCIT) veya dilaltı immünoterapi (SLIT) uygulanması sonrası AD şiddetinde % 50 azalma olarak tanımlanan önemli iyileşmelerle sonuçlandığı, yaşam kalitesinin iyileştirdiği gösterilmiştir. Uyku bozukluğu ve egzama alevlenmesi üzerindeki etkiler belirsizdir. Alerjen spesifik immünoterapi AD için genel bir tedavi seçeneği değildir; aeroalerjen duyarlılığı olan ve nedensel alerjene maruz kaldıktan sonra klinik alevlenme öyküsü olan seçilmiş hastalarda düşünülmesini önerilmektedir (258).

2.9.6. Kaşıntı Tedavisi (Antipruritik Tedavi)

Kaşıntı, AD'deki en önemli klinik semptomdur. Atopik dermatitte antipruritik tedavi, semptomun kendisini, kuru cilt, lezyonlar ve enflamasyon gibi katkıda bulunan faktörlerin çok yönlü tedavisini içerir. Nemlendiriciler, topikal ve sistemik kortikosteroidler, topikal kalsinörin inhibitörleri, UV fototerapi (dar bant UVB,

UVA1), siklosporin, dupilumumab kaşıntı üzerinde etkisi gösterilmiş önemli ajanlardır (259).

Antihistaminikler (AH), AD'li hastalarda kaşıntıyı gidermek amacıyla yıldır kullanılmaktadır. Bununla birlikte, topikal ve sistemik kullanım için az sayıda çalışma yapılmıştır; bunların çoğunda, kaşıntıyı azaltmada zayıf ya da hiç etki gösterilmemiştir. Çocukluk çağında sedatif antihistaminiklerin sistemik, uzun süreli kullanımı uyku kalitesini etkileyebilir. Atopik dermatit kaşıntı tedavisinde antihistaminikler önerilmemektedir. (216) Ek olarak bazı çalışmalarda oral antihistaminiklerin epikutanöz duyarlaşmayı engelleyerek birçok hastada atopik yürüyüş başmaklarında kesintiye uğrattıkları gösterilmiştir (6, 260, 261). Son kılavuzlarda hastalık ya da semptomatik tedavide antihistaminik kullanımı önerilmemektedir (16, 216, 236, 262). Son klinik deneyler, antiIL 31 reseptör antikoru nemolizumab'ın uygulanmasının, AD'li hastalarda kaşıntıyı önemli ölçüde hafiflettiğini ortaya koymuştur (263).

2.9.7. Antimikrobiyal Tedavi

Atopik dermatit hastalarında bakteriyel kolonizasyon, derinin enfeksiyona olan yatkınlığının artması göz önünde bulundurularak sekonder enfeksiyon riski her zaman göz önünde bulundurulmalı, hasta bu açıdan dikkatle muayene edilmelidir. Hastalara % 0.005'lik sodyum hipoklorit banyoları dahil olmak üzere topikal antiseptik tedavi önerilmektedir. Tekrarlayan deri enfeksiyonlarından sorumlu en sık ajan S. Aureus'dur. Enfekte hastalar için uygun topikal ya da sistemik antibiyotik başlanmalı, kliniğe göre uygun süre tedavi edilmelidir. S. Aureus süperenfeksiyon ataklarının tedavisi sırasında topikal antiinflamatuvar tedavilere devam edilmesi önerilmektedir. Atopik dermatit herpes simpleks, varicella, siğiller ve molluscum contagiosum gibi tekrarlayan viral deri enfeksiyonları ile komplike hale gelebilir. Komplike herpes lezyonlarında (dissemine herpes simpleks veya egzama herpeticum) sistemik antiviral başlanması gerekebileceği unutulmamalıdır. Dirençli baş-boyun egzaması olan genç erişkinlerde mantarlar, özellikle Malassezia türleri akla gelmeli; tanı klinik ve KOH preparatı ile konularak, uygun antifungal tedavi başlanmalıdır. Aşılar ulusal kılavuzlara uygun olarak yapılmalıdır (236).

2.9.8. Diğer Tedaviler, D vitamini

D vitamininin doğal ve kazanılmış bağışıklık düzenlenmesinde etkisi bilinmekle birlikte alerjik hastalıklar üzerinde bir etkisi belirlemek için birçok çalışma yapılmış olsa da, atopik dermatit gelişimi ve şiddeti üzerindeki etkisi belirsizliğini korumaktadır. Atopik dermatitli hastalara, özellikle düşük alım ya da düşük D vitamin düzeyi tespit edildiğinde D vitamini takviyesi önerilmektedir (245, 264-266).

2.10. Atopik Dermatit ve Uyku Kalitesi

Atopik dermatit hastaların ve ailenin yaşam kalitesini büyük ölçüde olumsuz etkiler. En çok uyku kalitesi olmak üzere, fiziksel, psikolojik, psikososyal olumsuz sonuçlar doğurmaktadır. Bu durum aynı zamanda hem aile hem de toplum için büyük bir mali yük oluşturur (17-19).

Atopik dermatitin etkin kontrolü için hastalığın tekrarlayan doğası; tetikleyici ve şiddeti arttıran faktörlerden kaçınılması; besin alerjisine varsa ve uygun diyet eliminasyonu önerildiyse, hasta yaşına göre (özellikle 2 yaş altı çocuklarda ek gıdaya geçiş dahil olmak üzere) oluşabilecek malnütrisyonu göz önünde bulundurarak alınan besinlerin çeşitlendirilmesi, ek olarak takviye edici gıda ve vitaminlerin hastaya uygun bireyselleştirilmiş şekilde planlanarak hastaya başlanması; cilt bakım tekniklerinin özellikle nemlendirme ve banyo önerileri; ilaçların kullanım dozu, sıklığı, şekilleri ve yan etkileri hakkında hastalar ve aile üyeleri eğitmelidir. Hasta ve aile üyeleri oluşturulacak tedavi planı ile bilgilendirilirken hastalarda oluşan uyku bozuklukları göz önüne alınarak tedavi basamaklarına uyku iyileştirici öneriler eklenmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmaya 15 Mayıs 2022 ile 10 Ağustos 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Alerji Bilim Dalı'na başvuran Hanifin-Rajka kriterlerine göre Atopik dermatit tanısı konulan ya da tanı ile takip edilen 0-3 yaş arası 92 hasta dahil edildi. Çalışmamız için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan GO 22/565 proje no ve 2022/11-30 sayılı karar ile etik kurul izni alınmıştır.

Çalışmamızda 0-3 yaş arası; herhangi bir sağlık sorunu olmayan, uyku problemi olmayan ve tipik gelişim gösteren 86 bebek ve çocuk ise kontrol grubunu oluşturdu. Kontrol grubu, AD tanılı hastalar ile aynı dönemde çalışmaya dahil edildi.

Hasta grubu için çalışmaya alınma kriterleri:

- 0-3 yaş arasında olmak
- Atopik dermatit tanısı ile izlenen hasta olmak
- Ek kronik hastalığı veya uyku bozukluğuna neden olan başka hastalığı olmamak
- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunun anne veya baba tarafından onaylanmış olması

Hasta grubu çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- Atopik dermatit dışı kronik inflamatuvar deri hastalığı öyküsü
- Kronik sistemik hastalık öyküsü
- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunun anne veya baba tarafından onaylanmış olmaması

Sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alınma kriterleri:

- 0-3 yaş arasında olmak
- Alerjik hastalığı olmamak
- Herhangi bir hastalığı ya da hastalık şikayeti olmamak
- Yaşına uygun büyüme ve gelişim göstermek
- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunun anne veya baba tarafından onaylanmış olması

3.2. Verilerin Toplaması

Atopik dermatit tanılı hastaların verileri, oluşturduğumuz Atopik Dermatit Değerlendirme Formu (EK-1) aracılığıyla toplandı. Formun ilk bölümünde hastaların yaşları (ay), cinsiyetleri, anne eğitim düzeyi, doğumda anne yaşı, doğum haftası, prematürite öyküsü (<37 hafta), doğum ağırlığı (gram), gebelik yaşına göre doğum ağırlığı (SGA-Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı; AGA-Gestasyon haftasına göre normal doğum ağırlığı; LGA- Gestasyon haftasına göre yüksek doğum ağırlığı), doğum şekli (NSVY-Normal spontan vajinal yol; C/S-Sezaryen), ilk semptom yaşı (ay), ilk semptom bölgesi, ek alerjik hastalıkları, birinci ve ikinci derece akrabalarda görülen ek alerjik hastalıkları, evde yün teması, evde hayvan teması, sigara maruziyeti, aldığı tedaviler (Anne-hasta diyeti; banyo ve nemlendirme sıklığı; topikal kortikostreoid, sistemik steroid vs kullanımı) sorgulandı. Formun ikinci bölümünde hastaların uyku kalitesini değerlendirildiği BISQ-R, primer bakım veren kişinin uyku kalitesinin (tüm hastalar için anne) değerlendirildiği PUKİ ve primer bakım veren kişiyi tarafından çocuğun uyku bozukluğunun düzeyinin değerlendirildiği Görsel Analog Skala (Vizuel Analog Skala, VAS) sorgulandı. Formun birinci ve ikinci bölümü hastaya primer bakım veren kişi olan (tüm hastalar için) anne tarafından dolduruldu. Formun üçüncü bölümünde hastanın çalışmaya dahil edildiği muayenesi sırasında bakılan laboratuvar testleri sonucu (Absolu nötrofil sayısı, /mm³; Mutlak eozinofil sayısı, /mm³; Eozinofil yüzde değeri, %; Total serum IgE, IU/L) ve deri prick testi sonucu kaydedildi. Formun dördüncü bölümünde tüm hastalar için aynı hekim tarafından fizik muayene sırasında Objektif SCORAD indeksi ile hastalık şiddeti belirlendi.

Sağlıklı kontrol grubu primer bakım veren kişiye (tüm sağlıklı kontroller için anne) çocuğun uyku kalitesinin değerlendirildiği BISQ-R uygulandı.

3.2.1. Kısa Bebek Uyku Anketi-Revize Edilmiş

Kısa Bebek Uyku Anketi erken çocukluk döneminde (0-36 ay) gündüz ve gece rutinlerini, ebeveyn uygulamalarını, uyku ortamını, ebeveynlerin bebeğin uykusu ile ilgili görüşlerin değerlendirilerek uyku problemi varlığı test etmek için Sadeh ve ark. tarafından 2004 yılında geliştirilen bir ölçektir (267). Kısa Bebek Uyku Anketinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğini Boran ve ark. tarafından 2014 yılında yapılmıştır.

Ölçeğin Türkçe versiyonunun erken çocukluk döneminde gündüzleri ve gece rutinlerini, uyku ortamını, ebeveynlik uygulamalarını ve uyku problemlerini taramak için kullanılabileceğini belirtmişlerdir (268). Orijinal ölçek, daha geniş bir dizi uyku davranışı ve sonuçlarını içerecek şekilde 2019 yılında Mindell ve arkadaşları tarafından revize edilmiştir. Kısa Bebek Uyku Anketi-Revize edilmiş 33 soru içerir ve son iki haftanın değerlendirilmesine dayalıdır. Skorlama için, uzman tanımlı, içerik tabanlı üç alt ölçek bulunmaktadır. Alt ölçeklerde kavramsal olarak bebek uykusunun üç yönü, bebek uyku düzeni (Bebek uykusu), çocuklarının uykusuna ilişkin ebeveyn algıları (Ebeveyn algısı) ve bebek uykusunu etkilediği tespit edilen ekolojik temelli ebeveyn davranışları (Ebeveyn davranışı) yaşa uygun olarak değerlendirilmektedir.

Bebek uykusu alt ölçeği uykuya başlama gecikmesi, gece uyanma sayısı ve süresi, en uzun uyku süresi ve toplam gece uykusu dahil olmak üzere uyku düzeni ile ilgili beş soru içermektedir. 0'dan 100'e kadar puanlama yapılmakta, yüksek puanlar daha iyi uyku kalitesini göstermektedir. Ebeveyn algısı alt ölçeği bakıcının yatma zamanı zorluğu, gece uykusu ve genel çocuk uyku sorunları hakkındaki algılarına ilişkin üç soru içermektedir. 0'dan 100'e kadar puanlama yapılmakta; örneğin 0-10 puan ciddi sorun, 10-30 puan orta düzeyde sorun, 30-50 puan küçük sorun, 50-80 puan çok küçük sorun, 80-100 puan sorun yok olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle, yüksek puanlar uyku kalitesi algısının daha olumlu olduğunu göstermektedir. Ebeveyn davranışı alt ölçeği yatma zamanı rutin tutarlılığı, yatma zamanı, uykunun başlangıcında ve gece uyanmaları sonrasındaki ebeveyn davranışları ve uykunun başlangıcında ve gece uyanmalarından sonraki uyku konumlarını içeren uyku ekolojisi hakkında 11 soru içermektedir. 0'dan 100'e kadar puanlama yapılmakta, yüksek puanlar, sağlıklı uyku davranışlarını ve bağımsız bebek uykusunu destekleyen ebeveyn davranışlarını göstermektedir. Toplam skor üç alt ölçeğin ortalaması ile hesaplanmaktadır. Toplam skor 0'dan 100'e kadar puanlandırılmış olup; yüksek puanlar daha iyi uyku kalitesini, bebek uykusunun daha olumlu algılanmasını ve sağlıklı uykuyu destekleyen ebeveyn davranışlarını göstermektedir (21).

3.2.2. Pittsburg Uyku Kalite İndeksi

Pittsburg Uyku Kalite İndeksi, 1989 yılında klinik çalışmalar için hastaların son bir aylık süredeki uyku kalitesini değerlendirmek için Buysse ve ark. tarafından

geliştirilmiş olan bir ölçektir. Ölçeğin duyarlılığı % 89.6; özgüllüğü % 86.5 olarak belirtilmiştir (20). Ölçeğin ülkemizdeki geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları 1996 yılında Ağargün ve ark. tarafından yapılmış ve ölçeğin Cronbach's alfa güvenilirlik katsayısı 0.804 olarak belirtilmiştir (269).

Pittsburg Uyku Kalite İndeksi toplamda 24 sorudan oluşmaktadır. Bu soruların 19'u kişinin kendini değerlendirdiği sorulardır. Geriye kalan beş soru ise katılımcının varsa oda arkadaşı veya eşi tarafından hastanın değerlendirildiği sorulardır. Geriye kalan bu beş sorunun cevabı puan hesaplamasına dahil edilmemektedir. PUKİ toplam puanı ve bileşen puanlarının hesaplanmasında katılımcının kendisinin yanıtladığı ilk 19 soru kullanılmaktadır. Katılımcı tarafından yanıtlanan 19 soru; öznel uyku kalitesi (bileşen 1), uyku gecikmesi (bileşen 2), uyku süresi (bileşen 3), alışılmış uyku etkinliği (bileşen 4), uyku bozukluğu (bileşen 5), uyku ilacı kullanımı (bileşen 6) ve gündüz uyku işlev bozukluğu (bileşen 7) olmak üzere yedi bileşenle ilgili bilgi vermektedir. Her bileşen 0-3 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Bu yedi bileşen puanının toplamı toplam PUKİ puanını vermektedir. Toplam PUKİ puanı 0-21 arasında değişkenlik göstermektedir. Toplam puanı 5 ve altında olan kişilerin uyku kalitesi "iyi" olarak değerlendirilirken, puanı 5'in üzerinde olan bireylerin uyku kalitesi "kötü" olarak değerlendirilmektedir. Pittsburg Uyku Kalite İndeksi uyku bozukluk hastalıklarının varlığını veya yokluğunu, sıklığını göstermez; sadece uyku kalitesinin iyi ya da kötü olduğunu tanımlamaya yardımcıdır (20).

3.2.3. Görsel Analog Skala

Görsel Analog Skala ilk kez Hayes ve Paterson tarafından 1921'de "grafik derecelendirme skalası" olarak tanımlanmıştır (270). Ölçek sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır. Araştırmacının tercihinine göre 0'dan 10'a ya da 0'dan 100'e kadar eşit aralıklarla bölünmüş bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu belirtmesi istenir. Testin bir dili olmaması ve uygulama kolaylığı önemli avantajlarıdır (271). Testin uygulandığı çizginin yatay veya dikey olmasından, uzunluğundan etkilenmediği gösterilmiştir. Çalışmamızda hasta ile primer ilgilenen kişinin hastanın uyku sorununun şiddetini ifade eden 0 ile 100 arasında bir puan vermesi istenmiştir.

3.2.4. Laboratuvar Testleri

3.2.4.1. Tam Kan Sayımı, Eozinofil Yüzdesi ve Mutlak Eozinofil Sayısı

Tam kan sayımı, mutlak eozinofil sayısı (/mm³) ve eozinofil yüzde değeri tayini Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'ndaki cihaz sistemleri (Beckman Coulter, Fullerton CA, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. (272).

3.2.4.2. Total Serum IgE Düzeyi

Total serum immünoglobulin E düzeyi ölçümü Hacettepe Üniversitesi Çocuk Alerji Bilim Dalı Laboratuvarı'nda İmmünoCAP (PhadiaAB, Uppsala, Sweden) sistemi kullanılarak yapıldı. Referans aralığı 1.31-165 IU/mL olarak belirlenmekle birlikte sonuçlar hastanın yaşı, eşlik eden atopik ve/veya sistemik hastalık durumu göz önüne alınarak değerlendirildi.

3.2.4.3. Deri Prick Testi

Hastalara yaş gruplarına göre ülkemizde sık rastlanan besin alerjenlerinin (inek sütü, yumurta, buğday, fındık, ceviz, yer fıstığı, susam, mercimek, soya) yer deri prick testi yapıldı. DPT'de negatif kontrol olarak % 0.9 salin; pozitif kontrol olarak ise 10 mg/ml histamin fosfat kullanıldı. Deri Prick Testi sırtta uygulandı. Test cevabı 15 dakika sonra aynı kişi tarafından değerlendirildi. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında ölçülen kabarıklık çapı 3 mm ve üzerinde olan test sonuçları pozitif olarak kabul edildi.

3.2.5. Objektif SCORAD İndeksi

Hastalık şiddeti tüm hastalar için aynı hekim tarafından objektif SCORAD indeksi kullanılarak değerlendirildi (11, 12).

3.3. Etik Kurul ve Çalışma İzinleri

Araştırma için aşağıda belirtilen makamlardan gerekli izinler alınmıştır:

1. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik

Kurulu GO 22/565 proje no ve 2022/11-30 sayılı karar ile etik kurul izni alınmıştır. 2. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu ile hasta ve sağlıklı katılımcıların anneleri veya babalarından çalışmaya katılma gönüllüğü esasında yazılı onam alındı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Hazırlanan veri formu ile elde edinilen veriler “IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 25.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA) for Mac OS” aracılığı ile oluşturulan veri tabanına kaydedilerek istatistiksel analizi yapıldı. Çalışma sonucu elde edilecek tanımlayıcı veriler sayı ve yüzde ile; sayısal değişkenler normal dağılıyorsa ortalama ve standart sapma, normal dağılmıyorsa ortanca ve çeyreklerarası aralık ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde Kikare veya Fisher Exact testi kullanıldı. Veri dağılımı Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov istatistiksel yöntemleri kullanılarak kontrol edildi. Sayısal değişkenler normal dağılmıyor ise non-parametrik testlerden ikili grup kıyaslamalarında Mann-Whitney U testi veya 3’lü grup kıyaslamalarında Kruskal Wallis testi ile; normal dağılıyor ise parametrik testlerden ikili grup kıyaslamalarında Independent sample t test veya üçlü grup kıyaslamalarında ise One way ANOVA testlerinin kullanıldı. Değerlendirilen değişkenler arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla. Spearman *Korelasyon Analizi* uygulandı. İstatistiki anlamlılık olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Mayıs 2020 ile Temmuz 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Alerji Polikliniği'ne başvuran Hanifin-Rajka kriterlerine göre yeni Atopik dermatit tanısı alan ya da tanı ile takip edilen 0-3 yaş arası 92 hasta değerlendirildi. Kontrol grubu olarak herhangi bir sağlık sorunu olmayan 0-3 yaş arası 85 birey ve anneleri (birincil bakım veren kişi) çalışmaya katıldı.

