



**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Okul Çağının Ötesindeki Çocuklarda Atopik Dermatit, Prognoz
Ve Persistan Hastalık İçin Risk Faktörleri**

Dr. Numan Fırat Ekici

Uzmanlık Tezi

Ankara – 2025

SORUMLU ARAŞTIRMACI

Prof. Dr. Ümit Murat Şahiner

İÇİNDEKİLER

Özet	i
Abstract	ii

1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Tarihsel Gelişim	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.2.1. Türkiye’de Prevalans	3
2.2.2. Yaşa Göre Dağılım	3
2.2.3. Sosyoekonomik Faktörler	3
2.2.4. Coğrafi Dağılım	3
2.2.5. Zamana Bağlı Değişim	3
2.3. Etyopatogenez	4
2.3.1. Epidermal Bariyer Bozukluğu	4
2.3.2. İmmünolojik Disregülasyon	4
2.3.3. Mikrobiyal Disbiyozis	4
2.4. Risk Faktörleri	5
2.4.1. Genetik Faktörler	5
2.4.2. Hastalığın Başlangıç Özellikleri	5
2.4.3. Atopik Komorbiditeler	5
2.4.4. Çevresel ve Epigenetik Faktörler	6
2.4.5. Doğum ve Beslenme Öyküsü	6
2.4.6. Hastalığın Şiddeti	6
2.4.7. Diğer Olası Faktörler	6
2.5. Klinik Özellikler	7
2.5.1. Klinik Alt Tipler	7
2.5.2. Klinik Seyir	7
2.6. Tanı	8
2.6.1. Hanifin ve Rajka Tanı Kriterleri	8
2.6.2. Amerikan Dermatoloji Akademisi (AAD) 2014 Tanı Kriterleri	9
2.6.3. Ayırıcı Tanı	9
2.7. Tedavi	9
2.7.1. Temel Bakım: Emoliyanlar ve Hijyen Önlemleri	10
2.7.2. Topikal Antiinflamatuvar Tedavi	10
2.7.3. Sistemik Tedavi	10
2.7.4. Enfeksiyonların Yönetimi	11
2.7.5. Fototerapi	11
2.7.6. Psikososyal Destek ve Eğitim	11
3. Materyal ve Metod	12
3.1. Çalışma Tasarımı ve Yeri, Evren, Örneklem	12
3.2. Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri	12

3.3. Tanı Kriterleri	12
3.4. Veri Toplama Yöntemi ve Araçları	13
3.5. Değişken Tanımları.....	13
3.5.1. ISAC Temelli Parametre Açıklamaları	13
3.5.2. Objektif SCORAD	14
3.5.3. Aeroalerjen ve Besin Duyarlılığı	14
3.6. İstatistiksel Analiz	15
4. Bulgular	16
4.1. Çalışma Popülasyonunun Karakteristikleri.....	16
4.2. Üç Yaşında AD Semptom Durumuna Göre Karşılaştırma.....	17
4.3. Beş Yaşında AD Semptom Durumuna Göre Karşılaştırma.....	19
4.4. Üç yaşında AD Semptom Durumuna Göre Regresyon Analizi.....	21
4.5. Beş yaşında AD Semptom Durumuna Göre Regresyon Analizi.....	22
4.6. Kaplan-Meier Sağkalım Analizleri.....	23
4.7. Objektif Scorad Grafikleri.....	28
4.8. Pay Grafikleri.....	29
5. Tartışma	33
6. Sonuç ve Öneriler.....	38
7. Kaynakça.....	39

ÖZET

Giriş ve Amaç: Atopik dermatit (AD), çocukluk çağında sık görülen, kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır ve seyri bireyler arasında değişkenlik gösterir. Bu çalışmada, erken çocukluk döneminde AD tanısı alan hastalarda hastalığın okul çağına kadar devam etme durumu incelenmiş ve persistans ile ilişkili klinik, demografik ve çevresel risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Retrospektif kesitsel tasarımıdaki bu çalışmaya, 01.01.2020–31.12.2023 tarihleri arasında başvuran, semptomları yaşamın ilk 12 ayında başlayan toplam 496 hasta dahil edilmiştir. Tanı Hanifin–Rajka kriterlerine göre konulmuştur. Demografik, klinik, laboratuvar ve çevresel veriler hasta kayıtlarından elde edilmiştir. Üç ve beş yaşında semptom persistansı karşılaştırmaları yapılmış, ilişkili faktörler lojistik regresyon ile değerlendirilmiş ve semptom süresi Kaplan–Meier analizi ile incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların çoğunda semptomlar zamanla gerilerken, üç yaşta %20,7 ve beş yaşta %8,1 oranında persistans saptanmıştır. Kaplan–Meier analizinde medyan son semptom yaşı 16 ay bulunmuştur. Astım semptomları, alerjik rinit, yüksek hastalık şiddeti (objektif SCORAD), parental atopi ve erken yaşamda sigara maruziyeti semptom süresinde anlamlı uzama ile ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli analizde, ilk semptom yaşı, parental atopi, astım semptomları ve objektif SCORAD değeri her iki zaman noktası için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Cinsiyet, doğum şekli, prematürite, anne sütü alma süresi, total IgE düzeyi ve eozinofil sayısı ile persistans arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Erken çocukluk döneminde başlayan AD çoğunlukla kendini sınırlayan bir seyir izlese de, belirli bir hasta grubunda hastalık persiste edebilmektedir. Hastalık şiddeti, parental atopi ve eşlik eden atopik hastalıklar, persistans açısından önemli belirleyicilerdir. Erken dönemde riskli hastaların tanımlanması, bireyselleştirilmiş izlem ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Atopik dermatit, persistans, çocukluk çağı, risk faktörleri, SCORAD, astım, alerjik rinit

ABSTRACT

Background and Aim: Atopic dermatitis (AD) is a common chronic inflammatory skin disease of childhood with a heterogeneous clinical course. This study aimed to evaluate the persistence of AD beyond early childhood and to identify clinical, demographic, and environmental risk factors associated with disease persistence in patients with symptom onset within the first year of life.

Materials and Methods: This retrospective cross-sectional study included 496 pediatric patients diagnosed with AD between January 1, 2020 and December 31, 2023, whose symptoms began within the first 12 months of life. Diagnosis was based on the Hanifin–Rajka criteria. Demographic, clinical, laboratory, and environmental data were obtained from medical records. Comparisons were made according to AD persistence at ages 3 and 5 years. Logistic regression analyses were performed to identify independent risk factors, and Kaplan–Meier survival analysis was used to evaluate symptom duration.

Results: While most patients showed spontaneous remission over time, AD persisted in 20.7% of patients at age 3 and in 8.1% at age 5. The median age at last symptom was 16 months. Kaplan–Meier analysis demonstrated significantly longer symptom duration in patients with asthma symptoms, allergic rhinitis, higher disease severity (objective SCORAD), parental atopy, and early-life exposure to tobacco smoke. In multivariate analysis, age at symptom onset, parental atopy, asthma symptoms, and objective SCORAD were identified as independent predictors of persistence at both time points. No significant associations were found between persistence and sex, mode of delivery, prematurity, breastfeeding duration, total IgE levels, or eosinophil counts.

Conclusion: Although early-onset AD is generally self-limiting, a clinically relevant subgroup of patients exhibits persistent disease. Disease severity, parental atopy, and concomitant atopic conditions are key determinants of persistence. Early identification of high-risk patients may facilitate individualized management and long-term follow-up strategies.

Keywords: Atopic dermatitis, persistence, childhood, risk factors, SCORAD, asthma, allergic rhinitis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atopik dermatit (AD), genellikle çocukluk döneminde başlayan, kronik seyirli, inflamatuvar bir deri hastalığıdır[1]. Deride kuruluk, kaşıntı ve tekrarlayan ekzematöz lezyonlarla karakterize olan bu hastalık, hem bireysel hem de toplumsal açıdan önemli bir yük oluşturmaktadır[2]. AD'nin prevalansı gelişmiş ülkelerde %15-20 civarında bildirilmekte olup, son yıllarda hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde artış eğilimi göstermektedir[3].

Hastalığın seyri bireyler arasında büyük farklılıklar gösterir. Bazı hastalarda ergenlik dönemine kadar belirgin bir düzelme izlenirken, bazı bireylerde hastalık erişkin döneme kadar persiste edebilir[4]. Özellikle erken yaşta başlayan, ailesinde atopi öyküsü bulunan olgularda hastalığın kalıcı olma ihtimali daha yüksek bulunmuştur[4]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda toplam IgE yüksekliği, cilt bulgularının erken başlaması ve eşlik eden alerjik hastalıklar gibi faktörlerin persistan AD gelişimiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir[5].

2023 yılında yayınlanan geniş örneklemli kohort çalışmaları ve sistematik derlemeler, AD'nin doğal seyrinde erken başlangıç yaşının ve neonatal döneme ait bazı özelliklerin prognoz açısından belirleyici olduğunu ortaya koymuştur[1,3]. Bununla birlikte, Türkiye'deki pediatrik popülasyonda uzun dönemli veriler sınırlıdır. Bu nedenle, erken çocukluk döneminde AD tanısı almış bireylerde hastalığın persiste etme durumunu öngörebilecek klinik parametrelerin tanımlanması önem arz etmektedir.

Bu araştırmanın temel amacı, erken çocukluk döneminde atopik dermatit tanısı almış bireylerde hastalığın okul çağı sonrasındaki kalıcılığını incelemek ve persistan hastalık gelişimini etkileyen olası klinik, genetik, demografik ve çevresel risk faktörlerini ortaya koyarak ve erken dönemde saptanabilecek risk faktörleriyle uzun dönem izlem verilerini ilişkilendirerek literatüre ve klinik uygulamadaki tanı, yönetim süreçlerine katkı sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihsel Gelişim

Atopik dermatit (AD), modern tıpta iyi tanımlanmış kronik inflamatuvar bir deri hastalığı olmasına rağmen, tarihsel olarak tanısal sınırları uzun süre belirsiz kalmıştır. 19. yüzyılda “eczema” terimi altında sınıflandırılan pek çok deri hastalığı arasında yer almış ve klinik görünümünün diğer dermatozlarla örtüşmesi nedeniyle ayırıcı tanısı zor olmuştur[6].

“Atopik dermatit” terimi ilk kez 1933 yılında Wise ve Sulzberger tarafından kullanılmış ve bu tanım, atopik bireylerde görülen spesifik dermatolojik tabloyu ifade etmek için literatüre kazandırılmıştır[7].

1980’li yıllarda Hanifin ve Rajka tarafından geliştirilen tanı kriterleri, AD’nin klinik olarak tanımlanmasında önemli bir dönüm noktası olmuş ve halen birçok merkezde kullanılmaktadır[8]. Bu dönemde, hastalığın yalnızca ciltle sınırlı bir durum olmadığı, genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle şekillenen sistemik bir hastalık olduğu fikri giderek benimsenmiştir[9].

1990’lı yıllarda AD’nin patogeneze dair bilgiler hızla artmış; Th2 baskın bağışıklık yanıtı, serum IgE yüksekliği ve eozinofili gibi immünolojik özellikler ortaya konmuştur[10]. Aynı zamanda, epidermal bariyer disfonksiyonu ve transepidermal su kaybı kavramları önem kazanmış; bu sayede, cilt bariyer bütünlüğünün hastalığın gelişimindeki rolü daha iyi anlaşılmıştır.