Atopik dermatit tanılı hastaların (n=92) ortalama yaşı 7 ay (5-11); % 66.3'sü (n=61) erkek cinsiyetken; kontrol grubu (n=84) ortalama yaşı 8 ay (6-13); % 52,4'u (n=44) erkek cinsiyetti. Hasta ve kontrol grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Atopik dermatit tanılı hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımı

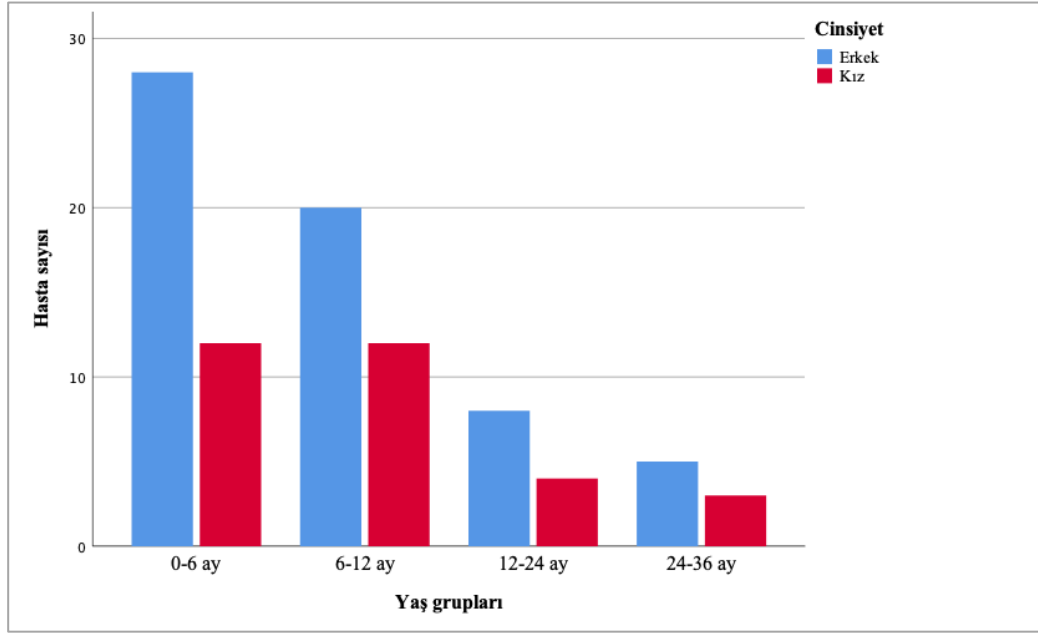
	Atopik (n=92)	dermatit Kontrol (n=84)	grubu p
Yaş (ay)**	7 (5-11)	8 (6-13)	0.081
Cinsiyet*			0.060
Erkek	61 (66,3)	44 (52.4)	
Kız	31 (33,7)	40 (47.6)	
Anne eğitim düzeyi *			0.001
İlkokul	3 (3,3)	0 (0)	
Ortaokul/Lise	28 (30.8)	14 (16.7)	
Üniversite/Yüksekokul	52 (57.1)	52 (61.9)	
Lisansüstü (Yüksek lisans, Doktora)	8 (8.8)	18 (21.4)	
Bilinmeyen	1		

*: n (%)

** : Ortanca (Çeyreklerarası aralık)

4.1. Atopik Dermatit Tanılı Hastaların Özellikleri

Atopik dermatit tanılı hastaların (n=92) % 79.3'ü (n=73); erkek hastaların (n=61) % 80.3 'ü (n=49); kız hastaların (n=31) % 77.4'i (n=24) 0-1 yaş arasındaydı. Bu verilere göre AD 0-1 yaş aralığında daha sık görülmektedir (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Atopik dermatit tanılı hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı

Atopik dermatit tanılı hastaların 61'i (% 66.3) erkek; 31'si (% 33.7) kızdı. Hastaların yaş ortanca değeri (çeyreklerarası aralık) 7 aydı (5-11). Hastaların annelerinin eğitim düzeyi 3'ü (% 3.3) ilkokul; 28'i (% 30.4) ortaokul/lise; 53'ü (% 57.6) üniversitesi/yüksek okul; 8'i (% 8.7) lisansüstüydü. Hastaların doğumda anne yaşı ortanca değeri 29 yıl (26-38); doğum haftası ortanca 39 hafta (38-39.71); doğum ağırlığı ortalama değeri 3211.08 gramdı (± 446.23). Hastaların 8'inde (% 8.7) prematüre doğum; 4'ünde (% 4.3) SGA, 84'ünde (% 91.3) AGA, 4'ünde LGA; 66'sında (% 28.3) C/S ile, 26'sında (% 71.7) NSVY ile doğum öyküsü vardı (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Atopik dermatit tanılı hastaların karakteristik özellikleri

	Atopik dermatit (n=92)
Yaş (ay)**	7 (5-11)
Cinsiyet*	
Erkek	61 (66.3)
Kız	31 (33.7)

Tablo 4.2. Devamı

	Atopik dermatit (n=92)
Anne eğitim düzeyi*	
İlkokul	3 (3.3)
Ortaokul/Lise	28 (30.8)
Üniversite/Yüksekokul	52 (57.1)
Lisansüstü (Yüksek lisans, Doktora)	8 (8.8)
Bilinmeyen	1
Doğumda anne yaşı (yıl)**	29 (26-33)
Doğum haftası (hafta)**	39 (38-39.71)
Prematürite (<37 hafta)*	8 (8.7)
Doğum ağırlığı (gram)***	3211.08 (\pm 446.23)
Gebelik yaşına göre doğum ağırlığı*	
SGA	4 (4.3)
AGA	84 (91.3)
LGA	4 (4.3)
Doğum şekli*	
C/S	66 (28.3)
NSVY	26 (71.7)

*: n (%)

**: Ortanca (Çeyreklerarası aralık)

***: Ortalama (\pm Standart sapma)

Atopik dermatit tanılı hastaların klinik özellikleri değerlendirildiğinde ilk semptom yaşı ortanca 2 aydı (1-4). Semptomların en sık başlangıç bölgesi 68 (% 73.9) hastada görülen baş idi. Diğer tutulan başlangıç bölgeleri sıklık sırasına göre 17 (% 18.5) hastada ekstremitte, 5 (% 5.4) hastada gövde, 2 (% 2.2) hastada boyun idi. Hastaların yapılan fizik muayene sırasında en sık tutulan bölge 74 (% 80.4) hastada görülen baş idi. Diğer tutulan bölgeler sıklık sırasına göre 61 (% 66.3) hastada ekstremitte, 48 (% 52.2) hastada gövde, 23 (% 25) hastada boyun, 15 hastada (% 16.3) el-ayak, 3 (% 3.3) hastada meme başı idi. Hastaların birinci derece akrabalarında alerjik hastalık öyküsü % 41.3'ünde; annelerin % 25'inde, babaların % 19.6'sında, kardeşlerin % 41.3'ünde vardı. Birinci derece akrabalarda görülen en sık alerjik hastalık öyküsü 18 (% 19.6) hasta yakınında görülen alerjik rinitti. Diğer birinci derece

akrabalarda görülen alerjik hastalıklar sıklık sırasına göre 9 (% 9.8) hasta yakınında görülen astım, 7 (% 7.6) hasta yakınında görülen besin alerjisi, 6 (% 6.5) hasta yakınında görülen atopik dermatit, 5 (% 5.4) hasta yakınında görülen ev tozu alerjisi idi. Eşlik eden nonIgE aracılı besin alerjileri değerlendirildiğinde hastaların 5'i (% 5.4) besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP), 1'i (% 1) besin proteini ilişkili enterokolit sendrom (BPIES) tanısı ile izlenmekte idi. Daha önce şikayetlerin artmasına neden olduğu gösterilmiş olan yün teması % 31; hayvan teması % 6.5; sigara maruziyeti % 45.7 idi. Hastaların % 19.6'sı hergün, % 63.1 haftada 3 ve daha fazla sıklıkta banyo yapıyor; % 76'sı hergün, % 88'i haftada 3 ve daha fazla sıklıkta AD'ye uygun nemlendiricilerle nemlendirme yapıyordu (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Atopik dermatit tanılı hastaların klinik özellikleri

	Atopik dermatit (n=92)
İlk semptom yaşı (ay)**	2 (1-4)
İlk semptom bölgesi*	
Baş	68 (73.9)
Ekstremiteler	17 (18.5)
Gövde	5 (5.4)
Boyun	2 (2.2)
Tutulmuş bölge*	
Baş	74 (80.4)
Ekstremiteler	61 (66.3)
Gövde	48 (52.2)
Boyun	23 (25)
El-ayak	15 (16.3)
Meme başı	3 (3.3)
El-ayak bileği	2 (2.2)
Diz içi	0 (0)
Dirsek içi	0 (0)

Tablo 4.3. Devamı

	Atopik dermatit (n=92)
Birinci derece akraba alerjik hastalık öyküsü*	38 (41,3)
İkinci derece akraba alerjik hastalık öyküsü*	19 (20.7)
Birinci derece akraba alerjik hastalık öyküsü*	
Anne	23 (25)
Baba	18 (19.6)
Kardeş (n=38)	8 (41.3)
Birinci derece akraba alerjik hastalık öyküsü*	
Alerjik rinit	18 (19.6)
Astım	9 (9.8)
Besin alerjisi	7 (7.6)
Atopik dermatit	6 (6.5)
Ev tozu alerjisi	5 (5.4)
Ürtiker-anjioödem	1 (1.1)
Venom alerjisi	1 (1.1)
İlaç alerjisi	1 (1.1)
Anafilaksi	0 (0)
Birinci derece akraba Atopik dermatit öyküsü*	6 (6.5)
Anne	1 (1.1)
Baba	1 (1.1)
Kardeş	5 (13.2)
Eşlik eden non-IgE besin alerjisi*	
BPIAP öyküsü	5 (5.4)
FPIES öyküsü	1 (1)
Evde yün kullanımı*	31 (33.7)
Evde hayvan teması*	6 (6.5)
Sigara maruziyeti*	42 (45.7)

*: n (%)

**: Ortanca (Çeyreklerarası aralık)

***: Ortalama (\pm Standart sapma)

Atopik dermatit tanılı hastaların laboratuvar özelliklerini değerlendirdiğinde besin alerjenleri ile yapılmış deri prick testi 35 (% 38) hastada pozitif idi. Hastaların 18'inde (% 19.6) çoklu besin alerjen duyarlılığı, 17'sinde (% 18.5) ise tekli besin alerjen duyarlılığı mevcut idi. En sık besin alerjen duyarlılığı hastaların 32'sinde (%

34.8) görülen yumurta akı idi. Diğer besin alerjen duyarlılığı sıklık sıralarına göre 26 (% 28.3) hastada yumurta sarısı, 15 (% 16.3) hastada süt, 10 (% 10.9) hastada susam, 5 (% 5.4) hastada buğday, 3 (% 3.3) hastada ceviz, 3 (% 3.3) hastada fındık, 2 (% 2.2) hastada mercimek idi.(Şekil 4.2.). Hastaların fizik muayene sırasında değerlendirilen Objektif SCORAD skoru ortanca değeri (çeyreklerarası aralık) 21,6 (13,45-30.9) idi. Hastaların Objektif SCORAD skoruna göre 27'si (% 29,3) hafif şiddetli, 52'si (% 56,5) orta şiddetli, 13'ü (% 14,1) ağır şiddetli idi. Hastalık şiddetine göre eşlik eden besin alerjen duyarlılığı sıklığı hafif-orta-ağır hastalıkta sırasıyla % 29-% 32-% 76 bulunmuştur. Fizik muayene ile eş zamanlı 80 hasta tetkik edildi. Hastaların 3'ünde (% 3,8) ağır nötropeni (<500/mm³) mevcut idi. Hastaların mutlak eozinofil sayısı ortanca değeri (çeyreklerarası aralık) 450/mm³ (265-800), eozinofil yüzdesi ortanca değeri (çeyreklerarası aralık) % 4,96 (2,9-7,12) idi. Yetmiş hastada bakılan total serum IgE ortanca değeri (çeyreklerarası aralık) 30.45 IU/L (10.22-107,75) idi (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Atopik dermatit tanılı hastaların laboratuvar özellikleri

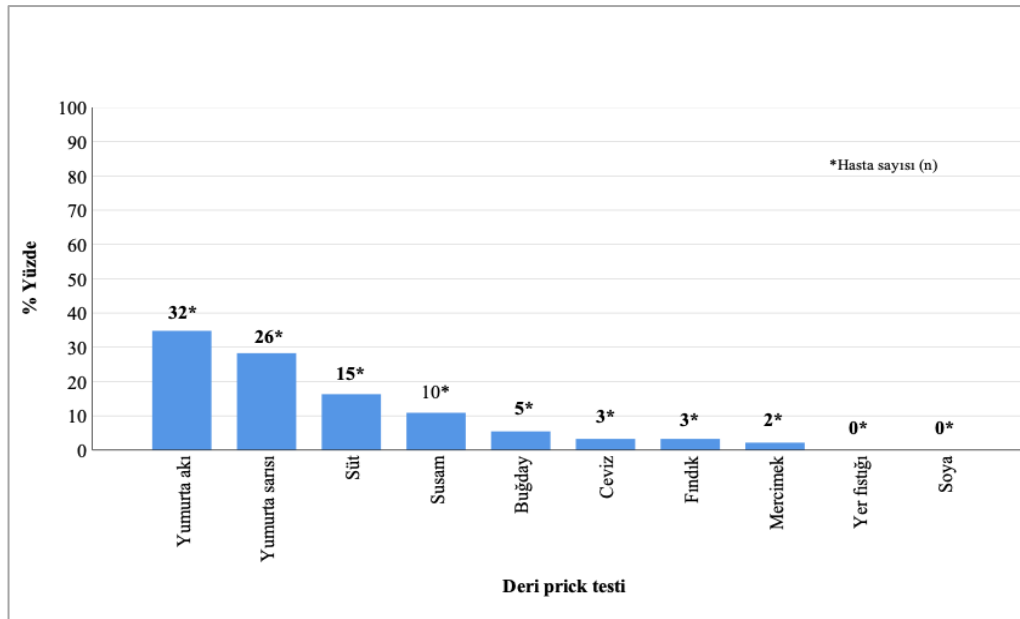
	Atopik dermatit (n=92)
Deri prick testi pozitifliği*	35 (38)
DPT, besin alerjen duyarlılığı*	
Yumurta akı	32 (34.8)
Yumurta sarısı	26 (28.3)
Süt	15 (16.3)
Susam	10 (10.9)
Buğday	5 (5.4)
Ceviz	3 (3.3)
Fındık	3 (3.3)
Mercimek	2 (2.2)
Yer Fıstığı	0 (0)
Soya	0 (0)
Besin alerjen duyarlılığı durumu*	
Çoklu	18 (19.6)
Tekli	17 (18.5)
Negatif	57 (62)
Ağır nötropeni (<500/mm³)*	<i>n</i> =80 3 (3.75)

Tablo 4.4. Devamı

		Atopik dermatit (n=92)
Mutlak eozinofil sayısı (/mm³)**		<i>n</i> =80 450 (265-800)
Eozinofil yüzde değeri (%)**		<i>n</i> =80 4.96 (2.9-7.12)
Total serum IgE (IU/L)**		<i>n</i> =70 30.45 (10.22-107.75)
Objektif SCORAD skoru (Hastalık şiddeti)**		21.6 (13.45-30.9)
Objektif SCORAD indeksi (Hastalık şiddeti)*		
Hafif		27 (29.3)
Orta		52 (56.5)
Ağır		13 (14.1)

*: n (%)

**: Ortanca (Çeyreklerarası aralık)

***: Ortalama (\pm Standart sapma)

Şekil 4.2. Atopik dermatit tanılı hastalarda eşlik eden besin alerjen duyarlılığının sıklıklarına göre dağılımı

4.2. Atopik Dermatit Tanılı Hastaların ve Ebeveynlerinin Uyku Kalitelerinin Değerlendirilmesi

Atopik dermatit tanılı hastaların BISQ-R skorları değerlendirildiğinde Bebek uyku skoru ($p<0.001$), Ebeveyn algı skoru ($p=0.001$), Total skor ($p<0.001$) kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 4.5.). (Kısa bebek uyku anketi- revize edilmiş için puan ne kadar düşükse uyku kalitesi o kadar düşük olarak değerlendirilmektedir.)

Tablo 4.5. Atopik dermatit tanılı hastalar ve sağlıklı kontroller arası uyku kalitesinin BISQ-R ile değerlendirilmesi

BISQ-R	Atopik dermatit n=92	Kontrol grubu n=84	p****
Bebek uykusu***	43.41 (± 17.9)	55.12 (± 16.62)	<0.001
Ebeveyn algısı**	55 (37.5-75)	72.50 (50-82.5)	0.001
Ebeveyn davranışı**	66.49 (52.86-78.94)	64.37 (55.46-76.48)	0.781
Total skor***	54.97 (± 14.33)	62.34 (± 11.76)	<0.001

*: n (%)

** : Ortanca (Çeyreklerarası aralık)

***: Ortalama (\pm Standart sapma)

****: İtalik p değerleri ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlıdır.

Atopik dermatit tanılı hastalar ve kontrol grubunun uyku kalitesi BISQ-R ile değerlendirildi. Bebek uykusunun değerlendirildiği uykuya dalma süresi hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha uzun ($p=0.003$); gece boyunca toplam uyanık kaldığı süre hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha uzun ($p<0.001$); gece boyunca uyanmadan uykuda geçirdiği en uzun süre hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kısa ($p=0.002$); gece boyunca uyuyarak geçirdiği toplam süre hastalarda kontrol grubuna göre daha kısa ($p<0.001$) idi. Gece boyunca kaç kere uyandığı hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksekti ($p=0.057$). Ebeveyn tarafından değerlendirildiğinde yatma vaktinin zorluğu ($p=0.003$), çocuğun uykusunun sorun olarak değerlendirme düzeyi ($p=0.010$) hasta ebeveynlerinde, kontrol grubu ebeveynlerine göre anlamlı olarak yüksekti. Hasta bireylerinin ebeveynleri kontrol grubu ebeveynlerine kıyasla anlamlı olarak çocuklarının geceleri daha kötü uyuduğunu düşünüyordu ($p=0.003$). Ebeveyn davranışı değerlendirildiğinde

çocuğun yatma vakti hazırlığı başlangıç saatinde ($p=0.113$), haftada kaç defa benzer uyku vakti rutinine sahip olduğunda ($p=0.236$), uykuya daldığı yerde (yatak) ($p=0.186$), nasıl uykuya daldığında ($p=0.386$), yatma vakti saatinde (ışıkların söndüğü vakit) ($p=0.103$), gece uykusunun çoğunluğunu geçirdiği oda ($p=0.818$) ve yerde (yatak) ($p=0.090$) hastalar ve kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı fark yoktu. Hasta ve sağlıklı çocuklar en sık ebeveyn kucağında; kucakta tutulurken ya da sallanırken; emzirirken, biberonla beslerken ya da kuptan süt içerken uykuya dalıyorlardı. Aynı zamanda uykunun çoğunluğunu ebeveyn odasında ve beşiklerinde geçiriyorlardı. Gündüz uyku düzeni değerlendirildiğinde gündüz uyku sayısı ($p=0.215$) ve toplam süresinde ($p=0.644$) hastalar ve kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı fark yoktu (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Atopik dermatit tanılı hastalar ve kontrol grubunun BISQ-R sorularının değerlendirilmesi

BISQ-R	Atopik dermatit n=92	Kontrol grubu n=84	p****
Bebek uykusu			
Genellikle çocuğunuzun uykuya dalması ne kadar sürer? (dakika)**			
	37.5 (30-60)	30 (20-60)	0.003
Çocuğunuz gece boyunca genellikle kaç kere uyanır?**			
	3 (2-4)	2.5 (2-4)	0.054
Çocuğunuz GECE boyunca toplam ne kadar süre uyanık kalır (çocuğunuz yatağa yatması ile sabah uyanması arasında)? (dakika)**			
	30 (30-60)	20 (10-40)	<0.001
Çocuğunuzun gece boyunca uyanmadan uykuda geçirdiği en uzun süre ne kadardır? (dakika)**			
	240 (150-300)	292.5 (180-412)	0.002
Çocuğunuz GECE boyunca toplam ne kadar süreyi uyuyarak geçiriyor? (çocuğunuz yatağa yatması ile sabah uyanması arasında) (dakika)**			
	480 (420-562)	540 (480-600)	<0.001

Tablo 4.6. Devamı

BISQ-R	Atopik dermatit	Kontrol grubu	p****
Ebeveyn algısı			
Genellikle çocuğunuzu yatırmanız (yatma vakti) ne kadar zordur?*			
Çok kolay	6 (6.5)	4 (4.8)	0.003
Biraz kolay	10 (10.9)	14 (16.7)	
Ne kolay ne zor	34 (37)	47 (56)	
Biraz zor	29 (31.5)	18 (21.4)	
Çok zor	13 (14.1)	1 (1.2)	
Çocuğunuz genellikle geceleri ne kadar iyi uyuyor?*			
Çok iyi	4 (4.3)	12 (14.3)	0.031
İyi	43 (46.7)	39 (46.4)	
Oldukça iyi	24 (26.1)	22 (26.2)	
Kötü	15 (16.3)	11 (13.1)	
Çok kötü	6 (6,5)	0 (0)	
Çocuğunuzun uykusunu bir sorun olarak değerlendiriyor musunuz?*			
Hiç sorun değil	24 (26.1)	32 (38.1)	0.010
Çok küçük bir sorun	12 (13)	21 (25)	
Küçük bir sorun	24 (26.1)	12 (14.3)	
Orta düzeyde bir sorun	22 (23.9)	17 (20.2)	
Ciddi bir sorun	10 (10.9)	2 (2.4)	
Ebeveyn davranışı			
Çocuğunuzun yatma vakti rutinine genellikle saat kaçta başlarsınız (çocuğunuzu yatırmak için hazırlamaya başlamak)?**			
	21:00 (20:00-22:00)	21:00 (20:07-21:30)	0.113
Olağan bir haftada, çocuğunuz ne sıklıkla gece aynı yatma alışkanlıklarına sahip olur?***			
	5 (3-7)	5 (4-7)	0.236
Çocuğunuz yatma zamanında genellikle nerede uykuya dalar?*			
Ebeveyn/Yetişkin kucağında	31 (33.7) 22 (23.9)	32 (38.1) 13 (15.5)	0.186
Beşik	12 (13)	15 (17.9)	
Kendi yatağı	11 (12)	4 (4,8)	
Anne yanı yatağı	8 (8.7)	14 (16.7)	
Ebeveyn yatağı	8 (8.7)	6 (7.2)	
Diğer****			

Tablo 4.6. Devamı

BISQ-R	Atopik dermatit	Kontrol grubu	p****
Çocuğunuz genellikle yatma zamanı nasıl uykuya dalar?*			
Kucakta tutulurken veya sallanırken	76 (82.6)	65 (77.4)	0.385
Kendi başına			
• Odada bir yetişkin varken (sallanmadan, tutulmadan), kendi başına	15 (16.3)	16 (19)	
• Odada bir yetişkin olmadan, kendi başına	3 (3.6)	3 (3.6)	
Çocuğunuz yatma zamanı genellikle emzirirken, biberonla beslerken ya da kuptan süt içerken uykuya dalıyor mu?*			
Evet	74 (80.4)	64 (76.2)	0.494
Hayır	18 (19.6)	20 (23.8)	
Çocuğunuzu gece genellikle saat kaçta yatırırınız (ışıkların söndüğü vakit)?**			
	21:30 (20:30-22:30)	21:00 (20:30-21:45)	0.103
Çocuğunuz gecenin çoğunu hangi odada geçiriyor?*			
Ebeveyn odasında	61 (66.3)	52 (61.9)	0.818
Kendi odasında	21 (22.8)	21 (25)	
Diğer			
• Evin başka bir odasında	9 (9.8)	10 (11.9)	
• Kardeşin yatak odasında	1 (1.1)	1 (1.2)	
Çocuğunuz gecenin çoğunda nerede uyuyor?*			
Beşik	42 (45.7)	28 (33.3)	0.090
Kendi yatağı	21 (22.8)	25 (29.8)	
Anne yanı yatağı	16 (17.4)	11 (13.1)	
Ebeveyn yatağı	13 (14.1)	16 (19)	
Diğer*****	0 (0)	4 (4.8)	

Tablo 4.6. Devamı

BISQ-R	Atopik dermatit	Kontrol grubu	p****
Gündüz Uykusu			
Tipik bir günde, çocuğunuz ne kadar gündüz uykusu uyur? (sabah uyanmasıyla gece yatması arasında)**			
	3 (1.25-3)	2 (2-3)	0.215
Çocuğunuz GÜNDÜZ boyunca toplam ne kadar zamanını uyuyarak geçiriyor? (sabah uyanmasıyla gece yatması arasında)**			
	170 (120-232.5)	180 (120-240)	0.644

*: n (%)

**: Ortanca (Çeyreklerarası aralık)

: Ortalama (\pm Standart sapma)*: İtalik p değerleri ($p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlıdır.

*****: Bebek koltuğu, Ana kucağı, Salıncak, Puset, Bebek arabası

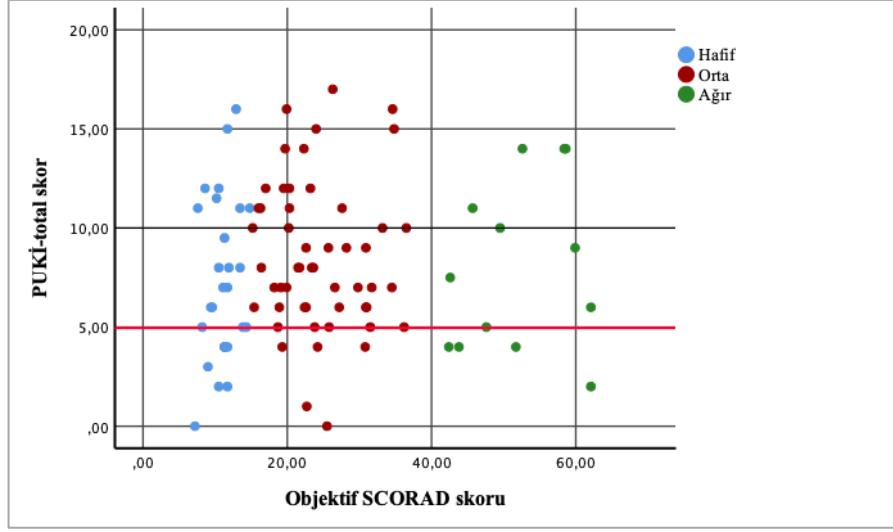
Atopik dermatit tanıli hastaların ebeveynlerinin uyku kalitesi PUKİ ile değerlendirildi. Total PUKİ skoru ortanca (çeyreklerarası aralık) 7,75 (5-11) idi (Tablo 4.7.). Hastaların ebeveynlerinin 66'sı (% 71.7) kötü uyku kalitesine sahipti (Şekil 4.3.). (Pittsburg uyku kalite indeksi için puan ne kadar yüksekse uyku kalitesi o kadar düşük olarak değerlendirilmektedir.)

Tablo 4.7. Atopik Dermatit tanıli hastalar ve sağlıklı kontrol ebeveynleri arasında uyku kalitesinin PUKİ ile değerlendirilmesi

PUKİ	Atopik dermatit n=92
İyi (0-5 puan)*	26 (28.3)
Kötü (5 üzeri-21 puan)*	66 (71.7)
Öznel uyku kalitesi**	2 (1-2)
Uyku gecikmesi (latansı)**	1 (0-2)
Uyku süresi**	2 (0-2)
Alışılmış uyku etkinliği**	1 (0-3)
Uyku bozukluğu**	1 (1-2)
Uyku ilacı kullanma**	1 (1-2)
Gündüz işlev bozukluğu**	0 (0)
Total skor**	7.75 (5-11)

* n (%)

** Ortanca (Çeyreklerarası aralık)



Şekil 4.3. Atopik dermatit tanılı hastaların ebeveynlerinin PUKİ skoru dağılımı

4.3. Atopik Dermatit Tanılı Hastaların Atopi Durumlarına göre Uyku kalitelerinin Değerlendirilmesi

Atopik dermatit tanılı hastalar atopi durumuna göre değerlendirildiğinde atopisi olan ve olmayan grupların Objektif SCORAD skorları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.109$). Objektif SCORAD indekslerine bakıldığında hafif, orta ve ağır gruplar açısından atopisi olan ve atopisi olmayan gruplar açısından anlamlı fark saptandı ($p=0.015$). Bu anlamlı fark daha çok ağır Objektif SCORAD indeksi olan gruptan kaynaklanıyordu ($p=0.004$). Kısa bebek uyku anketi-revize edilmiş skorları kıyaslandığında Bebek uykusu ($p=0.008$) ve Total skor ($p=0.004$) atopisi olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Ebeveyn algısı ($p=0.113$) ve Ebeveyn davranışında ($p=0.099$) atopisi olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark yoktu. Pittsburg uyku kalite indeksi değerlendirildiğinde Özel uyku kalitesi ($p=0.216$), Uyku gecikmesi ($p=0.763$), Uyku süresi ($p=0.097$), Uyku bozukluğu ($p=0.883$), Gündüz işlev bozukluğunda ($p=0.406$) atopisi olan ve olmayan hastalar kıyaslandığında anlamlı fark yoktu. Alışılmış uyku etkinliği ($p=0.038$) atopisi olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek; aynı zamanda PUKİ Total skor da ($p=0.054$) atopisi olan hastalarda daha yüksekti. Uyku bozukluğunun şiddetinin ebeveynler tarafından değerlendirildiği VAS skorunda ($p=0.105$) atopisi olan ve olmayan hastalar kıyaslandığında anlamlı fark yoktu (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Atopik Dermatit tanılı atopisi olan ve olmayan hastaların değerlendirilmesi

	Atopisi olan hasta n=35	Atopisi olmayan hasta n=57	p ****
Objektif SCORAD (Hastalık şiddeti)			
Objektif SCORAD skoru**	23.4 (15.2-43.8)	20.3 (11.7-26.9)	0.109
Objektif SCORAD indeksi*			0.008
Hafif	8 (22.9)	19 (33.3)	
Orta	17 (48.6)	35 (61.4)	
Ağır	10 (28.6)	3 (3.5)	
Objektif SCORAD indeksi*			0.004
Hafif-orta	25 (71.4)	54 (94.7)	
Ağır	10 (28.6)	3 (5.3)	
Objektif SCORAD indeksi*			0.549
Hafif	9 (25.7)	18 (31.6)	
Orta-ağır	26 (74.3)	39 (68.4)	
BISQ-R skoru			
Bebek uykusu***	37.17 (±17.94)	47.25 (±16.91)	0.008
Ebeveyn algısı**	52.5 (35-65)	57.50 (42.5-75)	0.113
Ebeveyn davranışı**	60.39 (49.74-75.39)	69.25 (56.02-80.8)	0.099
Total skor***	50.36 (±13.81)	57.81 (±14.02)	0.015
PUKİ skoru-ebeveyn			
Öznel uyku kalitesi**	2 (1-2)	1.5 (1-2)	0.261
Uyku gecikmesi (latansı)**	1 (0-2)	1 (0-2)	0.763
Uyku süresi**	2 (1-3)	1 (0-2)	0.097
Alışılmış uyku etkinliği**	2 (0-3)	1 (0-2)	0.038
Uyku bozukluğu**	1 (1-2)	1 (1-2)	0.833
Uyku ilacı kullanma**	0 (0)	0 (0)	1
Gündüz işlev bozukluğu**	1 (1-2)	1 (0-2)	0.406
Total skor**	9 (6-12)	7 (5-10)	0.054
VAS skoru**	50 (40-80)	40 (20-62.5)	0.105

*: n (%)

**: Ortanca (Çeyreklerarası aralık)

***: Ortalama (±Standart sapma)

****: İtalik p değerleri (p<0.05) istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.4. Atopik Dermatit Tanılı Hastaların Hastalık Şiddet Gruplarına göre Uyku Kalitelerinin Değerlendirilmesi

Atopik dermatit tanılı hastaların hastalık şiddet gruplarının (Objektif SCORAD'da göre hafif-orta-ağır) uyku kaliteleri değerlendirildiğinde, gruplar arasında BISQ-R Ebeveyn algısı, Ebeveyn davranışı, Total skor ve PUKİ skorlarında (Öznel uyku kalitesi, Uyku gecikmesi, Uyku süresi, Alışılmış uyku etkinliği, Uyku bozukluğu, Gündüz işlev bozukluğu, Total skor) anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Ebeveynleri uyku bozukluğunun şiddetini değerlendirdiği VAS skorunda ($p<0.001$) ve BISQ-R Bebek uykusunda (Varyansların homojenliği testi $p=0.041$; Welch testi ile $p<0.018$; Brown Forsythe testi ile $p<0.032$) hastalık şiddet grupları (hafif-orta-ağır) arasında anlamlı fark saptandı. Hastalık şiddeti grupları hafif ile orta-ağır olarak iki grupta değerlendirildiğinde gruplar arasında BISQ-R Ebeveyn algısı, Ebeveyn davranışı, Total skor ve PUKİ skorlarında (Öznel uyku kalitesi, Uyku gecikmesi, Uyku süresi, Alışılmış uyku etkinliği, Uyku bozukluğu, Gündüz işlev bozukluğu, Total skor) anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Ebeveynleri uyku bozukluğunun şiddetini değerlendirdiği VAS skorunda ($p<0.001$) ve BISQ-R Bebek uykusunda ($p=0.017$) hastalık şiddet grupları (hafif ile orta-ağır) arasında anlamlı fark saptandı (Tablo 4.9)

Tablo 4.9. Atopik Dermatit tanılı hastaların hastalık şiddet gruplarına göre uyku kalitelerinin değerlendirilmesi

	Hafif (n=27)	Orta (n=52)	Ağır (n=13)	p¹	p²
BISQ-R skoru					
Bebek uykusu***	50.27 (±12.66)	41.57 (±19.34)	36.51 (±17.87)	**** 0.018† 0,032‡	0,017
Ebeveyn algısı**	57.5 (45-75)	55 (35.6-75)	42.5 (27.5-65)	0.114	0.114
Ebeveyn davranışı**	57.6 (52.4-80.4)	69.1 (58.1-78.9)	61.9 (51.8-80.5)	0.764	0.534
Total skor***	58.94 (±12.39)	54.37 (±14.99)	49.13 (±14)	***** 0.115	0.087
PUKİ skoru-ebeveyn					
Öznel uyku kalitesi**	1.5 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	0.176	0.083
Uyku gecikmesi (latansı)**	1 (1-2)	1 (0-2)	1 (1-1.5)	0.982	0.890
Uyku süresi**	1 (0-2)	2 (1-2)	1.5 (0.5-2.5)	0.524	0.260
Alışılmış uyku etkinliği**	1 (0-2)	1 (0-3)	2 (0-3)	0.695	0.417
Uyku bozukluğu**	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-1.5)	0.333	0.360
Uyku ilacı kullanma**	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1	1
Gündüz işlev bozukluğu**	1 (0-2)	1 (0.25-2)	1 (0.5-1.5)	0.740	0.681
Total skor**	7 (4-11)	8 (6-11)	7.5 (4-12)	0.357	0.197
VAS skoru**	20 (10-50)	50 (31.2-70)	80 (65-90)	<0.001	<0.001

*: n (%); **: Ortanca (Çeyreklerarası aralık); ***: Ortalama (±Standart sapma); ****: BISQ-R Bebek uykusu varyansların homojenliği testi p=0.041; *****: BISQ-R Total skor varyansların homojenliği testi p=0.524, †: Welch testi, ‡: Brown Forsythe testi
p¹: Hafif, orta, ağır şiddetli hastalar arasında karşılaştırma; p²: Hafif ile orta-ağır şiddetli hastalar arasında karşılaştırma
İtalik p değerleri (p<0.05) istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.5. Atopik Dermatit Tanılı Hastaların Objektif SCORAD Skoru ile Uyku Kalite Skorları Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi

Atopik dermatit tanılı hastaların Objektif SCORAD skoru ile hasta ve ebeveyn uyku kalite skorları arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde Objektif SCORAD skoru ve Bebek uykusu arasında negatif yönde düşük düzeyde anlamlı korelasyon ($r=-0.205$; $p=0.004$); yine Objektif SCORAD skoru ile VAS arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon ($r=0.514$; $p=0.004$) izlenmiştir. Diğer hasta ve ebeveyn uyku skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. (Şekil 4.4.) Laboratuvar parametreleri ile Objektif SCORAD skoru arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde Mutlak eozinofil sayısı, eozinofil yüzde değeri ile Objektif SCORAD skoru arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon izlenirken; Total serum IgE düzeyi ile Objektif SCORAD skoru arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir (Şekil 4.5.) (Tablo 4.10.).