2006 yılında yapılan çalışmalarda, filaggrin (FLG) geninde fonksiyon kaybına yol açan mutasyonların AD ile güçlü şekilde ilişkili olduğu gösterilmiş; bu buluş, genetik yatkınlığın yalnızca bağışıklık sistemi değil, epidermal bariyer bütünlüğü üzerinden de etkili olduğunu ortaya koymuştur[11].

Günümüzde AD, farklı fenotip ve endotiplere sahip heterojen bir hastalık olarak kabul edilmekte, erken başlangıçlı ve persistan tiplerin farklı klinik davranışları nedeniyle hastalığın bireyselleştirilmiş bir yaklaşımla ele alınması önerilmektedir[12].

2.2. Epidemiyoloji

Atopik dermatit (AD), dünya genelinde çocukluk çağıının en sık görülen kronik inflamatuvar deri hastalıklarından biridir[13]. Gelişmiş ülkelerde çocuklar arasında prevalansı %15–30, erişkinler arasında ise %2–10 arasında bildirilmektedir[14]. AD genellikle erken

çocukluk döneminde başlamakta olup olguların %60'ında yaşamın ilk yılında, %90'ında ise ilk beş yıl içinde ortaya çıkmaktadır[15].

2.2.1. Türkiye’de Prevalans

Türkiye’de yapılan epidemiyolojik çalışmalar, AD prevalansının bölgelere göre farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Şehir merkezlerinde (örneğin İstanbul, Ankara gibi) yapılan çalışmalarda prevalans %10–15’e kadar çıkarken, kırsal bölgelerde bu oran %5–8 arasında bildirilmiştir[16]. Türkiye Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği verilerine göre, 0–6 yaş grubunda AD’ye rastlanma oranı ortalama %10 civarındadır[17].

2.2.2. Yaşa Göre Dağılım

AD, özellikle yaşamın ilk yıllarında daha sık görülür. 0–2 yaş arası çocuklarda prevalans %15’e kadar ulaşabilir. Yaş ilerledikçe hastalık görülme sıklığı azalmakta, ancak bazı bireylerde ergenlik ve erişkinlik dönemine kadar devam edebilmektedir[18].

2.2.3. Sosyoekonomik Faktörler

Sosyoekonomik durumun AD gelişimi üzerindeki etkisi çelişkili veriler sunmaktadır. Düşük sosyoekonomik düzeye sahip ailelerde kötü hijyen koşulları, stres faktörleri ve sağlık hizmetlerine kısıtlı erişim nedeniyle AD riskinde artış olabilir[19]. Öte yandan, hijyen hipotezi doğrultusunda aşırı steril ortamlarda büyüyen çocukların mikrobiyal maruziyetinin az olması, immün sistemin tolerans geliştirmekte yetersiz kalmasına neden olarak atopik hastalıkların gelişimine zemin hazırlayabilir[20].

2.2.4. Coğrafi Dağılım

Küresel düzeyde AD prevalansının en yüksek olduğu bölgeler Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya olarak bildirilmektedir. İsveç, Norveç ve Almanya gibi ülkelerde çocuklarda AD prevalansı %20'lere kadar ulaşmaktadır. Afrika ve Güneydoğu Asya’da bu oranlar daha düşük olmakla birlikte, kentleşme ve sanayileşme arttıkça AD sıklığında da artış gözlenmektedir[21].

2.2.5. Zamana Bağlı Değişim

Son 20–30 yılda AD prevalansında küresel çapta belirgin bir artış kaydedilmiştir. Örneğin, İngiltere’de 1990’larda %12 civarında olan prevalansın günümüzde %20’ye yaklaştığı bildirilmektedir[22]. Benzer artış trendi Japonya, Güney Kore, Kanada ve ABD gibi

ülkelerde de gözlemlenmiştir. Bu artış, çevresel maruziyetler, yaşam tarzı değişiklikleri, batı tipi beslenme ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerle ilişkilendirilmektedir[23].

2.3. Etyopatogenezi

Atopik dermatitin (AD) etyopatogenezi, genetik yatkınlık, epidermal bariyer bozukluğu, bağışıklık sisteminin disregülasyonu, mikrobiyal disbiyozis ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle şekillenen kompleks bir süreçtir[12]. AD, yalnızca ciltte görülen bir hastalık olmayıp, sistemik immün yanıt bozukluklarının da eşlik ettiği çok faktörlü bir bozukluk olarak kabul edilmektedir.

2.3.1. Epidermal Bariyer Bozukluğu

AD'nin gelişiminde epidermal bariyerin bütünlüğünün bozulması temel rol oynamaktadır. Özellikle filaggrin (FLG) geninde görülen "loss-of-function" mutasyonları, stratum corneum'un yapısal bütünlüğünü bozarak transepidermal su kaybını artırmakta, alerjenlerin ve mikroorganizmaların deriye kolayca nüfuz etmesine neden olmaktadır[11]. FLG mutasyonu olan bireylerde AD gelişme riski 3 kat artmakta, bu bireylerde hastalık genellikle daha erken başlamakta ve daha ağır seyretmektedir[24].

Epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu sadece genetik mutasyonlarla sınırlı değildir. Seramid, kolesterol ve serbest yağ asitleri gibi lipid bileşenlerinin sentezinde azalma; stratum corneum'un pH'ında artış; proteaz inhibitörlerinin azalması gibi faktörler de bariyer disfonksiyonuna katkı sağlamaktadır[25].

2.3.2. İmmünolojik Disregülasyon

AD, T-hücre aracılı bir bağışıklık yanıt bozukluğu ile karakterizedir. Hastalığın akut fazında Th2 hücrelerinden salınan IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinler, IgE üretimini ve eozinofil aktivasyonunu artırarak alerjik inflamasyonu tetikler[26]. Kronik evrede ise Th1, Th17 ve Th22 hücrelerinden kaynaklanan IL-17, IL-22 ve IFN- γ gibi sitokinler tabloya eklenir, bu da epidermal hiperplazi ve likenifikasyona yol açar[27]. T-regülatör hücrelerinin fonksiyonel bozukluğu ve dendritik hücrelerin aşırı aktivasyonu da immün toleransın bozulmasında ve inflamatuvar sürecin devamlılığında önemli rol oynar[28].

2.3.3. Mikrobiyal Disbiyozis

AD'li bireylerin cilt mikrobiyotasında, özellikle Staphylococcus aureus'un aşırı kolonizasyonu dikkat çekicidir. S. aureus; süperantijenler, proteazlar ve toksinler salgılayarak

inflamasyonu artırmakta ve cilt bariyerini daha da zayıflatmaktadır[29]. Aynı zamanda sağlıklı bireylerde yaygın olan *Staphylococcus epidermidis* gibi faydalı bakterilerin azalması, mikrobiyal çeşitliliğin bozulmasına ve inflamatuvar süreçlerin alevlenmesine neden olur[30].

2.4. Risk Faktörleri

Atopik dermatit (AD), multifaktöriyel bir hastalık olup gelişiminde genetik yatkınlık, çevresel etkiler, immünolojik faktörler ve cilt bariyer bozuklukları etkilidir[12]. Bununla birlikte, AD'nin persistan bir seyir izlemesine neden olan risk faktörlerini belirlemek, hastalığın prognozunu öngörebilmek ve bireyselleştirilmiş hasta yönetimini planlamak açısından oldukça önemlidir[31].

2.4.1. Genetik Faktörler

AD'nin en güçlü bilinen risk faktörlerinden biri, ailesel atopik hastalık öyküsüdür. Ebeveynlerinde AD, astım veya alerjik rinit bulunan bireylerde AD gelişme riski anlamlı düzeyde artmaktadır[32]. Özellikle her iki ebeveynde atopik hastalık bulunması durumunda, çocukta AD gelişme riski 3 ila 5 kat artmaktadır[32].

Filaggrin (FLG) geninde görülen "loss-of-function mutasyonlar", epidermal bariyerin bütünlüğünü bozarak transepidermal su kaybına neden olur ve alerjenlerin deri yoluyla girişini kolaylaştırır[11]. Bu mutasyonlar yalnızca AD gelişiminde değil, aynı zamanda hastalığın daha erken yaşta başlamasında ve daha ağır, persistan formlara dönüşmesinde de önemli rol oynar[26]. FLG mutasyonları dışında da pek çok genetik varyant AD riskini artırmaktadır. Bunlar arasında IL-4, IL-13, IL-31, TSLP, SPINK5 ve DOCK8 genleri yer almaktadır[33].

2.4.2. Hastalığın Başlangıç Özellikleri

Hastalığın yaşamın ilk yıllarında başlaması, özellikle de 2 yaşından önce semptomların görülmesi, persistan AD için önemli bir öngörücü olarak kabul edilmektedir[15]. Ayrıca başlangıçta yüz ve boyun gibi bölgelerin tutulmuş olması da kalıcı formlar için risk artırıcı bir bulgu olarak tanımlanmıştır[34].

2.4.3. Atopik Komorbiditeler

AD'ye eşlik eden diğer atopik hastalıklar – özellikle besin alerjisi, astım ve alerjik rinit hastalığın daha ağır seyretmesine ve persiste etme riskinin artmasına neden olmaktadır[35]. Astım ve besin alerjisi ile birlikte görülen AD olgularında prognoz daha kötüdür ve sistemik atopik yük daha fazladır[36].

2.4.4. Çevresel ve Epigenetik Faktörler

Çevresel faktörler, AD gelişiminde ve alevlenmelerinde önemli rol oynar. Hava kirliliği, deterjanlar, sabunlar, sigara dumanı, stres, düşük nem, alerjen maruziyeti ve Batı tipi yaşam tarzı bu faktörler arasında sayılabilir[37]. Ev içi sigara dumanı, hava kirliliği, düşük nemli iklimlerde yaşamak, evcil hayvanlarla erken temas gibi çevresel faktörler, özellikle yaşamın ilk aylarında bağışıklık sistemini şekillendirerek atopik hastalık riskini artırabilir[38]. Bunun yanında, hijyen hipotezine göre aşırı steril ortamlar da mikrobiyal maruziyeti azaltarak Th2 ağırlıklı yanıtın baskınlaşmasına yol açabilir[20].

Bununla birlikte epigenetik değişiklikler de AD patogenezinde önemlidir. Özellikle DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA'lar bağışıklık sistemiyle ilişkili genlerin ekspresyonunu düzenleyerek atopik yatkınlığı etkileyebilmektedir[39].

2.4.5. Doğum ve Beslenme Öyküsü

Sezaryenle doğum, intestinal mikrobiyotanın doğal gelişimini engelleyerek AD riskini artırabilmektedir[40]. Prematürite, düşük doğum ağırlığı ve kısa süreli emzirme de benzer şekilde bağışıklık sisteminin olgunlaşmasını etkileyerek atopik eğilimi artırabilir[41]. Bazı çalışmalar uzun süreli emzirmenin hem AD gelişimine karşı koruyucu, hem de persistan seyri engelleyici etkisi olabileceğini öne sürmektedir[42].