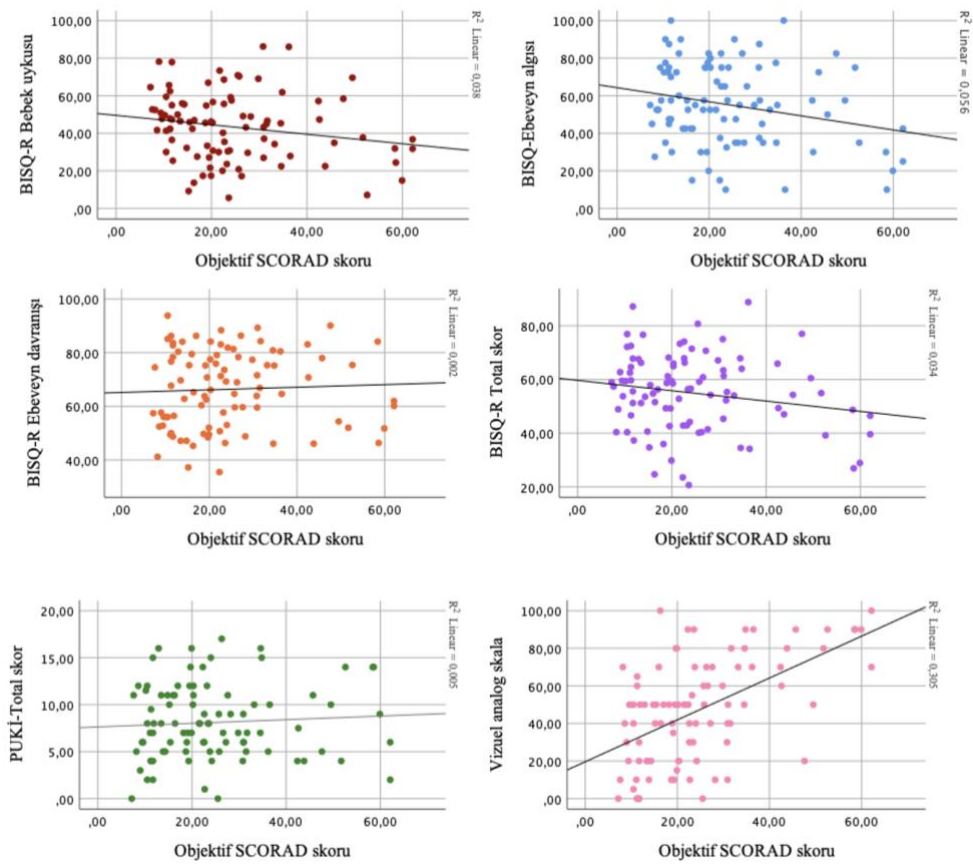
Tablo 4.10. Atopik dermatit tanılı hastaların Objektif SCORAD skoru ile Uyku kalite skorları arasındaki korelasyonu (Spearman sıra farkları korelasyon testi ile)

	r	p*
Mutlak eozinofil sayısı (/mm³)	0.317	0.004
Eozinofil yüzde değeri (%)	0.345	0.002
Total serum IgE (IU/L)	0.126	0.299
BISQ-R skoru		
Bebek uykusu	-0.205	0.050
Ebeveyn algısı	-0.171	0.104
Ebeveyn davranışı	0.108	0.304
Total skor	-0.132	0.208
PUKİ total skor-ebeveyn		
Öznel uyku kalitesi	0.096	0.363
Uyku gecikmesi (latansı)	-0.077	0.467
Uyku süresi	0.072	0.496
Alışılmış uyku etkinliği	0.079	0.456

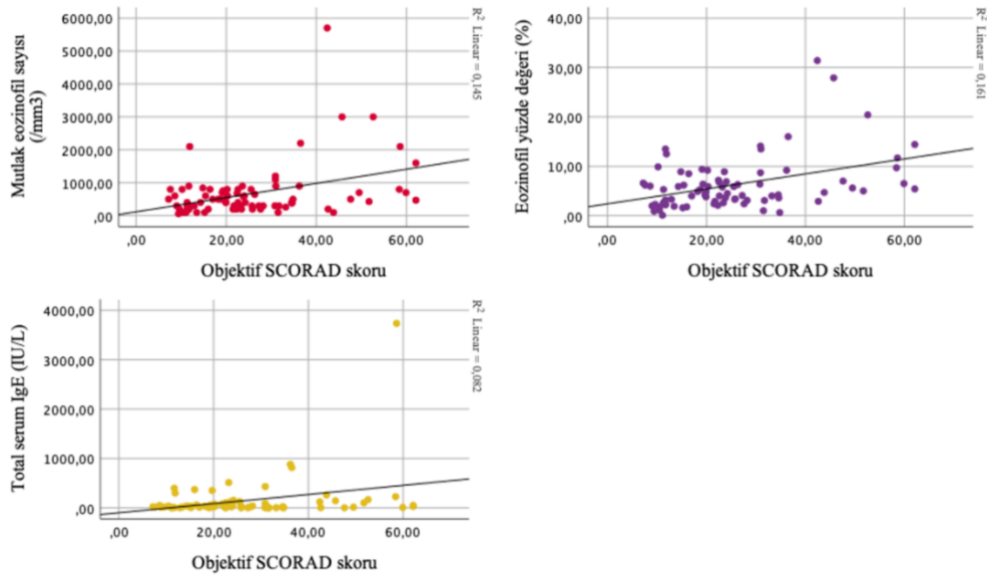
Tablo 4.10. Devamı

	r	p*
Uyku bozukluğu	0.063	0.551
Uyku ilacı kullanma	-	-
Gündüz işlev bozukluğu	0.074	0.485
Total skor	0.067	0.525
VAS	0.514	<0.001

*: İtalik p değerleri ($p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 4.4. Atopik dermatit tanılı hastalarının Objektif SCORAD skorunun hasta ve ebeveynlerinin uyku kalite skorlarının korelasyonun değerlendirilmesi



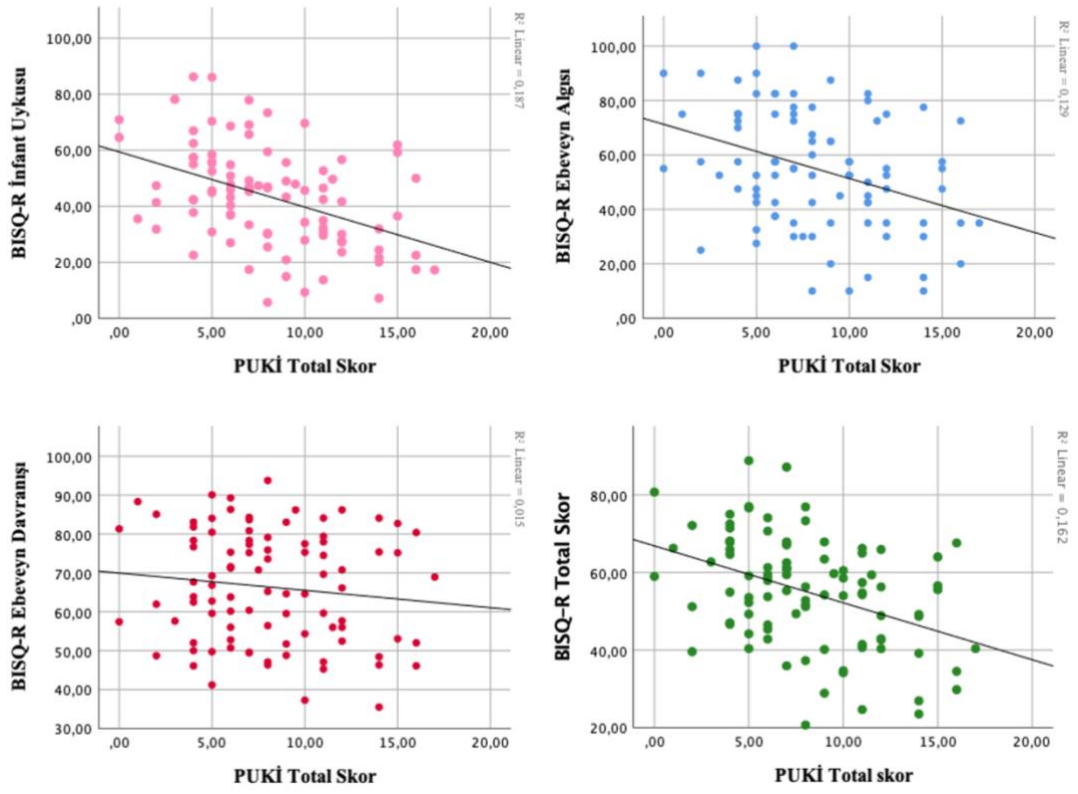
Şekil 4.5. Atopik dermatit tanılı hastalarının Objektif SCORAD skorunun laboratuvar parametreleri ile korelasyonun değerlendirilmesi

4.6. Atopik Dermatit Tanılı Hasta ve Ebeveynlerinin Uyku Kalite Skorlarının Korelasyonunun Değerlendirilmesi

Atopik dermatit tanılı hastaların uyku kalitesi ve ebeveynlerinin uyku kalitesi arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde Bebek uykusu ile PUKİ skoru arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ($r=-0.426$; $p=0.000$); Ebeveyn algısı ile PUKİ skoru arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ($r=0.352$; $p=0.001$); Total skor ile PUKİ skoru arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ($r=0.388$; $p=0.000$) korelasyon gösterilmiştir. Ayrıca Ebeveyn davranışı ve PUKİ Skoru arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Şekil 4.6.) (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. Atopik dermatit tanılı hasta BISQ-R skoru ile Ebeveynlerin PUKİ skoru arası korelasyonun değerlendirilmesi (Spearman sıra farkları korelasyon testi ile)

	r	p*
BISQ-R skoru-PUKİ skoru		
Bebek uykusu	-0.426	<0.001
Ebeveyn algısı	-0.352	0.001
Ebeveyn davranışı	0.115	0.276
Total skor	-0.388	<0.001



*: İtalik p değerleri ($p < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlıdır.

Şekil 4.6. Atopik dermatit tanılı hasta BISQ-R skoru ile Ebeveynlerin PUKİ skoru arası korelasyonun değerlendirilmesi

5. TARTIŞMA

Atopik dermatit, hastaların ve yakınlarının yaşam ve uyku kalitesindeki olumsuz etkisi birçok çalışmada kanıtlanmış hastalıklardan biridir (2-4). Atopik dermatit hastada fiziksel, psikolojik, psikososyal olumsuz sonuçlar doğurmakta; bu durum aynı zamanda hem aile hem de toplum için büyük bir mali yük oluşturmaktadır (17-19). Hastalık genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkar, vakaların yaklaşık % 85'inde hastalık yaşamın ilk 5 yılında başlangıç gösterir (5). Tipik olarak akut dönemde, hayatın ilk 2-3 ayında kuru deri ve yoğun kaşıntı ile başlayan şikayetler; süt çocukluğu döneminde vücutta yaygın egzematoid döküntüler ile devam ederken, 3-5 yaşlarında iyileşmeye başlar, 5 yaşta tamamen hafifler (16, 272). Hastalığın çocukluk dönemini özellikle ilk 3 yaş etkilemesi; uykunun en çok bu dönemde gelişimi ve konsolidasyonunun düzenlenerek; bebeğin fiziksel büyüme-gelişme; beynin nörokognitif, psikomotor, dil gelişimi için vazgeçilmez bir faktör olması bu döneme ilişkin uyku kalitesi çalışmalarının yapılmasını gerekliliğini akla getirmektedir. Özellikle bu yaş grubunun temel bakım yükümlülüğünün yüksek oranda anne ve babalarda olması, ebeveynlerin yaşam kalitesi ve özellikle uyku kalitesi mevcut hastalıktan en az çocukları kadar etkileneceğini akla getirirken yapılan çalışmalarda bu değerlendirmeye de yer verilmesi gerekmektedir. Literatürde AD'nin en sık görüldüğü 0-3 yaş grubunda hastaların uyku kalitesini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızla bu yönden literatüre katkı sunmayı; büyüme, gelişme, kognitif fonksiyonlar gibi birçok yönde etkisi olduğunu düşündüğümüz bebeklik dönemi uykusunun önemini vurgulamayı amaçladık.

Atopik dermatit tanılı 0-3 yaş arası hastaların ve bakım veren birincil kişi olan annelerinin uyku kalitesinin değerlendirildiği çalışmamızda AD'nin hastanın ve annenin uyku kalitesi üzerine olumsuz etkilediği, hastalık şiddeti ile hasta uyku kalitesinin; anne uyku kalitesi ile bebek uyku kalitesinin korelasyon gösterdiği gösterilmiştir. Bu sonuç literatürde yapılmış olan diğer çalışmalarla uyumludur. Bu çalışmaların çoğu erişkin ve adölesan dönemi kapsamakta (273-276), ayrıca hatırı sayılır sayıda çocuk yaş grubunu da içermektedir (277-280).

Hastaların uyku kalitesini değerlendirdiğimiz BISQ-R ölçeği bebek uykusu, ebeveyn algısı ve ebeveyn davranışı olarak, uyku kalitesini üç yönden

değerlendirmekte olup bu üç parametrenin ortalama değeri ile total skor olarak değerlendirilmektedir. Bu yapılan diğer çalışmalarda kullanılan değerlendirme ölçeklerine göre bu ölçeğin avantajıdır (21). Çalışmamızda hasta ve sağlıklı kontroller arasında İnfant uykusu, Ebeveyn Algısı ve Total skor anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ölçek dahilinde ebeveynlerin cevapları değerlendirildiğinde ilk başlık İnfant uykusunda hastaların kontrol grubuna göre geceleri daha zor uykuya daldığı, daha uzun süre uyanık kaldığı, daha az deliksiz ve toplamda daha az süre uyuduğu gösterilmiştir. İstatistiksel anlamlı farka yakın olarak hastalar geceleri daha sık uyanmaktadır. Fishbein ve ark.'nın 2017 yılında yaptığı çalışmada 6-17 yaş arası AD tanılı 19 hastanın uyku kalitesi, ebeveynleri tarafından yanıtlanan Pediatrik Uyku Anketi (Pediatric Sleep Questionnaire, PSQ) (281) ve noninvaziv kaba motor aktivite izlenerek ile insan dinlenme / aktivite döngüleri ile uyku ve uyanıklık saatleri tespit edildiği aktigrafi yöntemi ile değerlendirilmiştir. AD'li hastalar aktigrafi ile değerlendirilerek sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak uyku başlangıcından sonra uyanma süreleri oldukça uzun, düşük uyku etkinliği gösterilmiş; ancak benzer yatma zamanı, uyanma zamanı, uymaya başlama zamanı, yatakta geçirilen süre, uyku süresi ve uykuya başlama gecikmesine sahip olduğu bildirilmiştir. Hastalar PSQ ile değerlendirildiğinde anlamlı olarak huzursuz uyku, zor uykuya dalma ve gündüz uykusuzluğu gösterdikleri ebeveynler tarafından dile getirilmiştir (277). Pereira ve ark.'nın 2015 yılında 4-10 yaş arası 340 AD'li, 454 sağlıklı çocuğun uyku kalitesinin Çocukların Uyku Alışkanlıkları Anketi (Children's Sleep Habits Questionnaire, CSHQ) ile değerlendirildiği çalışmada CHSQ toplam puanı ve alt başlık puanları (Yatma zamanı direnci, uykuya başlama gecikmesi, uyku süresi, uyku kaygısı, gece uyanmaları, parasomniler, uykuda düzensiz solunum) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.0001$) (279). Vurgulamayı amaçladığımız bebeklik dönemine en yakın çalışma olan Kahn ve ark. tarafından 2019'da yapılan çalışmada 6 ay ile 15 yaş arası 10 orta ve ağır şiddetli AD'li hastaların uyku kaliteleri BISQ (2004 versiyon) (267) ile değerlendirilmiş, hastaların alevlenme dönemi ile yoğunlaştırılmış tedavi sonrası dönem karşılaştırıldığında tedavi sonrası uyku kalitesinde iyileşme gösterilmiştir; benzer şekilde bizim çalışmamızın sonuçlarındaa da gündüz leri yüksek oranda sağlıklı ve hasta bebeklere banyo ve nemlendirme yapılıyor, gündüz uyku kalitesi arasında fark tespit edilmemesinin nedeni olarak gösterilebilir. Aynı çalışmada

noninvaziv kaba motor aktivite izlenerek ile insan dinlenme / aktivite döngüleri ile uyku ve uyanıklık saatlerinin objektif olarak tespit edildiği aktigrafi ile gece uyku süresi ve uyanma sayısı ebeveynler tarafından ifade edilenden oldukça fazla olduğu gösterilmiş ve bu durumda istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.007$) (282). Bu durum hastanın yaşadığı rahatsızlığın ebeveyn, doktor ya da ölçekler tarafından tespit edilenden çok daha fazlası olabileceğini akla getirmektedir.

Hasta uyku kalitesinin değerlendirildiği BISQ-R ölçek gündüz uykusunun değerlendirildiği gündüz kaç defa uyuduğu ve toplam uyku süresinde anlamlı fark saptanmamıştır. Günümüzde olağan bebek bakımında günlük nemlendirme ve banyo önerilmektedir; böylelikle ailelerde bu davranış yaygınlaşmıştır (283, 284). Bu da özellikle AD'den sağlıklı bebekleri korumakta; ayrıca bu iki alışkanlık AD tedavisinin cilt bariyerinin onarılması ve güçlendirilmesine destek olmaktadır (236). Hastalarımızın banyo ve nemlendirmeyi özellikle gündüzleri yapıyor olması bu anlamlı farkın sebebi olabilir. Ayrıca ölçekte gündüz uykusunun değerlendirildiği soru sayısı, geceye göre daha az ayrıntılı olması bu farkı oluşmasında küçük de olsa bir etken olabilir.

Çalışmamızda ebeveynler çocuğunun yatma vaktinin zor olduğunu, uykusunun sorun olduğunu, geceleri kötü uyuduğunu düşünüyordu; bu değerlendirmeler sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha olumsuzdu. Aynı zamanda ebeveyn davranışı değerlendirildiğinde çocuğun yatma vakti alışkanlıkları, saati, yattığı ortam ve yer, uykuya dalma şekli gibi "Davranışsal uyku müdahalelerinin" uygulanmasını içeren alışkanlıklarda fark yoktu. Davranışsal uyku müdahaleleri (Behavioral sleep intervention, BSI) bebeğin uyku kalitesini arttırmaya yönelik negatif bebek uyku çağrışımlarını azaltmak, bağımsız uyku başlangıcını ve devamını teşvik etmek için çeşitli stratejileri içerir (285). Birçok çalışmada BSI ile bebeklerin gece uyanmalarında azalma ve çocuk ve aile işleyişinin çeşitli yönlerinde iyileşmeler gösterilmiştir (286). Sağlıklı bebeklerde yapılan çalışmalarda BSI uygulanma oranları % 30-50 arasındadır (287-289). Yine yapılan çalışmalarda annelerin BSI uygulamama sebepleri arasında en önemlisi aşinalıktı, çoğu anne bu uygulamayı bilmediğini ifade etmiştir, en sık dile getirilen diğer nedenler ise bebeklerinin uyku kalitesinin düşük olduğunu düşünmemeleri, sosyokültürel olarak yaşam tarzlarına uymaması, BSI 'nin bebekte duygusal ve bağlanma sorunlarına yol açabileceğidir (288, 290-295). Ayrıca BSI ile

yapılan çalışmalar sağlıklı çocuklar üzerinde yapılmış olup kronik hastalığı olan ya da atopik dermatiti olan çocuklarda bu uygulamaların etkisi, uygulanabilirliği henüz test edilmemiştir. Kronik hastalığı olan, atopik dermatiti olan çocukların uyku kalitelerinin olumsuz yönde etkilendiği göz önünde bulundurulduğunda BSI'ya yönelik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Ek olarak çalışmada Ebeveyn davranışı AD'li hastalarda 66.49 (52.86-78.94); sağlıklı kontrollerde 64.37 (55.46-76.48) puan olarak orta düzeyin üzerindedir. Sonuç olarak aileler daha önce BSI uygulanamama nedenlerine bağlı olabilmekle birlikte; iyi düzeyde puanlar almışlardır. Atopik dermatitli çocukların annelerine eğitim verilerek uyku kalitesinde iyileşme izlenebilir. Ancak hastaların tedavi ile dramatik iyileşiyor olması böyle bir çalışmanın yapılmasındaki en büyük güçtür.

Moore ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı 3-10 (80 ± 35 ay) yaş arası AD tanılı 26'sı AD tanılı 29'u Astım tanılı 55 çocuğun 92 ebeveynin uyku kaliteleri karşılaştırıldığında, astımlı hastaların ebeveynlerinin bu çalışmada annelerin gece başına ortalama 39 dakika; babalar ise 45 dakika uyku kaybı olduğu ($p < 0.001$); çocuk ne kadar küçükse, annenin ($\rho = 0.42$; $p = 0.002$) uykusu o kadar fazla bozulduğu gösterilmiştir. Ayrıca uyku bozukluğunun şiddeti ile annenin kaygı düzeyi ($\rho = 0.58$; $p = 0.002$) ve depresyon ($\rho = 0.73$; $p < 0.001$) arasında doğrudan bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (296). Fishbein ve ark. 2019 yılında 5-17 yaş arası 180 AD'li çocuğun uyku semptomlarının ve psikolojik sağlığının Hasta Raporlu Sonuç Ölçüm Bilgi Sistemi (Patient Reported Outcome Measurement Information System, PROMIS) kullanılarak değerlendirildiği çalışmada hastaların % 66,9'unda uyku bozukluğu tespit edilmiştir. POEM hastalık şiddeti, ebeveyn ve çocuk tarafından bildirilen uyku bozukluğu ve uyku ilişkili bozukluk, PROMIS profil ölçümleri (depresyon, anksiyete, fiziksel işlev/hareketlilik ve ağrı etkileşimi) dikkatsizlik, dürtüsellik, kaşınma ve CDLQI ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca ebeveynlerin bildirdiği hafta içi-sonu uyku süreleri ve alışkanlıkları hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır. Özellikle artan AD şiddeti, uyku bozukluğu alanlarında artan problemlerle ilişkilendirilmiş: uykuya dalma güçlüğü, uyku sorunu, uyku sorunu, uykuya dalma zamanı, uykuya dalma konusunda endişe, uyanma ve tekrar uykuya dalma güçlüğü, savurma ve dönme ve horlama şikayetleri ebeveynlerde anlamlı olarak daha fazla dile getirilmiştir (Cramer's $V \geq 0.25$, tümü için $p \leq 0.0001$) (280). Sonuçta ebeveynler gece ve gündüz uyku bozuklukları dile

getirirken uyku sürelerinde anlamlı fark saptanmaması kalitesiz uyku uyuyan ebeveynin uykuya ek süre ayırmasından kaynaklanabilir. Ramirez ve ark. 2018 yılında yaptığı çalışmada 2-16 yaş AD tanılı 4938 çocuk değerlendirilmiş; anneleri tarafından bildirilen daha kötü uyku kalitesi ve uyku kalitesinde daha fazla rahatsızlık yaşama olasılığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (düzeltilmiş odds oranı [adjusted odds ratio aOR], 1.48; 95% CI, 1.33-1.66) (278) .