2.4.6. Hastalığın Şiddeti

Başlangıçta yüksek SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) skoruna sahip hastalarda hastalığın kronikleşme riski daha fazladır[43]. SCORAD skoru yalnızca hastalığın ciddiyetini değil, aynı zamanda tedaviye yanıtı ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri de yansıttığı için prognoz açısından önem taşır[44].

2.4.7. Diğer Olası Faktörler

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar; psikolojik stres, uyku bozuklukları, gastrointestinal semptomlar, D vitamini eksikliği ve bağırsak mikrobiyota çeşitliliğindeki azalma gibi faktörlerin de AD'nin süregenleşmesine katkıda bulunabileceğini göstermektedir[45]. Bu durum, AD'nin yalnızca ciltle sınırlı olmadığını, sistemik immün disregülasyonun bir parçası olabileceğini düşündürmektedir[46].

2.5. Klinik Özellikler

Atopik dermatit (AD), kaşıntı, cilt kuruluğu ve karakteristik inflamatuvar lezyonlarla seyreden kronik ve tekrarlayıcı bir deri hastalığıdır[47]. Klinik özellikler; hastanın yaşı, hastalığın süresi ve cilt lezyonlarının lokalizasyonuna göre önemli farklılıklar gösterebilir[48].

2.5.1. Klinik Alt Tipler

İnfanıl Form (0–2 yaş): Genellikle yaşamın ilk 6 ayında başlar. Lezyonlar sıklıkla yanaklar, alın, saçlı deri, kulak arkası ve gövdede görülür. Eritem, ödem, vezikül ve eksüdatif özellikler ön plandadır. Uyku bozukluğu ve huzursuzluk, şiddetli kaşıntıya bağlı olarak sık gözlenir[15].

Çocukluk Çağı Formu (2–12 yaş): Bu dönemde cilt lezyonları daha çok fleksural bölgelerde (dirsek içi, diz arkası, boyun) lokalizedir. Lezyonlar sıklıkla kurudur ve likenifikasyon ile karakterizedir. Kaşıntı genellikle yoğun ve ısrarlıdır. Lezyonlar simetrik dağılım gösterme eğilimindedir[49].

Adolesan ve Erişkin Form: Lezyonlar fleksural alanların yanı sıra yüz, boyun, el sırtı ve ayaklarda da sık görülür. Kronikleşmiş olgularda ciltte kuruluk, likenifikasyon ve hiperpigmentasyon ön plandadır. Bazı erişkin olgularda prurigo nodularis benzeri hiperkeratotik nodüller gözlenebilir[50].

Prurigo Tipi: Şiddetli kaşıntıya bağlı olarak gelişen, hiperkeratotik nodüllerle karakterizedir. Genellikle adolesan ve erişkin yaş grubunda görülür ve sıklıkla diğer klinik tiplerle birlikte bulunur[51].

Likenifiye Form: Kronik kaşıma sonrası ciltte kalınlaşma, deri çizgilerinde belirginleşme (lichenification) ve hiperpigmentasyonla karakterizedir. Lezyonlar genellikle ense, boyun ve ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde yer alır[8].

2.5.2. Klinik Seyir

Atopik dermatit, sıklıkla dalgalı bir seyir izler. Remisyon ve alevlenme dönemleri ile karakterizedir. Lezyonların anatomik lokalizasyonu yaşa göre değişiklik gösterir: İnfanıl dönemde yüz, saçlı deri ve ekstansör yüzeyler; çocukluk döneminde fleksural alanlar (dirsek içi, diz arkası); erişkin dönemde boyun, yüz, el ve ayak bölgeleri[18].

Mevsimsel değişiklikler (özellikle kış aylarında) semptomların şiddetlenmesine neden olabilir. Kaşıntı hastalığın en temel bulgusudur ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Uyku bozuklukları, dikkat dağınıklığı, okul ve iş performansında düşüş gibi sonuçlar doğurabilir[52].

2.6. Tanı

Atopik dermatit (AD) tanısı esas olarak klinik bulgulara dayanır. Hastalığın tanısında spesifik bir laboratuvar testi bulunmamakla birlikte; hastalık şiddetinin değerlendirilmesi, ayırıcı tanı yapılması ve eşlik eden atopik hastalıkların tespiti için bazı yardımcı tetkikler kullanılabilir[53]. AD'nin heterojen seyri, yaşa bağlı değişen klinik morfolojisi ve diğer dermatolojik hastalıklarla benzer özellikler göstermesi, tanısal süreçte dikkatli klinik değerlendirmeyi zorunlu kılar[54]. Bu nedenle, AD'nin tanılanmasına yardımcı olmak amacıyla çeşitli tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bunlardan en çok bilinen ve yaygın şekilde kullanılanı, 1980 yılında Hanifin ve Rajka tarafından tanımlanan kriterlerdir[8]. Ayrıca, Amerikan Dermatoloji Akademisi (AAD) tarafından 2014 yılında yayımlanan ve yaş gruplarına göre uyarlanmış tanı yaklaşımı da günümüzde geçerliliğini korumaktadır[47]. Erken tanı, yalnızca semptom kontrolü açısından değil, aynı zamanda atopik yürüyüşün (atopic march) diğer basamaklarının (besin alerjileri, astım, alerjik rinit) önlenmesi açısından da önemlidir[55].

2.6.1. Hanifin ve Rajka Tanı Kriterleri

Hanifin ve Rajka, atopik dermatit tanısı için dört majör ve yirmi üç minör kriter tanımlamıştır. Tanı koymak için en az üç majör kriterin bulunması gerekir[8].

Majör Kriterler:

1. Kaşıntı (pruritus): AD'nin temel bulgusudur.
2. Tipik morfoloji ve dağılım: Yaşa göre değişmekle birlikte bebeklerde yüz ve ekstansör yüzeyler, çocuklarda fleksural bölgeler, erişkinlerde ise eller, boyun ve yüz gibi alanlar sıklıkla etkilenir.
3. Kronik veya tekrarlayıcı seyir: Alevlenme ve remisyon dönemleri ile gider.
4. Atopi öyküsü: Kişide ya da birinci derece akrabalarında AD, astım veya alerjik rinit öyküsü.

Minör Kriterlerden Bazıları: Kserozis (cilt kuruluğu), Dennie–Morgan infraorbital çizgileri, palmar hiperlineerlik, IgE yüksekliği, erken başlangıç yaşı, nipple ekzaması, pityriasis alba, Hertoghe belirtisi (kaşların lateral üçte birinde kılların dökülmesi), beyaz dermografizm, terlemeyle artan kaşıntı.

Bu kriterler, klinik varyasyonlara rağmen tanıyı standartlaştırmak için temel oluşturur[8].

2.6.2. Amerikan Dermatoloji Akademisi (AAD) 2014 Tanı Kriterleri

AAD kriterleri, yaşa özgü değişimleri dikkate alarak tanıda esneklik sağlamasıyla ön plana çıkar. AAD tarafından önerilen sistem, tanıyı üç düzeyde değerlendirir: çekirdek bulgular, destekleyici bulgular ve ilgili bulgular[47].

Çekirdek Bulgular (tanı için gerekli): Kaşıntı, tipik morfoloji ve dağılım, kronik/tekrarlayan seyir, atopik hastalık öyküsü.

Destekleyici Bulgular: Erken başlangıç, IgE düzeyinde artış, eozinofili, S. aureus kolonizasyonu, uyku bozuklukları ve yaşam kalitesinde azalma, fiziksel bulgular (Dennie–Morgan çizgileri, keratokonus vb.)

İlgili Bulgular: Stresle alevlenme, izolasyon, özgüven eksikliği gibi psikososyal etkiler. [47].

2.6.3. Ayırıcı Tanı

AD'nin klinik görünümü, diğer egzamatöz ya da kaşıntılı dermatozlarla karışabilir. Bu nedenle ayırıcı tanı dikkatle yapılmalıdır[56]:

Seboreik dermatit: Yağlı, sarımsı pullarla karakterlidir. Genellikle yaşamın ilk aylarında başlar. Kaşıntı genellikle hafiftir.

Skabiyes (uyuz): Şiddetli kaşıntı ve aile bireylerinde benzer döküntüler ile karakterizedir.

Parmak araları, el bilekleri gibi bölgeler etkilenir.

Psoriasis: Kalın, gümüşü pullarla kaplı, iyi sınırlı plaklar.

Kontakt dermatit: Lokalize, belirli temas öyküsü ile ilişkilidir.

İmmün yetmezlik sendromları: Özellikle erken başlangıçlı, dirençli döküntülerde ve sık enfeksiyon varlığında düşünülmelidir.

Tanıyı desteklemek için gerekirse total ve spesifik IgE, eozinofil sayısı, prick testi, yama testi gibi yardımcı testler uygulanabilir[57].

2.7. Tedavi

Atopik dermatit (AD) tedavisinin temel amacı; inflamasyonu kontrol altına almak, cilt bariyer fonksiyonunu yeniden sağlamak, kaşıntıyı azaltmak ve alevlenmeleri önlemektir[58]. Tedavi bireyselleştirilerek hastalığın şiddeti, lezyonların lokalizasyonu, eşlik eden atopik hastalıklar ve hastanın yaşı dikkate alınmalıdır[59]. AD tedavisi beş temel yaklaşım etrafında yapılandırılır: cilt bariyerini koruma (emoliyanlar), topikal antiinflamatuvar tedavi, sistemik tedavi (gerektiğinde), enfeksiyon kontrolü ve hastaya/ailesine yönelik eğitim ve psikososyal destek[60].

2.7.1. Temel Bakım: Emoliyanlar ve Hijyen Önlemleri

Emoliyanlar (Nemlendiriciler) AD tedavisinin temel taşıdır. Epidermal bariyerin bütünlüğünü sağlamak için düzenli ve yoğun şekilde uygulanmalıdır[61]. Günde en az iki kez kullanılması önerilir. “Üç dakika kuralı”na göre banyo sonrası ilk üç dakika içinde uygulanması su kaybını azaltır[62]. Seramid, gliserin ve üre içeren, parfüm ve alkol içermeyen ürünler tercih edilmelidir. Hijyen için ılık suyla ve kısa süreli (on dakikayı geçmeyen) banyo önerilir. Hafif sabunlar veya sabun yerine geçen deterjanlar kullanılmalı; sert liflerden ve sıcak sudan kaçınılmalıdır[18].

2.7.2. Topikal Antiinflamatuvar Tedavi

Topikal Kortikosteroidler (TKS): Hafif ve orta şiddetli AD’de ilk basamak tedavidir[63]. Lezyonun yerine ve şiddetine göre potensi ayarlanır (yüz, intertriginöz bölgelerde düşük potent, gövdede orta potent ürünler). Genellikle günde bir kez uygulama yeterlidir. Uzun süreli kullanımda cilt atrofisi, telanjiyektazi ve striae riski taşır.

Topikal Kalsinörin İnhibitörleri (TKİ): Takrolimus ve pimekrolimus içerir. Özellikle yüz ve genital bölge gibi hassas alanlarda tercih edilir[28]. İki yaş üstü çocuklarda onaylıdır ve steroidlerin yan etkilerinden kaçınmak için alternatif oluşturur.

Proaktif Tedavi Yaklaşımı: Lezyonlar iyileştikten sonra haftada iki–üç gün TKS veya TKİ ile idame tedavisi önerilir. Alevlenmeleri önlemede etkinliği gösterilmiştir[64].