Çalışmamıza benzer şekilde tasarlanmış çalışma örneklerinde Kong ve ark tarafından 2014 yılında AD'li 50 erişkin ve 1-8 yaş arası 50 çocuğun dahil edildiği çalışmada 1-8 (4 ± 3.23 yıl) yaş çocukların uykusu ebeveynleri tarafından yanıtlanan CSHQ (297) ve Çocukların Dermatoloji Yaşam Kalitesi indeksi (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI) (298) ile değerlendirilmiştir. Çocuklarda CSHQ ve CDLQI skorları SCORAD ve arasında anlamlı bir korelasyon gösterilmiştir (sırasıyla $p=0.005$; $p=0.01$). Aynı çalışma ayrıntılandırıldığında SCORAD puanı, CSHQ'nun beş bileşeniyle (yatma zamanı direnci, uykuya başlama gecikmesi, uyku kaygısı, parasomniler ve uykuda solunum bozukluğu) anlamlı şekilde korelasyon göstermiştir (299). Ridolo ve ark. tarafından 2010 yılında alerjik hastalığı olan (AD, AR, Astım) 3-10 yaş arası (7.7 ± 4.3 yıl) 90 çocuğun ve ebeveynin uyku kalitesi sırasıyla Çocuklar İçin Uyku Rahatsızlığı Ölçeği (Sleep Disturbance Scale for Children SDSC) (300) ve PİKU (20) ile değerlendirilmiş ebeveynlerin % 75.6'sının uyku kalitesi kötü (5 ve üzerinde) olarak değerlendirilmiş; AD'li hastaların ebeveynlerinde % 58.9 bulunmuştur. Ayrıca çocuk ve ebeveyn uyku kalite skorları yüksek korelasyon göstermiştir ($p<0.001$, $r=0.34$) (301). Ülkemizde Sarı ve ark tarafından 2020 yılında 6 ay-6 yaş arası AD tanılı 50 hastanın annelerinin uyku PUKİ kalitesi sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Ayrıca annenin ve 2-4 yaş arası kardeşlerin yaşam kalitesi değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre daha düşük kalitede olduğu gösterilmiştir ($p=0.001$). Annelerin PUKİ puanlarına bakıldığında alışılmış uyku etkinliği ve uykuya yardımcı ilaç kullanımı dışında tüm parametrelerde (Öznel uyku kalitesi, Uyku latansı, Uyku süresi, Uyku bozukluğu, Gündüz işlev bozukluğu) her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (302). Çalışmamızda hastaların ebeveynlerinin uyku kalitesi % 71.7'i kötü uyku kalitesi olarak değerlendirilirken Ebeveyn uykusu skoru PUKİ Bebek uykusu, Ebeveyn algısı ve Total Skor ile

korelasyon göstermiştir. Ayrıca AD hastalık şiddeti ile yeterli anlamlılık düzeyinde korelasyon göstermediği düşünülse de ($p=0.052$, $r=0.067$); anlamlılık eğilimi (sınırdan anlamlılık) olarak adlandırılan “ $p=0.1-0.05$ ” aralığında değer bularak ebeveyn uyku kalitesi ile anlamlılık düzeyine yakın düzeyde korelasyon gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalar AD’de alerjen duyarlılığı % 30-50 iken; alerjen duyarlılığının AD şiddetinde belirgin rol oynadığını düşündürmektedir (198, 207, 209). Çalışmamızda benzer şekilde besin alerjen duyarlılığı % 38; hastalık şiddetine göre eşlik eden besin alerjen duyarlılığı sıklığı hafif-orta-ağır hastalıkta sırasıyla % 29- % 32- % 76 bulunmuştur. Ayrıca hastalar atopi durumuna göre değerlendirildiğinde Bebek uyku ve Total skor atopisi olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Bu sonuç AD tanılı hastalar ve aileleri farklı düzeylerde uyku bozukluğu ile karşı karşıya iken, atopi varlığı bu durumu daha da kötüleştirebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların çoğunluğu hastalık nedeniyle hissettiği sıkıntıyı dile getiremezler. Bu yüzden en çok validasyon çalışması yapılmış test olması, kullanımının pratik olması, bireysel hasta görüşü içermemesi nedeniyle hastalık şiddeti değerlendirirken Objektif SCORAD ölçeğini kullandık (185, 187). Çalışmamızda literatüre uyumlu olarak İnfant uykusunun hastalık şiddeti ile korelasyon gösterildi. Ayrıca VAS’da hastalık şiddeti ile korele idi. Örneğin Ramiraz ve ark. yaptığı 2-16 yaş arası AD’li hastaların değerlendirildiği çalışmada şiddetli aktif hastalığı (aOR, 1.68; % 95 GA, 1.42 - 1.98) ve komorbid (astımı veya alerjik rinit) hastalıkları (aOR, 1.79; % 95 GA, 1.54 - 2.09) olan çocuklarda uyku kalitesi anlamlı olarak daha kötü bulunmakla birlikte; hafif (OR, 1.40; % 95 GA, 1.27 - 1.54) veya aktif olmayan (OR, 1.41; % 95 GA, 1.28 - 1.55) hastalıkta dahi uyku kalitesinin bozulma olasılığı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (278).

Sonuç olarak Atopik dermatit, başta bebeklik dönemi olmak üzere çocukluk boyunca bozulmuş uyku kalitesi ile ilişkilidir. Klinisyenler özellikle komorbid alerjik durumlar, ciddi hastalık olanlarda olmak üzere AD’li tüm çocukların uyku kalitesini göz önünde bulundurmalı ve tedavi planlamasında uyku kalitesini iyileştirmeye yönelik müdahalelere de yer vermelidir. Ek olarak tek başına uykuya değil, hastalık hasta ve ailede fiziksel, psikolojik, psikososyal olumsuz sonuçlar doğurmaktadır.

Atopik dermatitli hastalar ve aile bireylerinde uyku kalitesinin bozulduğu sonucuna varılmakla birlikte, özellikle hasta çocukların uyku kalitesini iyileştirecek müdahalelerin tespit edilebilmesi için daha geniş katımlı ve çok merkezli destekleyici çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Atopik dermatit tanılı hastaların % 66.3'sı erkek cinsiyetti.
2. Atopik dermatit tanılı hastaların % 79.3'ü 0-1 yaş arasındaydı. Bu verilere göre AD 0-1 yaş aralığında daha sık görülmektedir.
3. Atopik dermatit tanılı hastaların ilk semptom yaşı ortanca 2 aydı (1-4).
4. Atopik dermatit tanılı hastaların semptomların en sık başlangıç bölgesi % 73.9 hastada görülen baş idi.
5. Atopik dermatit tanılı hastaların fizik muayene sırasında tutulan bölgeler sıklık sırasına göre baş (% 80.4), ekstremiteler (% 66.3), gövde (% 52.2), boyun (% 25), el ayak (% 16.3), meme başı (% 3.3) idi.
6. Atopik dermatit tanılı hastaların birinci derece akrabalarında en sık alerjik hastalık % 19.6 hasta yakınında görülen alerjik rinitti.
7. Atopik dermatit tanılı hastaların besin alerjenleri ile yapılmış deri prick testi % 38 hastada pozitif idi. Hastaların % 19.6'da çoklu besin alerjen duyarlılığı, % 18.5'inde tekli besin alerjen duyarlılığı mevcut idi. En sık besin alerjen duyarlılığı % 34.8 yumurta akı (% 34.8) idi. Diğer besin alerjen duyarlılığı sıklık sıralarına göre yumurta sarısı (% 28.3), süt (% 16.3), susam (% 10.9), buğday (% 5.4), ceviz (% 3.3), fındık (% 3.3), mercimek (% 2.2) idi.
8. Atopik dermatit tanılı hastaların Objektif SCORAD skoruna göre % 29.32'ü hafif şiddetli, % 56.5'i orta şiddetli, % 14.1'i ağır şiddetli idi.
9. Atopik dermatit tanılı hastaların hastalık şiddetine göre eşlik eden besin alerjen duyarlılığı sıklığı hafif-orta-ağır hastalıkta sırasıyla % 29-% 32-% 76 bulundu.
10. Atopik dermatit tanılı hastaların BISQ-R skorları değerlendirildiğinde Bebek uyku skoru ($p<0.001$), Ebeveyn algı skoru ($p=0.001$), Total skor ($p<0.001$) kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü. (Kısa bebek uyku anketi-revize edilmiş için puan ne kadar düşükse uyku kalitesi o kadar düşük olarak değerlendirilmektedir.)
11. Atopik dermatit tanılı hastaların ebeveynlerinin % 71.7'si Total PUKİ skoru kötü uyku kalitesine sahipti. (Pittsburg uyku kalite indeksi için puan ne kadar yüksekse uyku kalitesi o kadar düşük olarak değerlendirilmektedir.)

12. Atopik dermatit tanılı hastalar atopi durumuna göre değerlendirildiğinde BISQ-R Bebek uyku skoru ($p=0.008$) ve Total skor ($p=0.004$) atopisi olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu.
13. Atopik dermatit tanılı hastalar atopi durumuna göre ebeveyn uyku kaliteleri değerlendirildiğinde Öznel uyku kalitesi ($p=0.216$), Uyku gecikmesi ($p=0.763$), Uyku süresi ($p=0.097$), Uyku bozukluğu ($p=0.883$), Gündüz işlev bozukluğunda ($p=0.406$) atopisi olan ve olmayan hastalar kıyaslandığında anlamlı fark yoktu. Alışılmış uyku etkinliği ($p=0.038$) atopisi olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek; aynı zamanda PUKİ Total skor da ($p=0.054$) atopisi olan hastalarda daha yüksekti.
14. Atopik dermatit tanılı hastalar atopi durumuna göre uyku bozukluğunun şiddeti ebeveynler tarafından değerlendirildiğinde VAS skorunda ($p=0.105$) atopisi olan ve olmayan hastalar kıyaslandığında anlamlı fark yoktu.
15. Atopik dermatit tanılı hastaların Objektif SCORAD skoru ve BISQ-R Bebek uyku skoru arasında negatif yönde düşük düzeyde anlamlı korelasyon ($r=-0.205$; $p=0.004$); VAS skoru ile pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon ($r=0.514$; $p=0.004$) izlenmiştir.
16. Atopik dermatit tanılı hastaların BISQ-R Bebek uyku skoru ile ebeveyn PUKİ skoru arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ($r=-0.426$; $p=0.000$); BISQ-R Ebeveyn algı skoru ile PUKİ skoru arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ($r=0.352$; $p=0.001$); BISQ-R Total skor ile PUKİ skoru arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ($r=0.388$; $p=0.000$) korelasyon gösterilmiştir. Ayrıca Ebeveyn davranışı ve PUKİ Skoru arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.
17. Atopik dermatit tanılı 0-3 yaş arası hastaların ve bakım veren birincil kişi olan annelerinin uyku kalitesinin değerlendirildiği çalışmamızda AD'nin hastanın ve annenin uyku kalitesi üzerine olumsuz etkilediği, hastalık şiddeti ile hasta uyku kalitesinin; anne uyku kalitesi ile bebek uyku kalitesinin korelasyon gösterdiği gösterilmiştir.
18. Atopik dermatit tanılı hastaların ebeveynleri tarafından uyku kaliteleri kötü olarak değerlendirilirken (düşük BISQ-R Ebeveyn algısı, yüksek VAS skoru); ebeveyn davranışında kontrol grubuna göre fark tespit edilmemiştir. Davranışsal

uyku müdahaleleri bebeğin uyku kalitesini arttırmaya yönelik negatif bebek uyku çağrışımlarını azaltmak, bağımsız uyku başlangıcını ve devamını teşvik etmek için çeşitli stratejileri içerir. Kronik hastalığı olan, atopik dermatiti olan çocukların uyku kalitelerinin olumsuz yönde etkilendiği göz önünde bulunurduğunda BSI'ya yönelik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Ek olarak çalışmada BISQ-R Ebeveyn davranış skoru AD'li hastalarda ortanca 66,49 (52,86-78,94); sağlıklı kontrollerde ortanca 64,37 (55,46-76,48) puan olarak orta düzeyin üzerindedir. Sonuç olarak aileler daha önce BSI uygulanamama nedenlerine bağlı olabilmekle birlikte; iyi düzeyde puanlar almışlardır. Hastaların uyku kalitesini iyileştirecek müdahalelerin tespit edilebilmesi için daha geniş katılımlı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Atopik dermatitli çocukların annelerine eğitim verilerek uyku kalitesinde iyileşme izlenebilir. Ancak hastaların tedavi ile dramatik iyileşiyor olması, bu yaş dönemi için hızlı gelişim göstermeleri böyle bir çalışmanın yapılmasında dikkat edilmesi gereken unsurlardır.

- 19.** Atopik dermatit tanılı hastalar ve aileleri farklı düzeylerde uyku bozukluğu ile karşı karşıya iken, atopi varlığı bu durumu daha da kötüleştirebilir.
- 20.** Atopik dermatitin etkin kontrolü için hastalığın tekrarlayan doğası; tetikleyici ve şiddeti arttıran faktörlerden kaçınılması; besin alerjisine varsa ve uygun diyet eliminasyonu önerildiyse, hasta yaşına göre (özellikle 2 yaş altı çocuklarda ek gıdaya geçiş dahil olmak üzere) oluşabilecek malnütrisyonu göz önünde bulundurarak alınan besinlerin çeşitlendirilmesi, ek olarak takviye edici gıda ve vitaminlerin hastaya uygun bireyselleştirilmiş şekilde planlanarak hastaya başlanması; cilt bakım tekniklerinin özellikle nemlendirme ve banyo önerileri; ilaçların kullanım dozu, sıklığı, şekilleri ve yan etkileri hakkında hastalar ve aile üyeleri eğitilmelidir. Hasta ve aile üyeleri oluşturulacak tedavi planı ile bilgilendirilirken hastalarda oluşan uyku bozuklukları göz önüne alınarak tedavi basamaklarına uyku iyileştirici öneriler eklenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Atopic dermatitis. *Katkı pediatri*. 2012;34:123-39.
2. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109-22.
3. Katayama I, Aihara M, Ohya Y, Saeki H, Shimojo N, Shoji S, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. *Allergol Int*. 2017;66(2):230-47.
4. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338-51.
5. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*. 2015;66 Suppl 1:8-16.
6. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):99-106; quiz 7-9, 17.
7. de Bruin Weller MS, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Evaluation of the child with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(3):352-62.
8. Muraro A, Lemanske RF, Jr., Hellings PW, Akdis CA, Bieber T, Casale TB, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1347-58.
9. Hanifin JM. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1980;92:44-7.
10. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4s):S58-s64.
11. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23-31.
12. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol*. 2007;157(4):645-8.
13. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol*. 2001;10(1):11-8.
14. Berth-Jones J. Six area, six sign atopic dermatitis (SASSAD) severity score: a simple system for monitoring disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1996;135 Suppl 48:25-30.

15. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol*. 2004;140(12):1513-9.
16. Harmancı K, Uysal P, Arga M. Atopik dermatit Tanı ve Tedavisine Yaklaşım Ulusal Rehber 2018. *Asthma Allergy Immunology 2018*. 2018;16:1-95.
17. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract*. 2006;60(8):984-92.
18. Chamlin SL, Chren MM. Quality-of-life outcomes and measurement in childhood atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30(3):281-8.
19. Carroll CL, Balkrishnan R, Feldman SR, Fleischer AB, Jr., Manuel JC. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society. *Pediatr Dermatol*. 2005;22(3):192-9.
20. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213.
21. Mindell JA, Gould RA, Tikotzy L, Leichman ES, Walters RM. Norm-referenced scoring system for the Brief Infant Sleep Questionnaire - Revised (BISQ-R). *Sleep Med*. 2019;63:106-14.
22. Kliegman R. M. SGJW, Blum N. J., Shah S. S., Tasker R. C., Wilson K. M. *Nelson Textbook Of Pediatrics*. 21th ed: Elsevier; 2020.
23. Hill DA, Spergel JM. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):131-7.
24. Barnetson RS, Rogers M. Childhood atopic eczema. *Bmj*. 2002;324(7350):1376-9.
25. Laughter D, Istvan JA, Tofte SJ, Hanifin JM. The prevalence of atopic dermatitis in Oregon schoolchildren. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(4):649-55.
26. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1251-8.e23.
27. Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(4):947-54.e15.
28. Silverberg JI, Simpson EL. Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(5):476-86.
29. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, 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(5):925-31.
30. Perkin MR, Strachan DP, Williams HC, Kennedy CT, Golding J. Natural history of atopic dermatitis and its relationship to serum total immunoglobulin

- E in a population-based birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(3):221-9.
31. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(1):35-9.
 32. Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016;12:52.
 33. Dold S, Wjst M, von Mutius E, Reitmeir P, Stiepel E. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Child.* 1992;67(8):1018-22.
 34. Martin MJ, Estravís M, García-Sánchez A, Dávila I, Isidoro-García M, Sanz C. Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis: An Updated Systematic Review. *Genes (Basel).* 2020;11(4).
 35. Liang Y, Chang C, Lu Q. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis-Filaggrin and Other Polymorphisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(3):315-28.
 36. Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):350-8.e1.
 37. Egawa G, Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergol Int.* 2018;67(1):3-11.
 38. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1473-507.
 39. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) 2022 [updated 18/11/2022. Available from: <https://www.omim.org>.
 40. Esenboğa S, Şekerel BE, Tezcan İ. Primary Immundeficiencies Associated with Atopic dermatit. *Asthma Allergy Immunology.* 2019;17:70-7.
 41. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1315-27.
 42. Jurakić Tončić R, Marinović B. What is new and hot in genetics of human atopic dermatitis: shifting paradigms in the landscape of allergic skin diseases. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2014;22(4):313-5.
 43. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(1):15-26.
 44. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(8):1892-908.
 45. Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *J Clin Cell Immunol.* 2011;2(3).

46. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):1.
47. Elias PM. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol*. 2005;125(2):183-200.
48. Del Rosso JQ, Levin J. The clinical relevance of maintaining the functional integrity of the stratum corneum in both healthy and disease-affected skin. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011;4(9):22-42.
49. Le Lamer M, Pellerin L, Reynier M, Cau L, Pendaries V, Leprince C, et al. Defects of corneocyte structural proteins and epidermal barrier in atopic dermatitis. *Biol Chem*. 2015;396(11):1163-79.
50. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):280-91.
51. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WH. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci*. 2009;122(Pt 9):1285-94.
52. Matsui T, Miyamoto K, Kubo A, Kawasaki H, Ebihara T, Hata K, et al. SASPase regulates stratum corneum hydration through profilaggrin-to-filaggrin processing. *EMBO Mol Med*. 2011;3(6):320-33.
53. Leyvraz C, Charles RP, Rubera I, Guitard M, Rotman S, Breiden B, et al. The epidermal barrier function is dependent on the serine protease CAP1/Prss8. *J Cell Biol*. 2005;170(3):487-96.
54. Marenholz I, Nickel R, Rüschemdorf F, Schulz F, Esparza-Gordillo J, Kerscher T, et al. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(4):866-71.
55. Mischke D, Korge BP, Marenholz I, Volz A, Ziegler A. 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(5):989-92.
56. Oyoshi MK, He R, Kumar L, Yoon J, Geha RS. Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis. *Adv Immunol*. 2009;102:135-226.
57. Nouwen AEM, Karadavut D, Pasmans S, Elbert NJ, Bos LDN, Nijsten TEC, et al. Natural moisturizing factor as a clinical marker in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020;75(1):188-90.
58. Brown SJ, Relton CL, Liao H, Zhao Y, Sandilands A, Wilson IJ, et al. Filaggrin null mutations and childhood atopic eczema: a population-based case-control study. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(4):940-46.e3.
59. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A, et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):214-9.

60. Leitch CS, Natafji E, Yu C, Abdul-Ghaffar S, Madarasingha N, Venables ZC, et al. Filaggrin-null mutations are associated with increased maturation markers on Langerhans cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):482-90.e7.
61. Engebretsen KA, Kezic S, Jakasa I, Hedengran A, Linneberg A, Skov L, et al. Effect of atopic skin stressors on natural moisturizing factors and cytokines in healthy adult epidermis. *Br J Dermatol.* 2018;179(3):679-88.
62. Katagiri C, Sato J, Nomura J, Denda M. Changes in environmental humidity affect the water-holding property of the stratum corneum and its free amino acid content, and the expression of filaggrin in the epidermis of hairless mice. *J Dermatol Sci.* 2003;31(1):29-35.
63. Bernerd F, Asselineau D. Successive alteration and recovery of epidermal differentiation and morphogenesis after specific UVB-damages in skin reconstructed in vitro. *Dev Biol.* 1997;183(2):123-38.
64. Thyssen JP, Carlsen BC, Bisgaard H, Giwercman C, Johansen JD, Linneberg A, et al. Individuals who are homozygous for the 2282del4 and R501X filaggrin null mutations do not always develop dermatitis and complete long-term remission is possible. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(3):386-9.
65. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(3 Suppl 2):R7-r12.
66. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(1):150-5.
67. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, 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(4):441-6.
68. Sasaki T, Furusyo N, Shiohama A, Takeuchi S, Nakahara T, Uchi H, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are not a predisposing factor for atopic dermatitis in an Ishigaki Island under subtropical climate. *J Dermatol Sci.* 2014;76(1):10-5.
69. Hoste E, Kemperman P, Devos M, Denecker G, Kezic S, Yau N, et al. Caspase-14 is required for filaggrin degradation to natural moisturizing factors in the skin. *J Invest Dermatol.* 2011;131(11):2233-41.
70. Gibbs NK, Tye J, Norval M. Recent advances in urocanic acid photochemistry, photobiology and photoimmunology. *Photochem Photobiol Sci.* 2008;7(6):655-67.
71. Levin J, Friedlander SF, Del Rosso JQ. Atopic dermatitis and the stratum corneum: part 1: the role of filaggrin in the stratum corneum barrier and atopic skin. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6(10):16-22.
72. Rawlings AV, Harding CR. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther.* 2004;17 Suppl 1:43-8.

73. Halkjaer LB, Loland L, Buchvald FF, Agner T, Skov L, Strand M, et al. Development of atopic dermatitis during the first 3 years of life: the Copenhagen prospective study on asthma in childhood cohort study in high-risk children. *Arch Dermatol*. 2006;142(5):561-6.
74. McAleer MA, Jakasa I, Raj N, O'Donnell CPF, Lane ME, Rawlings AV, et al. Early-life regional and temporal variation in filaggrin-derived natural moisturizing factor, filaggrin-processing enzyme activity, corneocyte phenotypes and plasmin activity: implications for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):431-41.
75. Pellerin L, Henry J, Hsu CY, Balica S, Jean-Decoster C, Méchin MC, et al. Defects of filaggrin-like proteins in both lesional and nonlesional atopic skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1094-102.
76. Candi E, Schmidt R, Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6(4):328-40.
77. Kim BE, Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol*. 2008;126(3):332-7.
78. Elias PM, Wakefield JS. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):781-91.e1.
79. Sator PG, Schmidt JB, Hönigsmann H. Comparison of epidermal hydration and skin surface lipids in healthy individuals and in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(3):352-8.
80. Jungersted JM, Scheer H, Mempel M, Baurecht H, Cifuentes L, Høgh JK, et al. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy*. 2010;65(7):911-8.
81. Saunders SP, Goh CS, Brown SJ, Palmer CN, Porter RM, Cole C, et al. Tmem79/Matt is the matted mouse gene and is a predisposing gene for atopic dermatitis in human subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1121-9.
82. Samuelov L, Sarig O, Harmon RM, Rapaport D, Ishida-Yamamoto A, Isakov O, et al. Desmoglein 1 deficiency results in severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting. *Nat Genet*. 2013;45(10):1244-8.
83. Gordon H, Yap P, Hsiao KC, Watson M, Purvis D. A novel pathogenic variant in the corneodesmosin gene causing generalized inflammatory peeling skin syndrome with marked eosinophilia and trichorrhexis invaginata. *Pediatr Dermatol*. 2022;39(2):268-72.
84. Caubet C, Jonca N, Brattsand M, Guerrin M, Bernard D, Schmidt R, et al. Degradation of corneodesmosome proteins by two serine proteases of the kallikrein family, SCTE/KLK5/hK5 and SCCE/KLK7/hK7. *J Invest Dermatol*. 2004;122(5):1235-44.
85. Brattsand M, Stefansson K, Lundh C, Haasum Y, Egelrud T. A proteolytic cascade of kallikreins in the stratum corneum. *J Invest Dermatol*. 2005;124(1):198-203.

86. Deraison C, Bonnart C, Lopez F, Besson C, Robinson R, Jayakumar A, et al. LEKTI fragments specifically inhibit KLK5, KLK7, and KLK14 and control desquamation through a pH-dependent interaction. *Mol Biol Cell*. 2007;18(9):3607-19.
87. Jang H, Matsuda A, Jung K, Karasawa K, Matsuda K, Oida K, et al. Skin pH Is the Master Switch of Kallikrein 5-Mediated Skin Barrier Destruction in a Murine Atopic Dermatitis Model. *J Invest Dermatol*. 2016;136(1):127-35.
88. Yang T, Liang D, Koch PJ, Hohl D, Kheradmand F, Overbeek PA. Epidermal detachment, desmosomal dissociation, and destabilization of corneodesmosin in *Spink5*^{-/-} mice. *Genes Dev*. 2004;18(19):2354-8.
89. Hansson L, Bäckman A, Ny A, Edlund M, Ekholm E, Ekstrand Hammarström B, et al. Epidermal overexpression of stratum corneum chymotryptic enzyme in mice: a model for chronic itchy dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2002;118(3):444-9.
90. Komatsu N, Saijoh K, Kuk C, Liu AC, Khan S, Shirasaki F, et al. Human tissue kallikrein expression in the stratum corneum and serum of atopic dermatitis patients. *Exp Dermatol*. 2007;16(6):513-9.
91. Morizane S, Yamasaki K, Kajita A, Ikeda K, Zhan M, Aoyama Y, et al. TH2 cytokines increase kallikrein 7 expression and function in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):259-61.e1.
92. Yamasaki K, Schaubert J, Coda A, Lin H, Dorschner RA, Schechter NM, et al. Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. *Faseb j*. 2006;20(12):2068-80.
93. Schlüter H, Moll I, Wolburg H, Franke WW. The different structures containing tight junction proteins in epidermal and other stratified epithelial cells, including squamous cell metaplasia. *Eur J Cell Biol*. 2007;86(11-12):645-55.
94. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):773-86.e1-7.
95. Van Itallie CM, Anderson JM. Claudins and epithelial paracellular transport. *Annu Rev Physiol*. 2006;68:403-29.
96. Furuse M, Hata M, Furuse K, Yoshida Y, Haratake A, Sugitani Y, et al. Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: a lesson from claudin-1-deficient mice. *J Cell Biol*. 2002;156(6):1099-111.
97. Schaubert J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):261-6.
98. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2002;347(15):1151-60.
99. Nomura I, Goleva E, Howell MD, Hamid QA, Ong PY, Hall CF, et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol*. 2003;171(6):3262-9.

100. Howell MD, Boguniewicz M, Pastore S, Novak N, Bieber T, Girolomoni G, et al. Mechanism of HBD-3 deficiency in atopic dermatitis. *Clin Immunol.* 2006;121(3):332-8.
101. Suwanchote S, Waitayangkoon P, Chancheewa B, Inthanachai T, Niwetbowornchai N, Edwards SW, et al. Role of antimicrobial peptides in atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2022;61(5):532-40.
102. Gläser R, Meyer-Hoffert U, Harder J, Cordes J, Wittersheim M, Kobliakova J, et al. The antimicrobial protein psoriasin (S100A7) is upregulated in atopic dermatitis and after experimental skin barrier disruption. *J Invest Dermatol.* 2009;129(3):641-9.
103. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(6):1344-54.
104. Mashiko S, Mehta H, Bissonnette R, Sarfati M. Increased frequencies of basophils, type 2 innate lymphoid cells and Th2 cells in skin of patients with atopic dermatitis but not psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2017;88(2):167-74.
105. Akdis CA, Arkwright PD, Brügggen MC, Busse W, Gadina M, Guttman-Yassky E, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy.* 2020;75(7):1582-605.
106. Honda T, Kabashima K. Reconciling innate and acquired immunity in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(4):1136-7.
107. Friend SL, Hosier S, Nelson A, Foxworthe D, Williams DE, Farr A. A thymic stromal cell line supports in vitro development of surface IgM+ B cells and produces a novel growth factor affecting B and T lineage cells. *Exp Hematol.* 1994;22(3):321-8.
108. Levin SD, Koelling RM, Friend SL, Isaksen DE, Ziegler SF, Perlmutter RM, et al. Thymic stromal lymphopoietin: a cytokine that promotes the development of IgM+ B cells in vitro and signals via a novel mechanism. *J Immunol.* 1999;162(2):677-83.
109. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol.* 2002;3(7):673-80.
110. Watanabe N, Hanabuchi S, Marloie-Provost MA, Antonenko S, Liu YJ, Soumelis V. Human TSLP promotes CD40 ligand-induced IL-12 production by myeloid dendritic cells but maintains their Th2 priming potential. *Blood.* 2005;105(12):4749-51.
111. Lee KH, Cho KA, Kim JY, Kim JY, Baek JH, Woo SY, et al. Filaggrin knockdown and Toll-like receptor 3 (TLR3) stimulation enhanced the production of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) from epidermal layers. *Exp Dermatol.* 2011;20(2):149-51.
112. Le TA, Takai T, Vu AT, Kinoshita H, Chen X, Ikeda S, et al. Flagellin induces the expression of thymic stromal lymphopoietin in human keratinocytes via toll-like receptor 5. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;155(1):31-7.

113. Vu AT, Baba T, Chen X, Le TA, Kinoshita H, Xie Y, et al. Staphylococcus aureus membrane and diacylated lipopeptide induce thymic stromal lymphopoietin in keratinocytes through the Toll-like receptor 2-Toll-like receptor 6 pathway. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(5):985-93, 93.e1-3.
114. Kinoshita H, Takai T, Le TA, Kamijo S, Wang XL, Ushio H, et al. Cytokine milieu modulates release of thymic stromal lymphopoietin from human keratinocytes stimulated with double-stranded RNA. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(1):179-86.
115. Kezic S, Kammeyer A, Calkoen F, Fluhr JW, Bos JD. Natural moisturizing factor components in the stratum corneum as biomarkers of filaggrin genotype: evaluation of minimally invasive methods. *Br J Dermatol.* 2009;161(5):1098-104.
116. Briot A, Deraison C, Lacroix M, Bonnart C, Robin A, Besson C, et al. Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J Exp Med.* 2009;206(5):1135-47.
117. Corrigan CJ, Jayaratnam A, Wang Y, Liu Y, de Waal Malefyt R, Meng Q, et al. Early production of thymic stromal lymphopoietin precedes infiltration of dendritic cells expressing its receptor in allergen-induced late phase cutaneous responses in atopic subjects. *Allergy.* 2009;64(7):1014-22.
118. Oyoshi MK, Larson RP, Ziegler SF, Geha RS. Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a T(H)2 response by inducing cutaneous thymic stromal lymphopoietin expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(5):976-84, 84.e1-5.
119. Fernandez MI, Heuzé ML, Martinez-Cingolani C, Volpe E, Donnadieu MH, Piel M, et al. The human cytokine TSLP triggers a cell-autonomous dendritic cell migration in confined environments. *Blood.* 2011;118(14):3862-9.
120. Ebner S, Nguyen VA, Forstner M, Wang YH, Wolfram D, Liu YJ, et al. Thymic stromal lymphopoietin converts human epidermal Langerhans cells into antigen-presenting cells that induce proallergic T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(4):982-90.
121. Ito T, Wang YH, Duramad O, Hori T, Delespesse GJ, Watanabe N, et al. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J Exp Med.* 2005;202(9):1213-23.
122. Seshasayee D, Lee WP, Zhou M, Shu J, Suto E, Zhang J, et al. In vivo blockade of OX40 ligand inhibits thymic stromal lymphopoietin driven atopic inflammation. *J Clin Invest.* 2007;117(12):3868-78.
123. Noti M, Kim BS, Siracusa MC, Rak GD, Kubo M, Moghaddam AE, et al. Exposure to food allergens through inflamed skin promotes intestinal food allergy through the thymic stromal lymphopoietin-basophil axis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1390-9, 9.e1-6.

124. Kim BS, Siracusa MC, Saenz SA, Noti M, Monticelli LA, Sonnenberg GF, et al. TSLP elicits IL-33-independent innate lymphoid cell responses to promote skin inflammation. *Sci Transl Med*. 2013;5(170):170ra16.
125. He R, Oyoshi MK, Garibyan L, Kumar L, Ziegler SF, Geha RS. TSLP acts on infiltrating effector T cells to drive allergic skin inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(33):11875-80.
126. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005;23(5):479-90.
127. Imai Y, Yasuda K, Sakaguchi Y, Haneda T, Mizutani H, Yoshimoto T, et al. Skin-specific expression of IL-33 activates group 2 innate lymphoid cells and elicits atopic dermatitis-like inflammation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(34):13921-6.
128. Pan G, French D, Mao W, Maruoka M, Risser P, Lee J, et al. Forced expression of murine IL-17E induces growth retardation, jaundice, a Th2-biased response, and multiorgan inflammation in mice. *J Immunol*. 2001;167(11):6559-67.
129. Hvid M, Vestergaard C, Kemp K, Christensen GB, Deleuran B, Deleuran M. IL-25 in atopic dermatitis: a possible link between inflammation and skin barrier dysfunction? *J Invest Dermatol*. 2011;131(1):150-7.
130. Kim BS. Innate lymphoid cells in the skin. *J Invest Dermatol*. 2015;135(3):673-8.
131. Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, Kabashima K. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen*. 2017;37:14.
132. Pasha MA, Patel G, Hopp R, Yang Q. Role of innate lymphoid cells in allergic diseases. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(3):138-45.
133. Brügggen MC, Bauer WM, Reininger B, Clim E, Captarencu C, Steiner GE, et al. In Situ Mapping of Innate Lymphoid Cells in Human Skin: Evidence for Remarkable Differences between Normal and Inflamed Skin. *J Invest Dermatol*. 2016;136(12):2396-405.
134. Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, Xue L, Gutowska-Owsiak D, Wang X, et al. A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med*. 2013;210(13):2939-50.
135. Cosmi L, Liotta F, Maggi L, Annunziato F. Role of Type 2 Innate Lymphoid Cells in Allergic Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(10):66.
136. Onoue A, Kabashima K, Kobayashi M, Mori T, Tokura Y. Induction of eosinophil- and Th2-attracting epidermal chemokines and cutaneous late-phase reaction in tape-stripped skin. *Exp Dermatol*. 2009;18(12):1036-43.
137. Gros E, Novak N. Cutaneous dendritic cells in allergic inflammation. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(8):1161-75.

138. Kubo A, Nagao K, Yokouchi M, Sasaki H, Amagai M. External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers. *J Exp Med*. 2009;206(13):2937-46.
139. Nakajima S, Igyártó BZ, Honda T, Egawa G, Otsuka A, Hara-Chikuma M, et al. Langerhans cells are critical in epicutaneous sensitization with protein antigen via thymic stromal lymphopoietin receptor signaling. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):1048-55.e6.
140. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, Baron S, du Toit G, Till S, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1071-8.
141. de Benedictis FM, Franceschini F, Hill D, Naspitz C, Simons FE, Wahn U, et al. The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries. *Allergy*. 2009;64(2):295-303.
142. Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):110-7.
143. Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Gittler J, Shemer A, Cardinale I, de Guzman Strong C, et al. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):361-70.
144. Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):769-79.
145. Otsuka A, Nomura T, Rerknimitr P, Seidel JA, Honda T, Kabashima K. The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Rev*. 2017;278(1):246-62.
146. Purwar R, Werfel T, Wittmann M. IL-13-stimulated human keratinocytes preferentially attract CD4+CCR4+ T cells: possible role in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2006;126(5):1043-51.
147. Guo L, Huang Y, Chen X, Hu-Li J, Urban JF, Jr., Paul WE. Innate immunological function of TH2 cells in vivo. *Nat Immunol*. 2015;16(10):1051-9.
148. Mu Z, Zhao Y, Liu X, Chang C, Zhang J. Molecular biology of atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;47(2):193-218.
149. Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Kell C, Ranade K, et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):135-41.
150. Simpson EL, Akinlade B, Ardeleanu M. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1090-1.
151. Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, Khattri S, Pavel AB, Malik K, et al. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by

- conventional treatments: A randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(5):872-81.e6.
152. Mittermann I, Aichberger KJ, Bänder R, Mothes N, Renz H, Valenta R. Autoimmunity and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4(5):367-71.
 153. Novak N, Bieber T, Kraft S. Immunoglobulin E-bearing antigen-presenting cells in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004;4(4):263-9.
 154. Thepen T, Langeveld-Wildschut EG, Bihari IC, van Wichen DF, van Reijssen FC, Mudde GC, et al. Biphasic response against aeroallergen in atopic dermatitis showing a switch from an initial TH2 response to a TH1 response in situ: an immunocytochemical study. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97(3):828-37.
 155. Yamanaka KI, Mizutani H. The role of cytokines/chemokines in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Probl Dermatol.* 2011;41:80-92.
 156. Totté JE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SG. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016;175(4):687-95.
 157. Alexander H, Paller AS, Traidl-Hoffmann C, Beck LA, De Benedetto A, Dhar S, et al. The role of bacterial skin infections in atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group. *Br J Dermatol.* 2020;182(6):1331-42.
 158. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012;22(5):850-9.
 159. Meylan P, Lang C, Mermoud S, Johannsen A, Norrenberg S, Hohl D, et al. Skin Colonization by *Staphylococcus aureus* Precedes the Clinical Diagnosis of Atopic Dermatitis in Infancy. *J Invest Dermatol.* 2017;137(12):2497-504.
 160. Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO, Fallon PG, McLean WHI, Murray D, et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(1):166-72.
 161. Koh LF, Ong RY, Common JE. Skin microbiome of atopic dermatitis. *Allergol Int.* 2022;71(1):31-9.
 162. Wahlgren CF. Itch and atopic dermatitis: clinical and experimental studies. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1991;165:1-53.
 163. Mihara K, Kuratani K, Matsui T, Nakamura M, Yokota K. Vital role of the itch-scratch response in development of spontaneous dermatitis in NC/Nga mice. *Br J Dermatol.* 2004;151(2):335-45.
 164. Tominaga M, Takamori K. An update on peripheral mechanisms and treatments of itch. *Biol Pharm Bull.* 2013;36(8):1241-7.