2.7.3. Sistemik Tedavi

Antihistaminikler: Sedatif antihistaminikler (hidroksizin gibi) özellikle gece kaşıntısını azaltmak için kullanılabilir[65]. Non-sedatif antihistaminiklerin etkinliği sınırlıdır.

Sistemik Kortikosteroidler: Şiddetli alevlenmelerde kısa süreli olarak kullanılabilir, ancak uzun dönem kullanımı rebound riski nedeniyle önerilmez[66].

İmmünsüpresif Ajanlar: Siklosporin, metotreksat, azatioprin ve mikofenolat mofetil; orta-şiddetli dirençli AD’de kullanılabilir[67]. Bu ajanlar potansiyel yan etkiler nedeniyle yakın takip gerektirir.

Biyolojik Ajanlar – Dupilumab: IL-4/IL-13 sinyal yolağını bloke eden monoklonal antikordur. Orta-ağır şiddette, kontrolsüz AD’de etkilidir ve altı yaş üzeri hastalarda onay almıştır[68]. En sık yan etkiler; konjonktivit, baş ağrısı, enjeksiyon bölgesinde reaksiyondur.

JAK İnhibitörleri: Baricitinib, abrocitinib ve upadacitinib gibi oral ajanlar yeni nesil tedavi seçenekleridir[69]. Hızlı etkilidirler; ancak uzun dönem güvenlik verileri hâlen değerlendirilmektedir.

2.7.4. Enfeksiyonların Yönetimi

AD’li hastaların derisinde sıklıkla Staphylococcus aureus kolonizasyonu görülür[30]. Süperenfeksiyon gelişmesi durumunda topikal veya sistemik antibiyotik tedavisi uygulanır. Burun taşıyıcılığı varsa mupirosin merhem ile dekolonizasyon önerilebilir[70].

2.7.5. Fototerapi

Orta–ağır şiddette ve topikal tedaviye dirençli olgularda UVB (özellikle narrowband) veya UVA1 ışınları kullanılabilir[71]. Ergen ve erişkin hastalarda tercih edilir. Uzun süreli uygulamalarda deri yaşlanması ve karsinogenez riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

2.7.6. Psikososyal Destek ve Eğitim

AD, hastanın yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilir. Uyku bozuklukları, depresyon, okul ve iş başarısında düşüş sık görülür[72]. Aileye hastalık hakkında bilgi verilmesi, tetikleyicilerden kaçınma yollarının öğretilmesi, stres yönetimi ve gerekirse psikolojik destek sağlanması önemlidir[52].

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Çalışma Tasarımı ve Yeri, Evren, Örneklem

Bu çalışma, retrospektif ve kesitsel bir araştırma tasarımına sahiptir. Araştırma, 01.01.2020 - 31.12.2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Allerji Polikliniğine başvuran, 0-6 yaş arasında atopik dermatit (AD) tanısı almış ve semptomları postnatal ilk 12 ay içerisinde başlamış çocuk hastaların dosya verilerinin incelenmesiyle yürütülmüştür.

Araştırma kapsamında, hasta kayıt sistemine retrospektif olarak erişilerek, belirlenen tarihler arasında polikliniğe başvuran ve çalışma kriterlerine uyan toplam 496 çocuk hasta değerlendirilmeye alınmıştır.

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirilmiş olup, hastaların tanı, takip ve tedavi süreçlerine ait bilgiler, hasta kayıt sistemlerinden elde edilmiştir. Tüm veriler, hasta kimlik bilgileri gizli tutularak anonim şekilde analiz edilmiştir.

3.2. Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Dahil edilme kriterleri ;

- 0-6 yaş arasında olmak,
- Atopik dermatit tanısının uzman hekim tarafından konmuş olması,
- Klinik kayıtlarının yeterli düzeyde olması,
- Semptomların postnatal ilk 12 ay içerisinde başlamış olması;

Dışlama kriterleri ise;

- Eşlik eden sistemik hastalık (örn. immün yetmezlik sendromları, genetik sendromlar) bulunması,
- Kronik inflamatuvar deri hastalığı tanısı (örn. psoriasis, konjenital iktiyozis) olması,
- Yeterli takip verisine ulaşılamaması şeklinde belirlenmiştir.

3.3. Tanı Kriterleri

Çalışmaya dahil edilen olgularda atopik dermatit tanısı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Allerji Polikliniğinde Çocuk Allerji uzmanları tarafından konmuş olup, tanı değerlendirmesi sırasında klinik muayene ve hasta öyküsüne dayalı olarak Hanifin ve Rajka kriterleri esas alınmıştır. Tanı koymada esas alınan

Hanifin ve Rajka kriterleri ve detayları, tez metninin “2.6.1. Hanifin ve Rajka Tanı Kriterleri” başlığı altında açıklanmıştır.

Tanının doğrulanmasında klinik muayene bulguları, hastalık seyri ve laboratuvar verileri birlikte değerlendirilmiştir. Çalışmada yalnızca tanısı net olarak konmuş, tanı kriterlerini karşılayan olgular dahil edilmiştir.

3.4. Veri Toplama Yöntemi ve Araçları

Bu çalışma, retrospektif kesitsel bir tasarıma sahiptir. Veriler, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi hasta kayıt sistemi ve elektronik dosya arşivinden elde edilmiştir. Veri toplama süreci, önceden oluşturulmuş standart bir veri formu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu form hem demografik ve klinik bilgileri hem de takip süresince gözlemlenen prognoz ve hastalığın seyrine ilişkin parametreleri içermektedir. Çalışmada incelenen temel parametreler şunlardır:

Demografik veriler: Hastanın yaşı, cinsiyeti.

Klinik özellikler: Atopik dermatit semptomlarının başladığı yaş, lezyonların yerleşimi, ilk başvuruda klinik şiddet skoru, eşlik eden atopik hastalıklar (alerjik rinit, astım, besin alerjisi, wheezing öyküsü), semptom süresi, semptomların sona erdiği yaş, takip sonunda semptomların devam edip etmediği.

Aile öyküsü: Anne, baba ve varsa kardeşte atopik hastalık öyküsü (AD, astım, alerjik rinit)

Laboratuvar verileri: Serum IgE düzeyi, eozinofil sayısı, aeroallerjen duyarlılığı, besin duyarlılığı.

Takip bilgileri: Hastanın başvuru / tanı sırasında yaşı, takip süresi, takip sonunda yaşı.

Çevresel ve perinatal faktörler: Doğum şekli, prematürite varlığı, akraba evliliği varlığı, kardeş sayısı, evdeki kişi sayısı, gebelikte sigara kullanımı, evde sigara kullanımı, evde hayvan varlığı, anne sütü alma süresi, ek gıdaya başlama yaşı.

Toplanan tüm veriler kimliksizleştirilerek SPSS uyumlu veri tabanına kaydedilmiştir. Veri güvenliği, gizlilik ilkeleri ve etik kurallar çerçevesinde değerlendirme yapılmıştır.

3.5. Değişken Tanımları

3.5.1. ISAC Temelli Parametre Açıklamaları

ISAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) anket formu esas alınarak değerlendirilen “current wheezing”, “ever wheezing” ve “alerjik rinit” parametrelerini içerir.

Current wheezing: “Son 12 ay içerisinde çocuğunuzda hırıltılı solunum oldu mu?” sorusuna “evet” yanıtı alınan olgular.

Ever wheezing: “Çocuğunuzun şimdiye kadar herhangi bir zamanda hırıltılı solunumu oldu mu?” sorusuna “evet” yanıtı alınan olgular.

Alerjik rinit: “Son 12 ay içinde, soğuk algınlığı ya da grip olmadan çocuğunuzda hapşıрма, burun akıntısı ya da burun tıkanıklığı oldu mu? Ve son 12 ay içinde gözlerde kaşıntı veya sulanma eşlik etti mi?” sorularına “evet” yanıtı alınan olgular.

3.5.2 Objektif SCORAD (Objective SCORing Atopic Dermatitis)

Atopik dermatitin şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş, standartlaştırılmış ve yaygın kullanılan bir klinik skorlama sistemidir. Bu skorlama yalnızca hekim gözlemiyle değerlendirilen bulguları içerdiğinden, subjektif semptomları dışlar ve “objektif” hastalık şiddetini ölçmeyi amaçlar. [73,74]. İki bileşenden oluşur:

- 1) Vücut Yüzey Alanı (BSA) Tutulum Yüzdesi (A): Vücuttaki lezyonların kapladığı alan yüzdesel olarak hesaplanır. “dokuz bölge” yaklaşımı ile değerlendirilir. %0–100 arası bir değer alır ve % alan x 0.2 ile çarpılarak puanlanır.
- 2) Lezyon Tiplerinin Şiddet Değerlendirmesi (B): 6 morfolojik belirti (eritem, ödem / papül, eksudasyon / kabuklanma, ekskoriasyon (kaşıma izleri), likenifikasyon, kuruluk (sadece lezyon dışı alanlar için) 0–3 arasında puanlanır. 0 = yok, 1 = hafif, 2 = orta, 3 = şiddetli.

A ve B bileşenleri toplanarak objektif SCORAD hesaplanır. Buna göre; 0–15 arası hafif, 16–40 arası orta, 40 üzeri ise şiddetli atopik dermatit olarak değerlendirilir.

3.5.3 Aeroalerjen ve Besin Duyarlılığı

Hastaların inhalan (solunumsal) alerjenlere ve besin alerjenlerine karşı gösterdiği immünolojik yanıtın varlığına göre değerlendirildi. Duyarlılık değerlendirmesi şu yöntemlerle yapıldı:

Deri Prick Testi (DPT): Pozitif kontrol (histamin) ve negatif kontrol (gliserol) eşliğinde uygulandı. Test sonucu, uygulamadan 15–20 dakika sonra değerlendirildi. 3 mm ve üzeri endürasyon oluşması pozitif kabul edildi.

Spesifik IgE testi: İlgili aeroalerjene karşı 0.35 kU/L ve üzeri serum düzeyi pozitif duyarlılık olarak tanımlandı.

Değerlendirilen aeroalerjenler: Ev tozu akarları (*Dermatophagoides pteronyssinus* (DP), *Dermatophagoides farinae* (DF), kedi epiteli, polenler (çayır poleni, *Cynodon dactylon* (Bermuda grass), ot polenleri, ağaç polenleri)

Belirtilen alerjenlerden herhangi birine karşı pozitif DPT veya spesifik IgE sonucu bulunan olgular “aeroalerjen duyarlılığı olan” olarak sınıflandırılmıştır.

Değerlendirilen besin alerjenleri: İnek sütü, yumurta, kuruyemiş ve tohumlar (findık, ceviz, badem, antep fıstığı, kaju, yer fıstığı, susam, ay çekirdeği, kabak çekirdeği), baklagiller (mercimek, nohut, bezelye, fasülye, soya), tahıllar (buğday, yulaf, arpa, çavdar), balık.

Belirtilen besinlerden herhangi birine karşı pozitif DPT veya spesifik IgE sonucu bulunan olgular “besin duyarlılığı olan” olarak sınıflandırılmıştır.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS (versiyon 27) programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde (%), ortalama $\pm$ standart sapma (SD) veya medyan (min–maks) şeklinde verilmiştir.. Gruplar arası karşılaştırmalarda uygun parametrik veya non-parametrik testler kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki için korelasyon ve regresyon analizleri yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Çalışma Popülasyonunun Karakteristikleri

Çalışmaya toplam 496 hasta dahil edildi. Tanı anındaki medyan yaş 7 ay (IQR: 5–13) olup, ortalama takip süresi $28,5 \pm 21,2$ ay idi. İlk semptom yaşı medyan 3 ay (IQR: 2–4) olarak saptanırken, semptom süresi medyan 14 ay (IQR: 7–31) idi. Hastaların %62,1'i erkekti.

Gebelikte sigara kullanımı %3,4 oranında bildirilirken, yaşamın ilk yılında sigara maruziyeti %29,6 idi. Anne veya babada atopi öyküsü hastaların %40,1'inde mevcuttu. Astım semptomları %22, alerjik rinit ise %12,1 oranında saptandı.

Başlangıçta en sık tutulum bölgesi baş ve boyun olup 400 hastada (%80,6) izlendi. Gövde tutulumu 100 hastada (%20,2), ekstremitte tutulumu ise 132 hastada (%26,6) mevcuttu.

Tanı anında medyan objektif SCORAD değeri 16 (IQR: 12–21) olarak belirlendi. Tanı anındaki medyan total IgE düzeyi 24 IU/mL (IQR: 8,2–101) iken, medyan eozinofil sayısı $0,4 \times 10^9/L$ (IQR: 0,2–0,7) olarak saptandı. Besin duyarlılığı hastaların %52,6'sında mevcuttu (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma Popülasyonunun Karakteristikleri

Değişken	Toplam (n=496)
Tanıda Yaş (ay) *	7,0 (5,0 – 13,0)
Takip Süresi (ay)**	$28,5 \pm 21,2$ (3,0 – 105,0)
Şuanki Yaşı (ay) *	36,5 (18,0-58,0)
İlk Semptom Yaşı (ay) *	3,0 (2,0 – 4,0)
Semptom Süresi (ay)*	14,0 (7,0 – 31,0)
Cinsiyet (Kız / Erkek), n (%)	188 / 308 (%37,9 / %62,1)
Doğum şekli (NSVY/C/S), n (%)	185 / 311 (%37,3 / %62,7)
Prematürite n (%)	64 (%12,9)
Akraba evliliği, n (%)	52 (%10,5)
Gebelikte Sigara Kullanımı, n (%)	17 (%3,4)
Postnatal İlk Yıl Sigara Kullanımı, n (%)	147 (%29,6)
Evde Evcil Hayvan, n (%)	42 (%8,5)
Anne Sütü Alma Süresi (ay)*	14,0 (12,0 – 18,0)
Ek Gıdaya Başlama Yaşı (ay)*	6,0 (6,0 – 6,0)
Kardeş Sayısı*	0,0 (0,0 – 1,0)
Evdeki Kişi Sayısı*	3,0 (3,0 – 4,0)
Ailede Atopi, n (%)	248 (%50,0)
Annede Atopi, n (%)	125 (%25,2)
Babada Atopi, n (%)	115 (%23,2)
Anne veya Babada Atopi, n (%)	199 (%40,1)
Kardeşte Atopi, n (%)	84 (%16,9)
Ailede Atopik Dermatit, n (%)	60 (%12,1)

Annede Atopik Dermatit, n (%)	17 (%3,4)
Babada Atopik Dermatit, n (%)	12 (%2,4)
Kardeşte Atopik Dermatit, n (%)	32 (%6,5)
Astım Semptomları, n (%)	109 (%22,0)
Current Wheezing, n (%)	72 (%14,5)
Alerjik Rinit, n (%)	60 (%12,1)
Başlangıçta Baş / Boyun Tutulumu, n (%)	400 (%80,6)
Başlangıçta Gövde Tutulumu, n (%)	100 (%20,2)
Başlangıçta Ekstremiteler Tutulumu, n (%)	132 (%26,6)
Başlangıçta Meme Başı Tutulumu, n (%)	8 (%1,6)
Başlangıçta Bilek / Parmak Tutulumu, n (%)	11 (%2,2)
Başlangıçta Göz Çevresi Tutulumu, n (%)	5 (%1,0)
Tanı Anında Objektif SCORAD*	16,0 (12,0 – 21,0)
Tanı Anında Objektif SCORAD'a göre AD şiddeti (Hafif / Orta-Ağır), n (%)	217 / 279 (%43,8 / 56,3)
Tanı Anında Total IgE (IU/mL) *	24,0 (8,2 – 101,0)
Tanı Anında Eozinofil Sayısı ($\times 10^9/L$) *	0,4 (0,2 – 0,7)
Tanı Anında Eozinofil Yüzdesi*	4,1 (2,2 – 6,9)
Tanı Anında Eozinofil Yüzdesi ($<4\%$ / $\geq 4\%$), n (%)	237 / 257 (%47,8 / %51,8)
Atopi, n (%)	283 (%57,1)
Besin Duyarlılığı, n (%)	261 (%52,6)
Aeroalerjen Duyarlılığı, n (%)	45 (%9,1)

Not: Veriler kategorik değişkenler için n,%; normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için medyan (IQR) olarak verilmiştir.

*Medyan (IQR), **Ortalama $\pm$ Standart sapma (min-max)

4.2. Üç Yaşında AD Semptom Durumuna Göre Karşılaştırma

Başlangıçta elde edilen bu bulguların ardından, üç yaşında atopik dermatit semptomlarının devam durumuna göre değişkenler arasındaki karşılaştırmalara geçildi.

Üç yaşında atopik dermatit semptomları devam etmeyen 390 (%79,3) hasta ile semptomları devam eden 102 (%20,7) hasta karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan üç yaşından önce takibi sonlanan 4 hasta bu karşılaştırmaya dahil edilmedi.

Yaşamın ilk yılında sigara maruziyeti, semptomları devam eden grupta %40,2 iken, semptomları devam etmeyen grupta %26,9 olarak saptandı ($p=0,009$). Anne veya babada atopi varlığı, üç yaşında semptomları devam eden hastalarda %51, semptomları devam etmeyenlerde ise %37,2 oranında izlendi ($p=0,011$).

Astım semptomları, semptomları devam eden grupta %36,3, semptomları devam etmeyen grupta %18,5 oranında saptandı ($p<0,001$). Alerjik rinit oranı da benzer şekilde, semptomları devam eden grupta %25,5, semptomları devam etmeyen grupta ise %8,7 idi ($p<0,001$).

Tanı anında medyan objektif SCORAD değeri, üç yaşında semptomları devam eden grupta 20 (IQR: 14–26), semptomları devam etmeyen grupta ise 16 (IQR: 12–20) olarak bulundu ($p<0,001$).

İlk semptom yaşı, cinsiyet dağılımı, gebelikte sigara kullanımı, başlangıçtaki baş-boyun, gövde ve ekstremitte tutulumu, tanı anındaki total IgE düzeyi, eozinofil sayısı ve besin duyarlılığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Üç Yaşında AD Semptom Durumuna Göre Karşılaştırma Tablosu

Değişken	AD devam etmiyor (n=390, %79,3)	AD devam ediyor (n=102, %20,7)	p
Tanıda Yaş (ay)*	6,0 (4,0-11,0)	14,5 (7,0-35,0)	<0,001
Takip Süresi (ay) **	24,7 ±19,7 (3,0-105,0)	43,4 ± 20,8 (5,0-86,0)	<0,001
İlk Semptom Yaşı (ay)*	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-6,0)	0,114
Semptom Süresi (ay)*	10,0 (6,0-17,0)	55,0 (43,0-63,0)	<0,001
Cinsiyet – Kız, n (%)	147 (%37,7)	39 (%38,2)	0,920
Cinsiyet – Erkek, n (%)	243 (%62,3)	63 (%61,8)	
Doğum Şekli – NSVY, n (%)	145 (%37,2)	38 (%37,3)	0,989
Doğum Şekli – C/S, n (%)	245 (%62,8)	64 (%62,7)	
Prematürite, n (%)	50 (%12,8)	12 (%11,8)	0,775
Akraba Evliliği, n (%)	46 (%11,8)	6 (%5,9)	0,084
Gebelikte Sigara Kullanımı, n (%)	12 (%3,1)	5 (%4,9)	0,369
Postnatal İlk Yıl Sigara Kullanımı, n (%)	105 (%26,9)	41 (%40,2)	0,009
Evde Evcil Hayvan, n (%)	29 (%7,4)	13 (%12,7)	0,088
Anne Sütü Alma Süresi (ay)*	14,0 (12,0-18,0)	15,0 (12,0-18,0)	0,072
Ek Gıdaya Başlama Yaşı (ay)*	6,0 (6,0-6,0)	6,0 (6,0-6,0)	0,578
Kardeş Sayısı*	0,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,0-1,0)	0,609
Evdeki Kişi Sayısı*	3,0 (3,0-4,0)	4,0 (3,0-4,0)	0,710
Ailede Atopi, n (%)	186 (%47,7)	59 (%57,8)	0,068
Annede Atopi, n (%)	89 (%22,8)	34 (%33,3)	0,029
Babada Atopi, n (%)	82 (%21,0)	33 (%32,4)	0,016
Anne veya Babada Atopi, n (%)	145 (%37,2)	52 (%51,0)	0,011
Kardeşte Atopi, n (%)	60 (%15,4)	22 (%21,6)	0,136
Ailede Atopik Dermatit, n (%)	41 (%10,5)	16 (%15,7)	0,146
Annede Atopik Dermatit, n (%)	12 (%3,1)	4 (%3,9)	0,753
Babada Atopik Dermatit, n (%)	8 (%2,1)	4 (%3,9)	0,283
Kardeşte Atopik Dermatit, n (%)	21 (%5,4)	9 (%8,8)	0,196
Astım Semptomları, n (%)	72 (%18,5)	37 (%36,3)	<0,001
Current Wheezing, n (%)	46 (%11,8)	26 (%25,5)	<0,001
Alerjik Rinit, n (%)	34 (%8,7)	26 (%25,5)	<0,001
Başlangıçta Baş / Boyun Tutulumu, n (%)	314 (%80,5)	83 (%81,4)	0,845
Başlangıçta Gövde Tutulumu, n (%)	80 (%20,5)	19 (%18,6)	0,672
Başlangıçta Ekstremitte Tutulumu, n (%)	98 (%25,1)	33 (%32,4)	0,142
Başlangıçta Meme Başı Tutulumu, n (%)	5 (%1,3)	3 (%2,9)	0,372
Başlangıçta Bilek / Parmak Tutulumu, n (%)	6 (%1,5)	4 (%3,9)	0,228
Başlangıçta Göz Çevresi Tutulumu, n (%)	1 (%0,3)	4 (%3,9)	0,007

Tanı Anında Objektif SCORAD*	16,0 (12,0-20,0)	20,0 (14,0-26,0)	<0,001
Tanı Anında Objektif SCORAD'a göre Hafif AD, n (%)	188 (%48,2)	29 (%28,4)	<0,001
Tanı Anında Objektif SCORAD'a göre Orta-Ağır AD, n (%)	202 (%51,8)	73 (%71,6)	
Tanı Anında Total IgE (IU/mL)*	21,2 (7,8-95,6)	32,3 (10,4-116,3)	0,343
Tanı Anında Tanı Anında Eozinofil Sayısı ($\times 10^9/L$)*	0,4 (0,2-0,7)	0,3 (0,2-0,6)	0,166
Tanı Anında Eozinofil Yüzdesi*	4,2 (2,2-7,0)	3,7 (1,9-6,1)	0,163
Tanı Anında Eozinofil <%4, n (%)	180 (%46,4)	57 (%55,9)	0,088
Tanı Anında Eozinofil $\geq$ %4, n (%)	208 (%53,6)	45 (%44,1)	
Atopi, n (%)	221 (%56,7)	58 (%56,9)	0,953
Besin Duyarlılığı, n (%)	213 (%55,5)	44 (%45,8)	0,090
Aeroalerjen Duyarlılığı, n (%)	21 (%23,6)	24 (%31,6)	0,251

Not: Veriler kategorik değişkenler için n (%) olarak, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için medyan (IQR) olarak sunulmuştur. n (%), ort $\pm$ SS (standart sapma), med (IQR: 25–75 persentil). p değerleri Chi-square, Fisher's Exact, t-testi veya Mann–Whitney U testi ile hesaplandı.