165. Tominaga M, Takamori K. Peripheral itch sensitization in atopic dermatitis. *Allergol Int.* 2022;71(3):265-77.
166. Tominaga M, Takamori K. Itch and nerve fibers with special reference to atopic dermatitis: therapeutic implications. *J Dermatol.* 2014;41(3):205-12.
167. Tsutsumi M, Kitahata H, Fukuda M, Kumamoto J, Goto M, Denda S, et al. Numerical and comparative three-dimensional structural analysis of peripheral nerve fibres in epidermis of patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2016;174(1):191-4.
168. Sugiura H, Omoto M, Hirota Y, Danno K, Uehara M. Density and fine structure of peripheral nerves in various skin lesions of atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res.* 1997;289(3):125-31.
169. Urashima R, Mihara M. Cutaneous nerves in atopic dermatitis. A histological, immunohistochemical and electron microscopic study. *Virchows Arch.* 1998;432(4):363-70.
170. Murota H, Katayama I. Exacerbating factors of itch in atopic dermatitis. *Allergol Int.* 2017;66(1):8-13.
171. Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(3):263-92.
172. Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Miyachi Y, Handwerker H, Schmelz M. Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus: central sensitization for itch. *Neurology.* 2004;62(2):212-7.
173. Gotoh Y, Omori Y, Andoh T, Kuraishi Y. Tonic inhibition of allergic itch signaling by the descending noradrenergic system in mice. *J Pharmacol Sci.* 2011;115(3):417-20.
174. Gotoh Y, Andoh T, Kuraishi Y. Noradrenergic regulation of itch transmission in the spinal cord mediated by α -adrenoceptors. *Neuropharmacology.* 2011;61(4):825-31.
175. Lavery MJ, Stull C, Kinney MO, Yosipovitch G. Nocturnal Pruritus: The Battle for a Peaceful Night's Sleep. *Int J Mol Sci.* 2016;17(3):425.
176. Vakharia PP, Chopra R, Silverberg JI. Systematic Review of Diagnostic Criteria Used in Atopic Dermatitis Randomized Controlled Trials. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(1):15-22.
177. Rudzki E, Samochocki Z, Rebandel P, Saciuk E, Gałeczki W, Raczka A, et al. Frequency and significance of the major and minor features of Hanifin and Rajka among patients with atopic dermatitis. *Dermatology.* 1994;189(1):41-6.
178. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1994;131(3):383-96.

179. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(6):1088-95.
180. Gu H, Chen XS, Chen K, Yan Y, Jing H, Chen XQ, et al. Evaluation of diagnostic criteria for atopic dermatitis: validity of the criteria of Williams et al. in a hospital-based setting. *Br J Dermatol.* 2001;145(3):428-33.
181. Samochocki Z, Dejewski J. A comparison of criteria for diagnosis of atopic dermatitis in children. *World J Pediatr.* 2012;8(4):355-8.
182. Böhme M, Svensson A, Kull I, Wahlgren CF. Hanifin's and Rajka's minor criteria for atopic dermatitis: which do 2-year-olds exhibit? *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(5 Pt 1):785-92.
183. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taïeb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1997;195(1):10-9.
184. Yang YB, Lynde CW, Fleming P. Common Atopic Dermatitis Rating Scales: A Practical Approach and Brief Review [Formula: see text]. *J Cutan Med Surg.* 2020;24(4):399-404.
185. Schmitt J, Langan S, Williams HC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1389-98.
186. Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, Simpson E, Furue M, Deckert S, et al. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):800-7.
187. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1316-21.
188. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, Langley RG, Cherill R, Marshall K, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(4):495-504.
189. Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, Nankervis H, Williams HC, Simpson EL. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(2):288-94.
190. Hachisuka J, Takeuchi S, Kido M, Fukiwake N, Furue M. Severity of disease, rather than xerosis, correlates with pruritus in patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2009;48(4):374-8.
191. Silverberg JI, Lei D, Yousaf M, Janmohamed SR, Vakharia PP, Chopra R, et al. What are the best endpoints for Eczema Area and Severity Index and

- Scoring Atopic Dermatitis in clinical practice? A prospective observational study. *Br J Dermatol.* 2021;184(5):888-95.
192. Schäfer T, Heinrich J, Wjst M, Adam H, Ring J, Wichmann HE. Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(6):1280-4.
 193. Özkars MY. Atopik dermatitte biyo belirteç olarak eozinofil ve IgE. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni.* 2018;40.
 194. Hu Y, Liu S, Liu P, Mu Z, Zhang J. Clinical relevance of eosinophils, basophils, serum total IgE level, allergen-specific IgE, and clinical features in atopic dermatitis. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(6):e23214.
 195. Jahnz-Rozyk K, Targowski T, Paluchowska E, Owczarek W, Kucharczyk A. Serum thymus and activation-regulated chemokine, macrophage-derived chemokine and eotaxin as markers of severity of atopic dermatitis. *Allergy.* 2005;60(5):685-8.
 196. Zedan K, Rasheed Z, Farouk Y, Alzolibani AA, Bin Saif G, Ismail HA, et al. Immunoglobulin e, interleukin-18 and interleukin-12 in patients with atopic dermatitis: correlation with disease activity. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(4):Wc01-5.
 197. Dhar S, Malakar R, Chattopadhyay S, Dhar S, Banerjee R, Ghosh A. Correlation of the severity of atopic dermatitis with absolute eosinophil counts in peripheral blood and serum IgE levels. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005;71(4):246-9.
 198. Kahveci M, Koken G, Şahiner Ü M, Soyer Ö, Şekerel BE. Immunoglobulin E-Mediated Food Allergies Differ in East Mediterranean Children Aged 0-2 Years. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(5):365-74.
 199. Laske N, Niggemann B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(1):86-8.
 200. Celakovská J, Bukac J, Ettler K, Vaneckova J, Krcmova I, Ettlerova K, et al. Evaluation of Peripheral Blood Eosinophilia in Adolescent and Adult Patients Suffering from Atopic Dermatitis and the Relation to the Occurrence of Allergy to Aeroallergens. *Indian J Dermatol.* 2019;64(1):34-40.
 201. Salomon J, Baran E. The role of selected neuropeptides in pathogenesis of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(2):223-8.
 202. Wu KG, Li TH, Chen CJ, Cheng HI, Wang TY. Correlations of serum Interleukin-16, total IgE, eosinophil cationic protein and total eosinophil counts with disease activity in children with atopic dermatitis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011;24(1):15-23.
 203. Esenboğa S, Şekerel BE, Tezcan İ. Primary Immunodeficiencies Associated with Atopic dermatit. *Asthma Allergy Immunology.* 2019.
 204. Pichard DC, Freeman AF, Cowen EW. Primary immunodeficiency update: Part I. Syndromes associated with eczematous dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(3):355-64; quiz 65-6.

205. Navabi B, Upton JE. Primary immunodeficiencies associated with eosinophilia. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:27.
206. Kıyıkım A YE, Barış E, Nain E, Keleş S, Aktürk H, Bakır M, Özen A, Barış S, Karakoç Aydın E. . Serum IgE Düzeyi ve Eozinofil Sayısı ile Atopik Hastalıklar Hiper IgE Sendromu'ndan Ayırt Edilebilir mi? *Asthma Allergy Immunology*. 2017;15:73-81.
207. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rancé F, Turjanmaa K, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy*. 2007;62(7):723-8.
208. Nograles KE, Zaba LC, Shemer A, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Kikuchi T, et al. IL-22-producing "T22" T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6):1244-52.e2.
209. Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(1):161-8.
210. Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, Sever ML, Lawson K, Bahnson HT, et al. Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption. *N Engl J Med*. 2016;374(15):1435-43.
211. Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, et al. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med*. 2016;374(18):1733-43.
212. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):152-69.
213. Spergel JM, Boguniewicz M, Schneider L, Hanifin JM, Paller AS, Eichenfield LF. Food Allergy in Infants With Atopic Dermatitis: Limitations of Food-Specific IgE Measurements. *Pediatrics*. 2015;136(6):e1530-8.
214. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6 Suppl):S1-58.
215. Schneider L, Tilles S, Lio P, Boguniewicz M, Beck L, LeBovidge J, et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):295-9.e1-27.
216. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2717-44.

217. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergol Int.* 2020;69(3):356-69.
218. Caffarelli C, Dondi A, Povesi Dascola C, Ricci G. Skin prick test to foods in childhood atopic eczema: pros and cons. *Ital J Pediatr.* 2013;39:48.
219. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1016-25.e43.
220. Ertam İ, Su Ö, Alper S, Sarıcaoğlu H, Karadağ AS, Demirsoy EO, et al. Türkiye atopik dermatit tanı ve tedavi kılavuzu. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology.* 2018;52:6-23.
221. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(3):268-73.
222. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100(4):444-51.
223. Wang IJ, Lin YT, Yang YH, Chen CL, Tsai YH, Chiang BL, et al. Correlation between age and allergens in pediatric atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93(4):334-8.
224. Chokshi NY, Sicherer SH. Interpreting IgE sensitization tests in food allergy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(4):389-403.
225. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69(1):76-86.
226. Cocco R, Solé D. Patch test in the diagnosis of food allergy. *Allergologia et Immunopathologia.* 2009;37(4):205-7.
227. Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, Wollenberg A, Przybilla B, Wüthrich B, et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy.* 2004;59(12):1318-25.
228. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy.* 2006;61(12):1377-84.
229. Darsow U, Ring J. Airborne and dietary allergens in atopic eczema: a comprehensive review of diagnostic tests. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25(7):544-51.
230. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods--position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy.* 2004;59(7):690-7.

231. Burçin Beken VÇ, Pınar Gökmirza Özdemir, Necdet Süt, Mehtap Yazıcıoğlu. Food Sensitization and Food Allergy in Atopic Dermatitis. *Osmangazi Journal of Medicine*. 2018;41:405-12.
232. Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;74(1):26-33.
233. Fleischer DM, Bock SA, Spears GC, Wilson CG, Miyazawa NK, Gleason MC, et al. Oral food challenges in children with a diagnosis of food allergy. *J Pediatr*. 2011;158(4):578-83.e1.
234. Strachan DP, Wong HJ, Spector TD. Concordance and interrelationship of atopic diseases and markers of allergic sensitization among adult female twins. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(6):901-7.
235. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Arents BWM. Emollients and moisturizers for eczema: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1256-71.
236. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(11):1904-26.
237. Long CC, Finlay AY. The finger-tip unit--a new practical measure. *Clin Exp Dermatol*. 1991;16(6):444-7.
238. Kalavala M, Mills CM, Long CC, Finlay AY. The fingertip unit: A practical guide to topical therapy in children. *J Dermatolog Treat*. 2007;18(5):319-20.
239. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):818-23.
240. Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):824-30.e6.
241. Nelson AA, Miller AD, Fleischer AB, Balkrishnan R, Feldman SR. How much of a topical agent should be prescribed for children of different sizes? *J Dermatolog Treat*. 2006;17(4):224-8.
242. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, 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.
243. Wu PC, Huang IH, Liu CW, Huang YC. Topical calcineurin inhibitors and risk of lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(9):1265-9.
244. Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2011;164(2):415-28.

245. Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis--an emerging concept. *Allergy*. 2009;64(2):276-8.
246. Siegfried EC, Jaworski JC, Kaiser JD, Hebert AA. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatr*. 2016;16:75.
247. Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol*. 2014;170(3):501-13.
248. Luger TA, Hebert AA, Zaenglein AL, Silverberg JI, Tan H, Ports WC, et al. Subgroup Analysis of Crisaborole for Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis in Children Aged 2 to < 18 Years. *Paediatr Drugs*. 2022;24(2):175-83.
249. Nakashima C, Yanagihara S, Otsuka A. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Janus kinase inhibitors. *Allergol Int*. 2022;71(1):40-6.
250. Kleinman E, Laborada J, Metterle L, Eichenfield LF. What's New in Topicals for Atopic Dermatitis? *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(5):595-603.
251. Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, Thyssen JP, Spuls PI, Irvine AD, et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):768-75.
252. Davari DR, Nieman EL, McShane DB, Morrell DS. Current Perspectives on the Systemic Management of Atopic Dermatitis. *J Asthma Allergy*. 2021;14:595-607.
253. Phan K, Smith SD. Mycophenolate mofetil and atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(8):810-4.
254. Nguyen HL, Anderson KR, Tollefson MM. New and Emerging Therapies for Pediatric Atopic Dermatitis. *Paediatr Drugs*. 2019;21(4):239-60.
255. Agache I, Akdis CA, Akdis M, Brockow K, Chivato T, Del Giacco S, et al. EAACI Biologicals Guidelines-dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy*. 2021;76(4):988-1009.
256. Seger EW, Wechter T, Strowd L, Feldman SR. Relative efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):411-6.e4.
257. Spekhorst LS, Ariëns LFM, van der Schaft J, Bakker DS, Kamsteeg M, Oosting AJ, et al. Two-year drug survival of dupilumab in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients compared to cyclosporine A and methotrexate: Results from the BioDay registry. *Allergy*. 2020;75(9):2376-9.
258. Yepes-Nuñez JJ, Guyatt GH, Gómez-Escobar LG, Pérez-Herrera LC, Chu AWL, Ceccaci R, et al. Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *J Allergy Clin Immunol*. 2022.
259. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic

- eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657-82.
260. Warner JO. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(6):929-37.
 261. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(6 Suppl):S118-27.
 262. Chiricozzi A, Belloni Fortina A, Galli E, Girolomoni G, Neri I, Ricci G, et al. Current therapeutic paradigm in pediatric atopic dermatitis: Practical guidance from a national expert panel. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2019;47(2):194-206.
 263. Furue M, Yamamura K, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Fukui Y. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. *Allergy.* 2018;73(1):29-36.
 264. Kim G, Bae JH. Vitamin D and atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2016;32(9):913-20.
 265. Kim MJ, Kim SN, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Vitamin D Status and Efficacy of Vitamin D Supplementation in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2016;8(12).
 266. Bath-Hextall FJ, Jenkinson C, Humphreys R, Williams HC. Dietary supplements for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(2):Cd005205.
 267. Sadeh A. A brief screening questionnaire for infant sleep problems: validation and findings for an Internet sample. *Pediatrics.* 2004;113(6):e570-7.
 268. Boran P, Ay P, Akbarzade A, Küçük S, Ersu R. Genişletilmiş “Bebek Kısa Uyku Anketi”nin Türkçe'ye çevirisi ve bebeklerde uygulanması. *Marmara Medical Journal.* 2014;27:178-83.
 269. Mehmet Yücel AĞARGÜN HK, Ömer ANLAR. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin Geçerliliği ve Güvenirliği. *Turk Psikiyatri Dergisi.* 1997;7:107-15.
 270. M.H.J. Hayes DGP. experimental development of the graphic rating method. *Psychological Bulletin Journal.* 1921;18:98-9.
 271. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health.* 1990;13(4):227-36.
 272. Kliegman SG, Blum, Shah, Tasker , Wilson. *Nelson Textbook Of Pediatrics.* 2020;2:1170-242.
 273. Bender BG, Leung SB, Leung DY. Actigraphy assessment of sleep disturbance in patients with atopic dermatitis: an objective life quality measure. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(3):598-602.
 274. Bender BG, Ballard R, Canono B, Murphy JR, Leung DY. Disease severity, scratching, and sleep quality in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(3):415-20.

275. Jeon C, Yan D, Nakamura M, Sekhon S, Bhutani T, Berger T, et al. Frequency and Management of Sleep Disturbance in Adults with Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(3):349-64.
276. Chang YS, Chiang BL. Sleep disorders and atopic dermatitis: A 2-way street? *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(4):1033-40.
277. Fishbein AB, Mueller K, Kruse L, Boor P, Sheldon S, Zee P, et al. Sleep disturbance in children with moderate/severe atopic dermatitis: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):336-41.
278. Ramirez FD, Chen S, Langan SM, Prather AA, McCulloch CE, Kidd SA, et al. Association of Atopic Dermatitis With Sleep Quality in Children. *JAMA Pediatr*. 2019;173(5):e190025.
279. Urrutia-Pereira M, Solé D, Rosario NA, Neto HJC, Acosta V, Almendarez CF, et al. Sleep-related disorders in Latin-American children with atopic dermatitis: A case control study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(3):276-82.
280. Fishbein AB, Cheng BT, Tilley CC, Begolka WS, Carle AC, Forrest CB, et al. Sleep Disturbance in School-Aged Children with Atopic Dermatitis: Prevalence and Severity in a Cross-Sectional Sample. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(8):3120-9.e3.
281. Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, Pituch KJ. Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep Med*. 2000;1(1):21-32.
282. Kahn D, Iturriaga C, Bertran K, Fernandez I, Perez-Mateluna G, Borzutzky A, et al. Sleep quality in children with atopic dermatitis during flares and after treatment. *Sleep Sci*. 2020;13(2):172-5.
283. Gökçay G. BU. İlk Beş Yaşta Çocuk Sağlığı İzlemi. 2th ed: Nobel Tıp Kitabevleri; 2020.
284. Tezel B. AŞ. Bebek, Çocuk Ergen İzlem Protokolleri: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı; 2018.
285. Mindell JA, Kuhn B, Lewin DS, Meltzer LJ, Sadeh A. Behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children. *Sleep*. 2006;29(10):1263-76.
286. Meltzer LJ, Mindell JA. Systematic review and meta-analysis of behavioral interventions for pediatric insomnia. *J Pediatr Psychol*. 2014;39(8):932-48.
287. Loutzenhiser L. HJ, Beatch, J. Parental perceptions of the effectiveness of graduated extinction in reducing infant night-wakings. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*. 2014;32(3):282-91.
288. Honaker SM, Mindell JA, Slaven JE, Schwichtenberg AJ. Implementation of Infant Behavioral Sleep Intervention in a Diverse Sample of Mothers. *Behav Sleep Med*. 2021;19(4):547-61.

289. Maute M, Perren S. IGNORING CHILDREN'S BEDTIME CRYING: THE POWER OF WESTERN-ORIENTED BELIEFS. *Infant Ment Health J.* 2018;39(2):220-30.
290. Mindell JA, Sadeh A, Wiegand B, How TH, Goh DY. Cross-cultural differences in infant and toddler sleep. *Sleep Med.* 2010;11(3):274-80.
291. Gradisar M, Jackson K, Spurrier NJ, Gibson J, Whitham J, Williams AS, et al. Behavioral Interventions for Infant Sleep Problems: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics.* 2016;137(6).
292. Price AM, Wake M, Ukoumunne OC, Hiscock H. Five-year follow-up of harms and benefits of behavioral infant sleep intervention: randomized trial. *Pediatrics.* 2012;130(4):643-51.
293. Sadeh A, Flint-Ofir E, Tirosh T, Tikotzky L. Infant sleep and parental sleep-related cognitions. *J Fam Psychol.* 2007;21(1):74-87.
294. Sadeh A, Mindell JA, Luedtke K, Wiegand B. Sleep and sleep ecology in the first 3 years: a web-based study. *J Sleep Res.* 2009;18(1):60-73.
295. Sadeh A. MJ, & Rivera L. "My child has a sleep problem": A cross-cultural comparison of parental definitions. *Sleep Medicine.* 2011;12(5):478-85.
296. Moore K, David TJ, Murray CS, Child F, Arkwright PD. Effect of childhood eczema and asthma on parental sleep and well-being: a prospective comparative study. *Br J Dermatol.* 2006;154(3):514-8.
297. Owens JA, Spirito A, McGuinn M. The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for school-aged children. *Sleep.* 2000;23(8):1043-51.
298. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol.* 1995;132(6):942-9.
299. Kong TS, Han TY, Lee JH, Son SJ. Correlation between Severity of Atopic Dermatitis and Sleep Quality in Children and Adults. *Ann Dermatol.* 2016;28(3):321-6.
300. Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, Innocenzi M, Cortesi F, et al. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *J Sleep Res.* 1996;5(4):251-61.
301. Ridolo E, Caffarelli C, Olivieri E, Montagni M, Incorvaia C, Baiardini I, et al. Quality of sleep in allergic children and their parents. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(2):180-4.
302. Sarı S. GSD, Türkeli A. Atopik dermatit tanılı çocukların aile bireylerinde yaşam ve uyku kalitesinin değerlendirilmesi. *Pamukkale Tıp Dergisi.* 2022;15:475-83.