P: Anlamlılık düzeyi

*Medyan (IQR), **Ortalama $\pm$ Standart sapma (min-max)

4.3. Beş Yaşında AD Semptom Durumuna Göre Karşılaştırma

Üç yaşındaki karşılaştırmaları takiben, beş yaşında atopik dermatit semptomlarının devam durumuna göre analizler yapıldı. Beş yaşında atopik dermatit semptomları devam etmeyen 433 (%91,9) hasta ile semptomları devam eden 38 (%8,1) hasta karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan beş yaşından önce takibi sonlanan 25 hasta bu karşılaştırmaya dahil edilmedi.

Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Gebelikte sigara kullanımı, beş yaşında semptomları devam eden grupta %10,5, semptomları devam etmeyen grupta ise %2,8 oranında olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p=0,032$). Yaşamın ilk yılında sigara maruziyeti açısından ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Anne veya babada atopi öyküsü, beş yaşında semptomları devam eden hastalarda %60,5; semptomları devam etmeyenlerde %38,3 oranında saptandı ($p=0,007$). Astım semptomları ve alerjik rinit, semptomları devam eden grupta sırasıyla %44,7 ve %28,9; semptomları devam etmeyen grupta ise %20,3 ve %10,6 oranlarında olup her iki değişken için de anlamlı fark bulundu ($p<0,001$ ve $p=0,003$).

Başlangıç tutulum bölgeleri değerlendirildiğinde, baş-boyun ve gövde tutulumu açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmezken, ekstremiteler tutulumu semptomları devam eden grupta daha yüksek oranda saptandı (sırasıyla %47,4 ve %24,9, $p=0,003$).

Tanı anında medyan objektif SCORAD değeri, beş yaşında semptomları devam eden grupta 19 (IQR: 12,8–24,3), semptomları devam etmeyen grupta ise 16 (IQR: 11–20) olarak bulundu ($p=0,024$). Besin duyarlılığı, semptomları devam eden hastalarda %34,3; semptomları devam etmeyenlerde ise %55,2 oranında olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,017$) (Tablo 3).

Tablo 3. Beş Yaşında AD Semptom Durumuna Göre Karşılaştırma Tablosu

Değişken	AD devam etmiyor (n=433, %91,9)	AD devam ediyor (n=38, %8,1)	P
Tanıda Yaş (ay) *	6,0 (5,0-12,0)	24,0 (10,0-50,5)	<0,001
Takip Süresi (ay) **	26,7 ± 20,7 (3,0-105,0)	46,0 ± 24,6 (5,0-86,0)	<0,001
İlk Semptom Yaşı (ay) *	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-8,0)	0,021
Semptom Süresi (ay) *	11,0 (7,0-21,0)	63,5 (59,8-71,0)	<0,001
Cinsiyet – Kız, n (%)	166 (%38,3)	14 (%36,8)	0,856
Cinsiyet – Erkek, n (%)	267 (%61,7)	24 (%63,2)	
Doğum Şekli – NSVY, n (%)	166 (%38,3)	15 (%39,5)	0,890
Doğum Şekli – C/S, n (%)	267 (%61,7)	23 (%60,5)	
Prematürite, n (%)	54 (%12,5)	3 (%7,9)	0,603
Akraba Evliliği, n (%)	49 (%11,3)	1 (%2,6)	0,163
Gebelikte Sigara Kullanımı, n (%)	12 (%2,8)	4 (%10,5)	0,032
Postnatal İlk Yıl Sigara Kullanımı, n (%)	127 (%29,3)	15 (%39,5)	0,191
Evde Evcil Hayvan, n (%)	35 (%8,1)	6 (%15,8)	0,127
Anne Sütü Alma Süresi (ay)*	14,0 (12,0-18,0)	15,0 (12,0-18,0)	0,425
Ek Gıdaya Başlama Yaşı (ay)*	6,0 (6,0-6,0)	6,0 (6,0-6,0)	0,659
Kardeş Sayısı*	0,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,0-1,0)	0,766
Evdeki Kişi Sayısı*	3,0 (3,0-4,0)	4,0 (3,0-4,0)	0,779
Ailede Atopi, n (%)	208 (%48,0)	23 (%60,5)	0,140
Annede Atopi, n (%)	102 (%23,6)	17 (%44,7)	0,004
Babada Atopi, n (%)	97 (%22,4)	14 (%36,8)	0,044
Anne veya Babada Atopi, n (%)	166 (%38,3)	23 (%60,5)	0,007
Kardeşte Atopi, n (%)	68 (%15,7)	6 (%15,8)	0,989
Ailede Atopik Dermatit, n (%)	47 (%10,9)	4 (%10,5)	1,000
Annede Atopik Dermatit, n (%)	14 (%3,2)	1 (%2,6)	1,000
Babada Atopik Dermatit, n (%)	10 (%2,3)	1 (%2,6)	0,608
Kardeşte Atopik Dermatit, n (%)	24 (%5,5)	2 (%5,3)	1,000
Astım Semptomları, n (%)	88 (%20,3)	17 (%44,7)	<0,001
Current Wheezing, n (%)	57 (%13,2)	13 (%34,2)	<0,001
Alerjik Rinit, n (%)	46 (%10,6)	11 (%28,9)	0,003
Başlangıçta Baş / Boyun Tutulumu, n (%)	353 (%81,5)	27 (%71,1)	0,117
Başlangıçta Gövde Tutulumu, n (%)	83 (%19,2)	7 (%18,4)	0,911
Başlangıçta Ekstremitte Tutulumu, n (%)	108 (%24,9)	18 (%47,4)	0,003
Başlangıçta Meme Başı Tutulumu, n (%)	4 (%0,9)	2 (%5,3)	0,077
Başlangıçta Bilek / Parmak Tutulumu, n (%)	7 (%1,6)	2 (%5,3)	0,159

Başlangıçta Göz Çevresi Tutulumu, n (%)	3 (%0,7)	2 (%5,3)	0,054
Tanı Anında Objektif SCORAD*	16,0 (11,0-20,0)	19,0 (12,8-24,3)	0,024
Tanı Anında Objektif SCORAD'a göre Hafif AD, n (%)	204 (%47,1)	13 (%34,2)	0,126
Tanı Anında Objektif SCORAD'a göre Orta-Ağır AD, n (%)	229 (%52,9)	25 (%65,8)	
Tanı Anında Total IgE (IU/mL)*	23,9 (8,0-99,4)	33,4 (10,8-146,0)	0,395
Tanı Anında Eozinofil Sayısı ($\times 10^6/L$) *	400,0 (200,0-700,0)	250,0 (190,0-425,0)	0,010
Tanı Anında Eozinofil Yüzdesi*	4,1 (2,2-6,8)	2,7 (1,9-4,9)	0,038
Tanı Anında Eozinofil $<4\%$, n (%)	206 (%47,8)	25 (%65,8)	0,033
Tanı Anında Eozinofil $\geq 4\%$, n (%)	225 (%52,2)	13 (%34,2)	
Atopi, n (%)	248 (%57,3)	20 (%52,6)	0,552
Besin Duyarlılığı, n (%)	234 (%55,2)	12 (%34,3)	0,017
Aeroalerjen Duyarlılığı, n (%)	31 (%25,0)	14 (%38,9)	0,103

Not: Veriler kategorik değişkenler için n (%) olarak, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için medyan (IQR) olarak sunulmuştur. n (%), ort $\pm$ SS (standart sapma), med (IQR: 25–75 persentil). p değerleri Chi-square, Fisher's Exact, t-testi veya Mann–Whitney U testi ile hesaplandı.

P: Anlamlılık düzeyi

*Medyan (IQR, **Ortalama $\pm$ Standart sapma (min-max)

4.4. Üç Yaşında AD Semptom Durumuna Göre Lojistik Regresyon Analizi

Bu karşılaştırmaların ardından, üç yaşında atopik dermatit semptomlarının devam durumuna yönelik lojistik regresyon analizlerine geçildi. Üç yaşında atopik dermatit semptomlarının devam durumu ile ilişkili olabilecek faktörleri değerlendirmek amacıyla yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde; ilk semptom yaşı, yaşamın ilk yılında sigara maruziyeti, anne veya babada atopi varlığı, astım semptomları, alerjik rinit ve tanı anındaki objektif SCORAD değeri semptomların devamı ile bağımsız olarak ilişkili bulundu.

İlk semptom yaşındaki artış, üç yaşında semptomların devam etme olasılığını artırmaktaydı (OR: 1,144; %95 GA: 1,044–1,254; $p=0,004$). Yaşamın ilk yılında sigara maruziyeti olan hastalarda semptomların devam etme olasılığı daha yüksekti (OR: 1,939; %95 GA: 1,161–3,237; $p=0,011$). Anne veya babada atopi öyküsü de semptomların devamı ile ilişkili bulundu (OR: 1,644; %95 GA: 1,003–2,693; $p=0,049$).

Astım semptomları bulunan hastalarda üç yaşında atopik dermatit semptomlarının devam etme olasılığı artmıştı (OR: 2,005; %95 GA: 1,095–3,673; $p=0,024$). Alerjik rinit varlığı da benzer şekilde semptomların devamı ile ilişkiliydi (OR: 2,224; %95 GA: 1,100–4,496; $p=0,026$). Tanı anındaki objektif SCORAD değerindeki her bir birimlik artış, semptomların devam etme olasılığında artış ile ilişkili bulundu (OR: 1,072; %95 GA: 1,042–1,102; $p<0,001$) (Tablo 4).

Tablo 4. Üç Yaşında AD Semptom Durumuna Göre Lojistik Regresyon Analizi

Değişken	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	OR	P	OR	P
İlk Semptom Yaşı	1,118 (1,032-1,210)	0,006	1,144 (1,044-1,254)	0,004
Akraba Evliliği	0,467 (0,194-1,127)	0,090	0,375 (0,134-1,052)	0,062
İlk Yıl Sigara Kullanımı	1,824 (1,158-2,875)	0,010	1,939 (1,161-3,237)	0,011
Evde Evcil Hayvan	1,818 (0,908-3,640)	0,091		
Anne Sütü Alma Süresi	1,031 (0,994-1,071)	0,105		
Anne veya Babada Atopi	1,757 (1,133-2,726)	0,012	1,644 (1,003-2,693)	0,049
Astım Semptomları	2,514 (1,559-4,054)	<0,001	2,005 (1,095-3,673)	0,024
Alerjik Rinit	3,582 (2,031-6,318)	<0,001	2,224 (1,100-4,496)	0,026
Tanı Anında Objektif SCORAD	1,058 (1,032-1,085)	<0,001	1,072 (1,042-1,102)	<0,001
Besin Duyarlılığı	0,679 (0,434-1,064)	0,091		

OR: Olasılık Oranı. (Parantez içindeki değerler %95 güven aralığını göstermektedir.)

P: Anlamlılık düzeyi

4.5. Beş Yaşında AD Semptom Durumuna Göre Lojistik Regresyon Analizi

Beş yaşında atopik dermatit semptomlarının devam durumu ile ilişkili olabilecek faktörleri değerlendirmek amacıyla yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde; ilk semptom yaşı, anne veya babada atopi varlığı, astım semptomları ve tanı anındaki objektif SCORAD değeri, semptomların devamı ile bağımsız olarak ilişkili bulundu.

İlk semptom yaşındaki artış, beş yaşında semptomların devam etme olasılığındaki artış ile ilişkiliydi (OR: 1,208; %95 GA: 1,068–1,366; $p=0,003$). Anne veya babada atopi varlığı bulunan hastalarda semptomların devam etme olasılığı daha yüksekti (OR: 2,445; %95 GA: 1,141–5,242; $p=0,022$).

Astım semptomları olan hastalarda beş yaşında atopik dermatit semptomlarının devam etme olasılığı anlamlı olarak artmıştı (OR: 3,373; %95 GA: 1,573–7,233; $p=0,002$). Tanı anındaki objektif SCORAD değerindeki her bir birimlik artış da semptomların devamı ile ilişkili bulundu (OR: 1,070; %95 GA: 1,022–1,121; $p=0,004$) (Tablo 5).

Tablo 5. Beş Yaşında AD Semptom Durumuna Göre Lojistik Regresyon Analizi

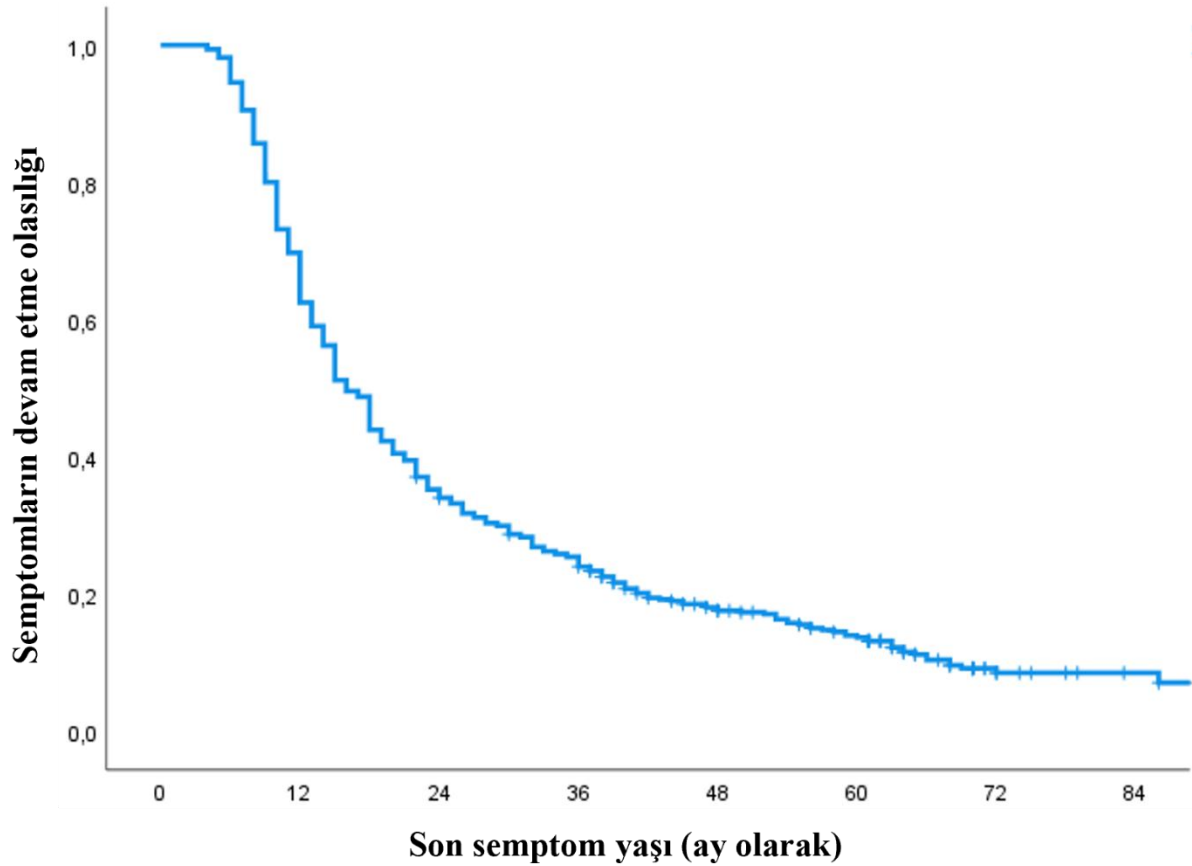
Değişken	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	OR	P	OR	P
İlk Semptom Yaşı	1,228 (1,105-1,366)	<0,001	1,208 (1,068-1,366)	0,003
İlk Yıl Sigara Kullanımı	1,571 (0,794-3,110)	0,194		
Evde Evcil Hayvan	2,132 (0,835-5,447)	0,114		
Anne Sütü Alma Süresi	1,008 (0,952-1,067)	0,778		
Anne veya Babada Atopi	2,466 (1,251-4,862)	0,009	2,445 (1,141-5,242)	0,022
Astım Semptomları	3,174 (1,606-6,270)	<0,001	3,373 (1,573-7,233)	0,002
Alerjik Rinit	3,428 (1,595-7,364)	0,002		
Tanı Anında Objektif SCORAD	1,059 (1,017-1,102)	0,005	1,070 (1,022-1,121)	0,004
Besin Duyarlılığı	0,424 (0,205-0,874)	0,020	0,458 (0,201-1,042)	0,063

OR: Olasılık Oranı. (Parantez içindeki değerler %95 güven aralığını göstermektedir.)

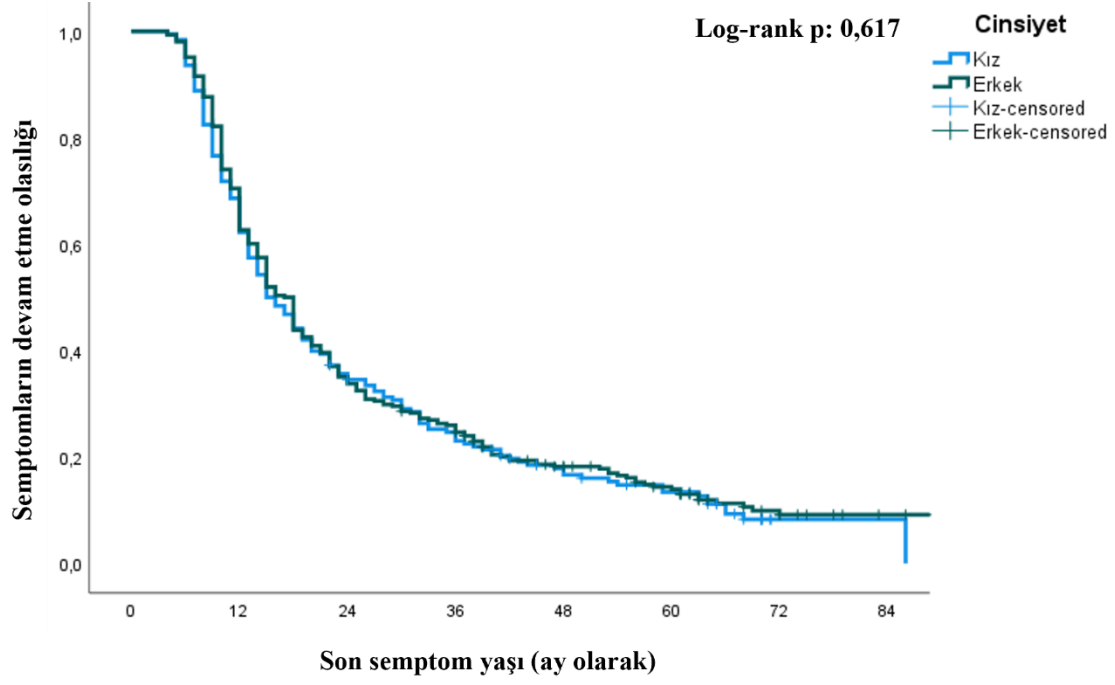
P: Anlamlılık düzeyi

4.6. Kaplan-Meier Sağkalım Analizleri

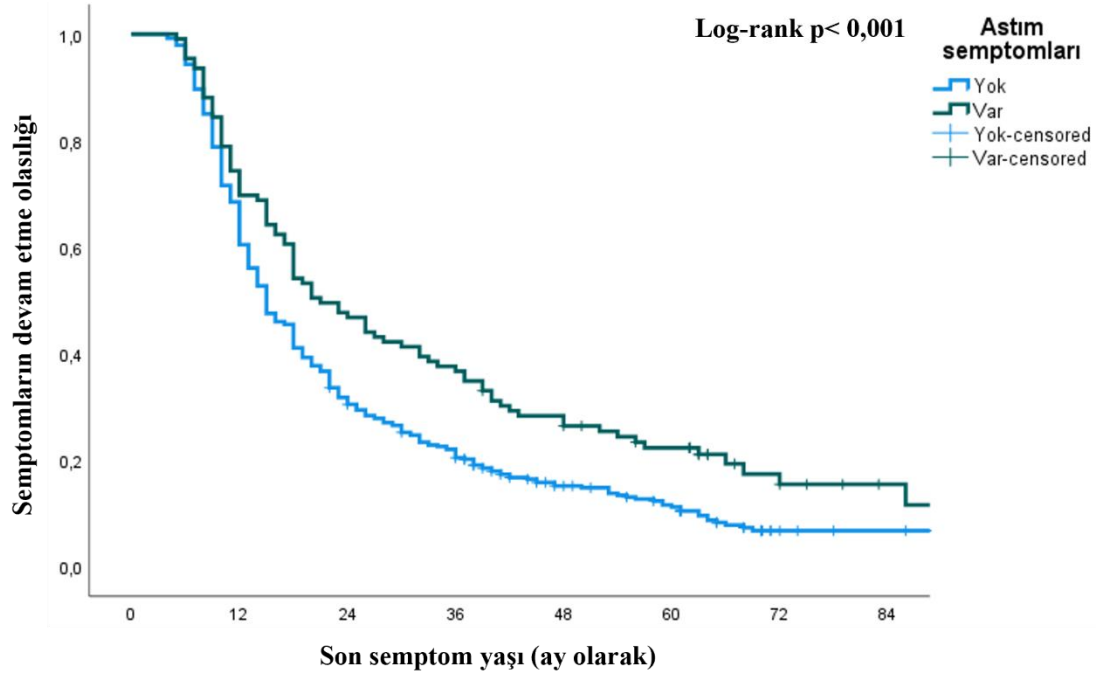
Regresyon analizleri sonrasında, atopik dermatit semptomlarının zaman içindeki seyrini değerlendirmek üzere Kaplan–Meier sağkalım analizlerine geçildi. Son semptom yaşı zaman değişkeni olarak tanımlandı ve y-ekseni semptomların devam etme olasılığını gösterecek şekilde Kaplan–Meier eğrileri oluşturuldu. Tüm kohort için medyan son semptom yaşı hesaplandı; ayrıca cinsiyet, astım semptomları, alerjik rinit, objektif SCORAD’a göre atopik dermatit şiddeti, anne veya babada atopi öyküsü, postnatal ilk yıl ev içinde sigara kullanımı ve besin duyarlılığına göre gruplar arasında semptomların devam süresi karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki farklar log-rank testi ile değerlendirildi. (Şekil 1-8)