8. EK-1

Atopik Dermatit Tanılı Hastaları Değerlendirme Formu

0-3 YAŞ ATOPIK DERMATİTLİ ÇOCUK HASTALARDA VE EBEVEYNLERİNDE UYKU KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	
<p>Değerli katılımcı,</p> <p>Aşağıda belirtilen anket formundaki bilgiler Prof. Dr. Ümit Murat ŞAHİNER, Prof Dr Bülent Enis ŞEKEREL, Prof Dr Özge UYSAL SOYER ve Dr. Kadriye TOL tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada kullanılacaktır. Anket, atopik dermatit hastalığı olan çocuklarda gerçekleştirilecektir. Anketi çocuğun sağlık sorunları ile birincil ilgilenen kişinin doldurması gerekmektedir. Anketin doldurma süresi yaklaşık 20-30 dk'dır. Araştırmanın amacı atopik dermatit tanılı çocuklarda uyku kalitesinin değerlendirilmesidir. Evladınız ile ilgili vereceğiniz bilgiler sadece tüm hastaların genel değerlendirilmesinde kullanılacak ve kişisel bilgiler kimseyle paylaşılmayacaktır. Bu nedenle tüm soruları bütün içtenliğinizle yanıtlamanız büyük önem taşımaktadır. Gösterdiğiniz ilgi ve özene şimdiden teşekkür ederiz.</p> <p>Anket formunun 1. ve 2. bölümü hasta ile birincil ilgilenen kişi tarafından Bölüm hasta ile birincil ilgilenen kişi tarafından doldurulacaktır. 3. ve 4. Bölüm sizi muayene eden doktor tarafından doldurulacaktır.</p>	
Hasta Kodu:	
Tarih:	

ATOPIK DERMATİT DEĞERLENDİRME FORMU

1.BÖLÜM

Yaş (ay):	Cinsiyet:
Anne eğitim düzeyi:	İlkokul Ortaokul/Lise Üniversite/Yüksekokul Lisansüstü (Yüksek lisans, Doktora) Bilinmeyen

Doğumda anne yaşı:	Doğum kilosu (gram):
Doğum haftası:	Doğum şekli:
İlk AD semptom yaşı (ay):	
Döküntülerin ilk başlangıç yeri	BAŞ () BOYUN () EKSTREMİTELER() GÖVDE ()
Hastada eşlik eden alerjik hastalık	Astım () Alerjik rinit () Besin alerjisi () Atopik dermatit. () Ev tozu alerjisi () Ürtiker-anjioödem () Venom alerjisi () İlaç alerjisi () Anaflaksi () BPIAP öyküsü () FPIES öyküsü ()
Ailede atopi/alerjik hastalık öyküsü	Astım () Alerjik rinit () Besin alerjisi () Atopik dermatit. () Ev tozu alerjisi () Ürtiker-anjioödem () Venom alerjisi () İlaç alerjisi () Anaflaksi () BPIAP öyküsü () FPIES öyküsü ()
Evde yün kullanımı var mı?:	
Evde evcil hayvan var mı?:	
Evde sigara içen var mı?:	
Anne ya da bebek alerjen besine uygun diyet yapıyor mu?:	
Aldığı tedaviler (nemlendirme, topikal steroid, sistemik steroid vs) :	
Nemlendirme sıklığı (Haftada kaç kez):	
Banyo sıklığı (Haftada kaç kez):	

2.BÖLÜM

2.1. Kısa Bebek Uyku Anketi – Revize (BISQ-R)

Çocuğunuz ile ilgili son iki haftayı değerlendirerek aşağıdaki soruları yanıtlayınız.

1. Çocuğunuzla akrabalık düzeyiniz nedir?

- Anne
- Büyükanne /Büyükbaba
- Baba
- Diğer

2. Öğrenim durumunuz nedir? (en son bitirdiğiniz okul)

- İlkokul
- Lise, ortaokul mezunu

- Üniversite, Yüksek okul
- Lisans üstü (Yüksek lisans, Doktora)
- Yanıtlamamayı tercih ederim
- 3. Çocuğunuz kaç yaşında (ay olarak)? _____ ay
- 4. Çocuğunuz prematüre miydi (37. gebelik haftasından önce mi doğdu)?
 Evet Hayır Bilmiyorum
- 5. Çocuğunuzun cinsiyeti?
 Erkek. Kız
- 6. Şu anda hangi ülkede/bölgede ikamet ediyorsunuz? Ülke/bölge/il _____
- 7. Haftada kaç gece yatma vakti ve/veya gece boyunca çocuğunuzla ilgileniyorsunuz?
 0 1 2 3 4 5 6 7 gece

Aşağıdaki soruları lütfen çocuğunuzun son iki haftadaki uyku durumunu düşünerek cevaplayınız.

1.Çocuğunuzun yatma vakti rutinine genellikle saat kaçta başlarsınız (çocuğunuzun yatırmak için hazırlamaya başlamak)?

Örnek: 19:45 şu şekilde yazılmalı __19:45__

_____:_____ de çocuğumu yatmak için hazırlamaya başlarım

2. Aşağıdakilerden hangisi genellikle çocuğunuz için çoğu gece yatmadan önceki bir saat içinde yaparsınız? (Uygun olan hepsini işaretleyin)

- | | |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Banyo yapmak | <input type="checkbox"/> Oynamak |
| <input type="checkbox"/> Masaj yapmak | <input type="checkbox"/> Sarılmak |
| <input type="checkbox"/> Kitap okumak/okutmak | <input type="checkbox"/> Dua etmek |
| <input type="checkbox"/> Sallamak | <input type="checkbox"/> Şarkı söylemek |
| <input type="checkbox"/> Televizyon izlemek | <input type="checkbox"/> Müzik dinlemek |
| <input type="checkbox"/> Akşam yemeği yemek veya bir şeyler atıştırmak | <input type="checkbox"/> Akıllı telefon, tablet veya diğer elektronik cihazları kullanmak veya izlemek |
| <input type="checkbox"/> Biberon içmek ya da emmek | <input type="checkbox"/> Diğer..... |
| <input type="checkbox"/> Etrafta Koşmak (Egzersiz yapmak) | |
| <input type="checkbox"/> Dişlerini fırçalamak | |

3. Olağan bir haftada, çocuğunuz ne sıklıkla gece aynı yatma alışkanlıklarına sahip olur?

0 1 2 3 4 5 6 7 gece

4. Yatma zamanı alışkanlıklarının bir parçası olarak, çocuğunuzun emzirir ya da anne sütü içirir misiniz?

Evet Hayır

5. Çocuğunuzun yatma zamanı genellikle hangi odada uykuya dalar?

- Kendi odasında Kardeşin odasında
 Ebeveyn odasında Evin başka bir odası
6. Çocuğunuz yatma zamanında genellikle nerede uykuya dalar?
 Beşik Bebek koltuğu/Ana kucağı
 Kendi yatağı Salıncak/bebek arabası/puset
 Ebeveyn yatağı Ebeveyn/yetişkin kucağında
 Anne yanı yatağı (ebeveynlerin yatağına birleşik) Diğer.....

7. Çocuğunuz genellikle yatma zamanı nasıl uykuya dalar?

- Kucakta tutulurken veya sallanırken
 Odada bir yetişkin varken, kendi başına uykuya dalar (sallanmadan tutulmadan)
 Kendi başına (odada bir yetişkin olmadan)

8. Çocuğunuz yatma zamanı genellikle emzirirken, biberonla beslerken ya da kuptan süt içerken uykuya dalıyor mu?

- Evet Hayır

9. Çocuğunuz genellikle yatma zamanı emzikle mi uyur?

- Evet Hayır

10. Çocuğunuz yatma zamanı uykuya dalarken genellikle odada açık elektronik cihazlar (televizyon, cep telefonu veya tablet) olur mu?

- Evet Hayır

11. Çocuğunuzun yatma zamanı yatağı kim yatırıyor?

- Sadece anne Genellikle baba
 Genellikle anne Sadece baba
 İki ebeveyn eşit Genellikle başka biri

12. Çocuğunuzun gece genellikle saat kaçta yatırırınız (ışıkların söndüğü vakit)?

Örneğin: 20:30 şu şekilde yazılmalı _20:30_

Çocuğumu _____ : _____ saatinde yatırırım

13. Olağan bir haftada, çocuğunuz ne sıklıkla aynı uyku saatinde yatar (15 dakika artı/eksi)?

- 0 1 2 3 4 5 6 7 gece

14. Genellikle çocuğunuzun yatırmanız ne kadar zordur?

- Çok kolay Biraz kolay Ne kolay ne zor Biraz zor. Çok zor

15. Genellikle çocuğunuzun uykuya dalması ne kadar sürer?

Örnek: Çocuğunuzun 18:30'da yatırmanız ve çocuğunuz 20:00'de uyursa, çocuğunuzun uykuya dalması 1 saat 30 dakika sürdü demektir.

_____ saat _____ dakika

16. Çocuğunuz gecenin çoğunu hangi odada geçiriyor?

- Kendi odasında Ebeveyn odasında
 Kardeşinin odası Evin bir başka odası

17. Çocuğunuz gecenin çoğunda nerede uyuyor?

- Beşik Anne yanı yatağı(ebeveyn yatağına bileşik)
 Kendi yatağı Salıncak/puset/bebek arabası
 Ebeveyn yatağı Diğer.....
 Bebek koltuğu/Ana kucağı

18. Çocuğunuz çoğu zaman hangi pozisyonda uyuyor?

- Yüz üstü Yan Sırt üstü

19. Çocuğunuz gece boyunca genellikle kaç kere uyanır? Gecede _____ kez

20. Çocuğunuz gece uyandığında genellikle ne yaparsınız? (Uygun olanları işaretleyin.)

- Çocuğumu alır ve uyuyana kadar tutar/sallarım
 Çocuğumu alır ve çocuk halen uyanıkken onu sırt üstü geri koyarım.
 Çocuğumun sırtını sıvazlar ya da hafifçe pırpışlarım fakat kucağa almam ya da beşikten/yataktan çıkarmam.
 Odasında/yatağında çocuğumun yanına uzanırım.
 Uykuya dönmesi için çocuğu biberonla veya kup ile beslerim.
 Uykuya dönmesi için çocuğu emziririm.
 Çocuğuma emzik veririm.
 Bezini değiştiririm.
 Çocuğumu sözel olarak rahatlatır ama kucağa almam ya da beşiğinden/ yatağından çıkarmam.
 Kendi yatağıma getiririm.
 Çocuğumun ağlamasına ve kendi kendine uykuya dalmasına müsaade ederim.
 Uykuya dalacak mı diye görmek için çocuğuma birkaç dakika veririm.
 Çocuğumla oynarım, televizyon seyredirim veya akıllı telefon/tablet veririm/gösteririm.
 Çocuğuma şarkı söylerim.
 Bu şıkların hiçbiri.

21. Çocuğunuz gece uyandığında kim ilgilenir?

- Sadece anne Genellikle baba
 Genellikle anne Sadece baba
 Anne baba eşit Genellikle bir başkası

22. Çocuğunuz GECE boyunca toplam ne kadar süre uyanık kalır (çocuğunuz yatağına yatması ile sabah uyanması arasında)?

Örnek: Çocuğunuz 2 kez uyanırsa ve her seferinde yaklaşık 15 dakika uyanık kalırsa, çocuğunuzun uyanık geçirdiği toplam süre 30 dakikadır. Bu durumda, "0 saat, 30 dakika" yazınız. _____ saat _____ dakika

23. Çocuğunuzun gece boyunca uyanmadan uykuda geçirdiği en uzun süre ne kadardır?
_____ saat _____ dakika

24. Çocuğunuz uyku sırasında horluyor mu?

- Hiçbir zaman (veya yalnızca hastalandığında veya soğuk algınlığı olduğunda)
- Tektük
- Haftada 3 defadan az
- Haftada 3 kez veya daha fazla

25. Çocuğunuz sabah saat kaçta uyanıyor?

Çocuğum _____:_____ de uyanıyor

26. Çocuğunuz GECE boyunca toplam ne kadar süreyi uyuyarak geçiriyor? (çocuğunuz yatağa yatması ile sabah uyanması arasında)

Örnek: Çocuğunuz 3 saat uyur, uyanır, 5 saat 30 dakika daha uyursa, çocuğunuz toplam 8 saat 30 dakika uyumuş demektir.

_____ saat _____ dakika

27. Çocuğunuz sabahları genellikle nerede uyanır?

- Beşik
- Kendi yatağı
- Ebeveyn yatağı
- Anne yanı yatağı (ebeveyn yatağına bileşik)
- Bebek koltuğu/ana kucağı
- Salıncak/puset/bebek arabası
- Diğer

28. Çocuğunuz genellikle geceleri ne kadar iyi uyuyor?

- Çok iyi.
- İyi.
- Oldukça iyi
- Kötü.
- Çok kötü

29. Çocuğunuzun sabah uyanışındaki ruh halini nasıl değerlendirirsiniz?

- Çok mutlu
- Mutlu
- Ne mutlu ne mutsuz (Nötr)
- Biraz huysuz (mızımız)
- Çok huysuz

30. Tipik bir günde, çocuğunuz kaç kez gündüz uykusu uyur? (sabah uyanmasıyla gece yatması arasında)

_____ kez gündüz uykusu

31. Çocuğunuz GÜNDÜZ boyunca toplam ne kadar zamanını uyuyarak geçiriyor? (sabah uyanmasıyla gece yatması arasında)

Örnek: Çocuğunuz her seferinde 2 kez ve 1er saat gündüz uykusu uyuduysa, çocuğunuzun gün içinde toplam 2 saati uyuyarak geçirdi demektir.

_____ saat _____ dakika

32. Çocuğunuzun uykusunu bir sorun olarak değerlendiriyor muunuz

- Hiç sorun değil
- Çok küçük bir sorun
- Küçük bir sorun
- Orta düzeyde bir sorun
- Ciddi bir sorun

33. Çocuğunuzun uykusunu yönetme konusunda kendinize ne kadar güveniyorsunuz?

- Çok güveniyorum
- Biraz güveniyorum
- Ne güveniyorum ne güvenmiyorum
- Güvenmiyorum
- Hiç güvenmiyorum

Kaynak: Mindell JA, Gould RA, Tikotzky L, Leichman ES, & Walters RM. (2019).

Normative scoring system for the Brief Infant Sleep Questionnaire – Revised (BISQ-R).

Sleep Medicine, 63, 106 – 114.

<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.12.012>.

2.2. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Kendiniz (hastaya birincil bakım veren kişi) ile ilgili aşağıdaki soruları yanıtlayınız.

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun. Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

1. Son 1 ay içerisinde geceleri genellikle ne zaman yattınız?.....
2. Son 1 ay içerisinde geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman aldı?.....
dakika
3. Son 1 ay içerisinde sabahları genellikle ne zaman kalktınız?
4. Son 1 ay içerisinde geceleri kaç saat uyudunuz?.....saat
5. Son 1 ay içerisinde aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

HAFTADA	HİÇ	1'DEN AZ	1-2 KEZ	3 KEZ VE DAHA FAZLASI
UYKU SIRASINDA VEYA BAŞLANGICINDA				
30 dakika içinde uykuya dalamadınız.				
Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız.				
Tuvalete gittiniz.				
Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz.				
Öksürdüğünüz, gürültülü şekilde horladığınız.				
Aşırı derecede üşüdünüz.				
Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz.				
Kötü rüyalar gördünüz.				
Ağrı duydunuz.				
Diğer nedenler.....				

6. Son 1 ay içerisinde uyumanıza yardımcı olması için ne sıklıkta uyku ilacı aldınız?

Hiç Haftada 1 den az Haftada 1-2 kez Haftada 3'ten çok

7. Son 1 ay içerisinde araba sürerken, yemek yerken veya sosyal aktivite esnasında sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

Hiç Haftada 1 den az Haftada 1-2 kez Haftada 3'ten çok

8. Son 1 ay içerisinde bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

Hiç problem oluşturmadı.
 Yalnızca çok az bir problem oluşturdu.
 Bir dereceye kadar problem oluşturdu.
 Çok büyük bir problem oluşturdu.

9. Son 1 ay içerisinde uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz?

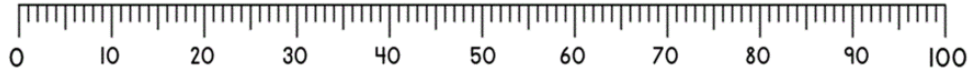
Çok iyi Oldukça iyi Oldukça kötü Çok kötü

Kaynak: Buysse, D.J., Reynolds 3rd, C.F., Monk, T.H., et al. (1989) The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research. *Psychiatry Research*, 28, 193-213.

[https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)

2.3. Çocuğunuzun uyku sorunu varsa ne derecede olduğunu 0 ile 100 arasında bir puan ile değerlendiriniz.

Görsel Analog Skala (Vizuel Analog Skala, VAS)



En İYİ

En KÖTÜ

3. BÖLÜM

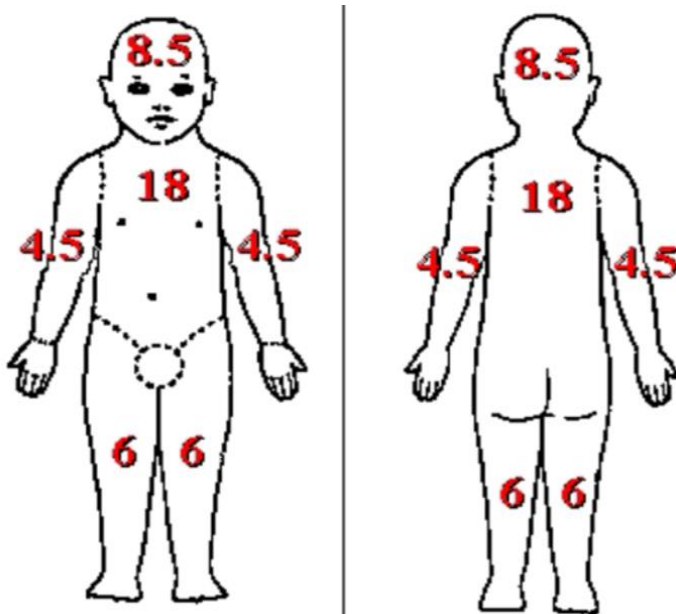
Laboratuvar Testleri

Deri Prick Testi	
Mutlak eozinofil sayısı (/mm ³)	
Eozinofil yüzde değeri (%)	
Total serum IgE (IU/L)	
Absolu nötrofil sayısı (/mm ³)	

4. BÖLÜM

Objektif SCORAD İndeksi

A. Lütfen ilgili alanı belirtin.....



B. Yoğunluk belirtiniz.

Eritem/kızarıklık.....
Ödem/papül/şişlik.....
Kabuklanma/sulandı/kurut.....
Ekskoriasyon/kaşıntı izi.....
Likenifikasyon.....
Kuruluk/kserozis.....

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- Orta
- 3- Şiddetli

Objective SCORAD Skor= $A/5+7B/2$ (Max: 83)

Objective SCORAD Skor:

Hafif <15

Orta 15-40

Ağır >4