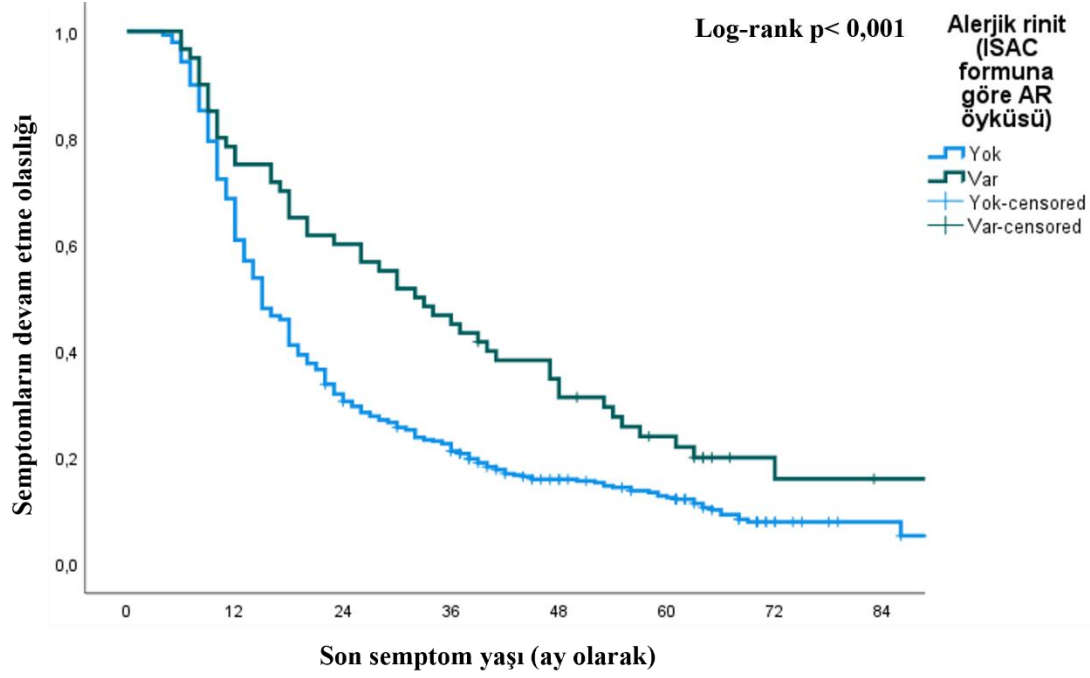
Şekil 1. Tüm kohort için semptomların devam süresine ilişkin Kaplan–Meier sağkalım eğrisi.



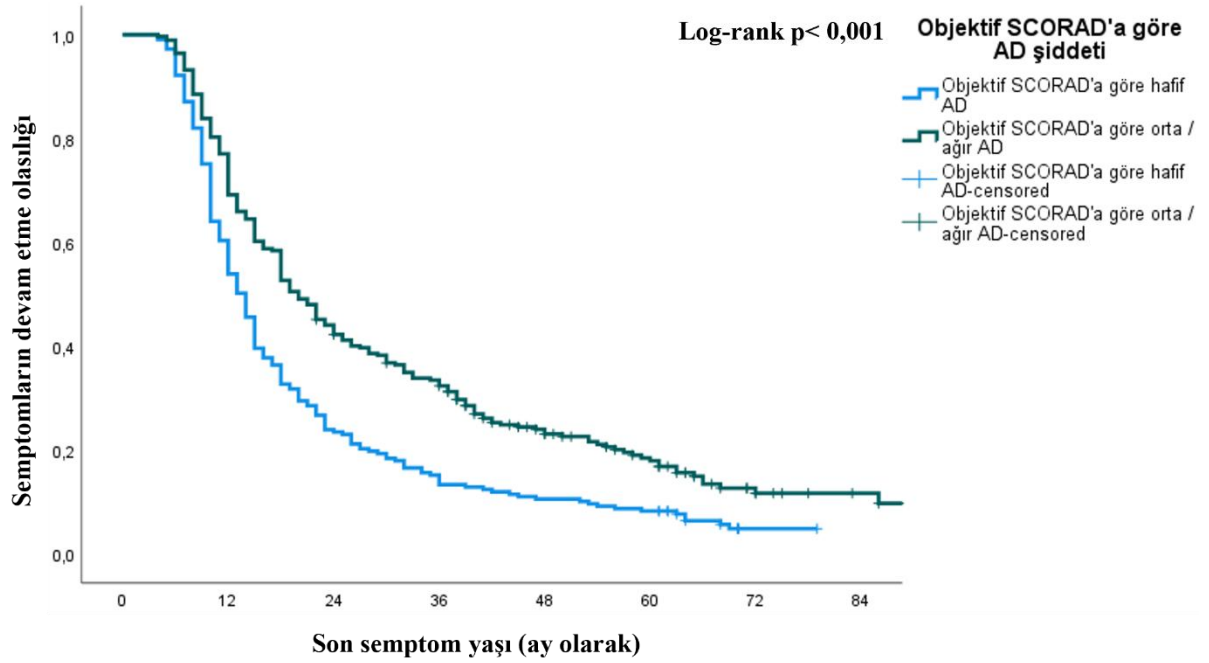
Şekil 2. Cinsiyete göre semptomların devam süresine ilişkin Kaplan–Meier sağkalım eğrisi.



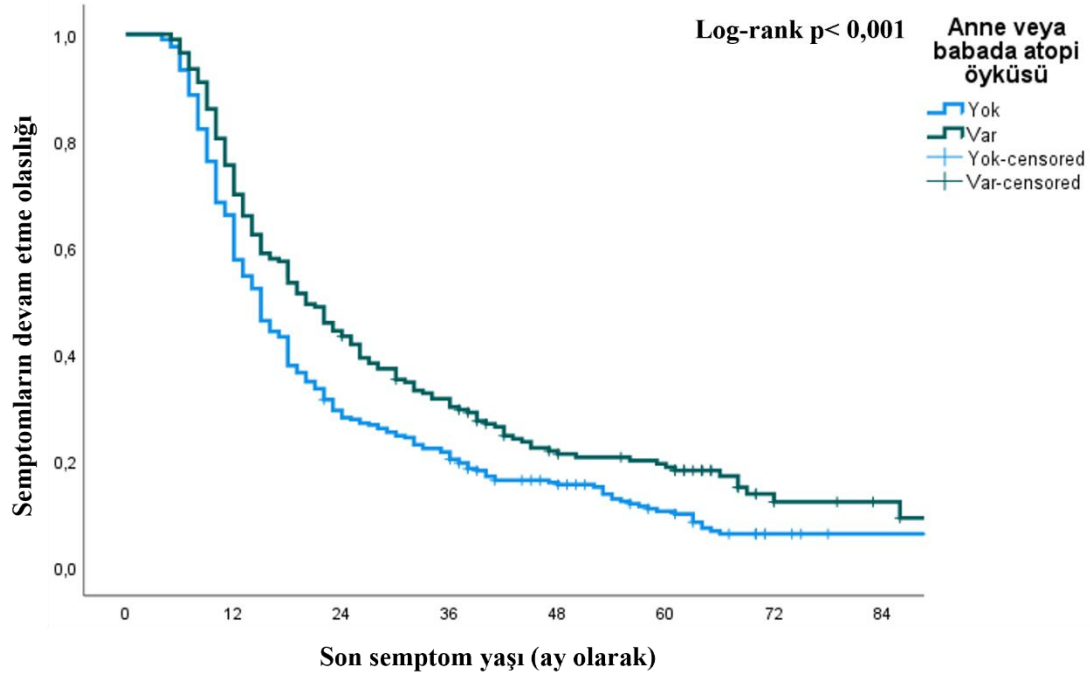
Şekil 3. Astım semptomları varlığına göre semptomların devam süresine ilişkin Kaplan–Meier sağkalım eğrisi.



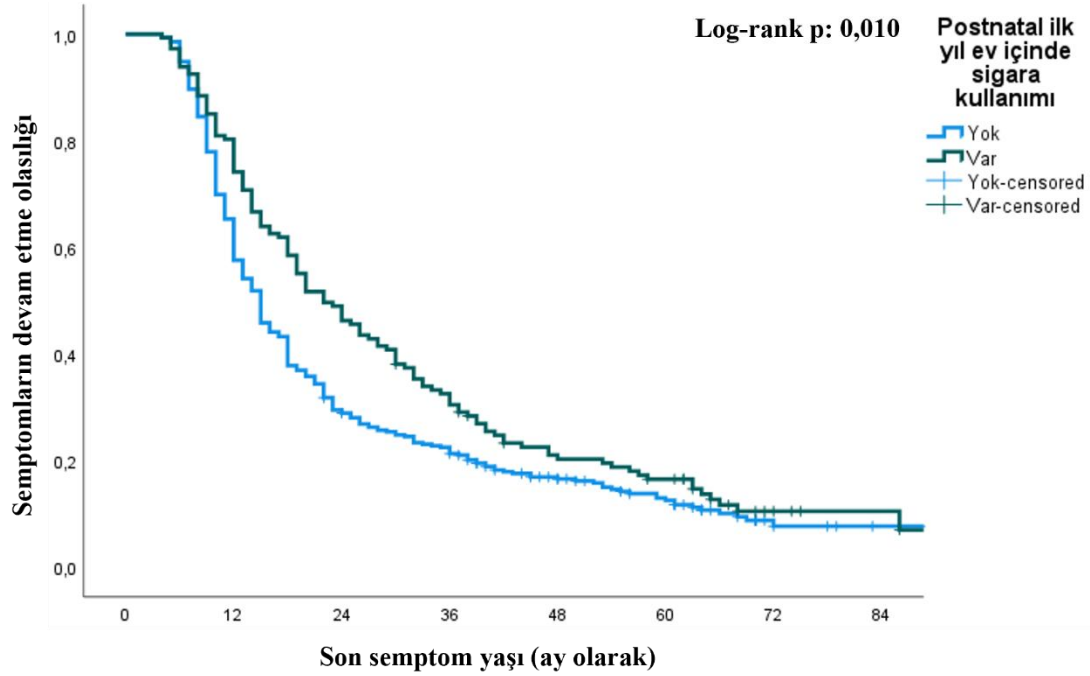
Şekil 4. Alerjik Rinit varlığına göre semptomların devam süresine ilişkin Kaplan–Meier sağkalım eğrisi.



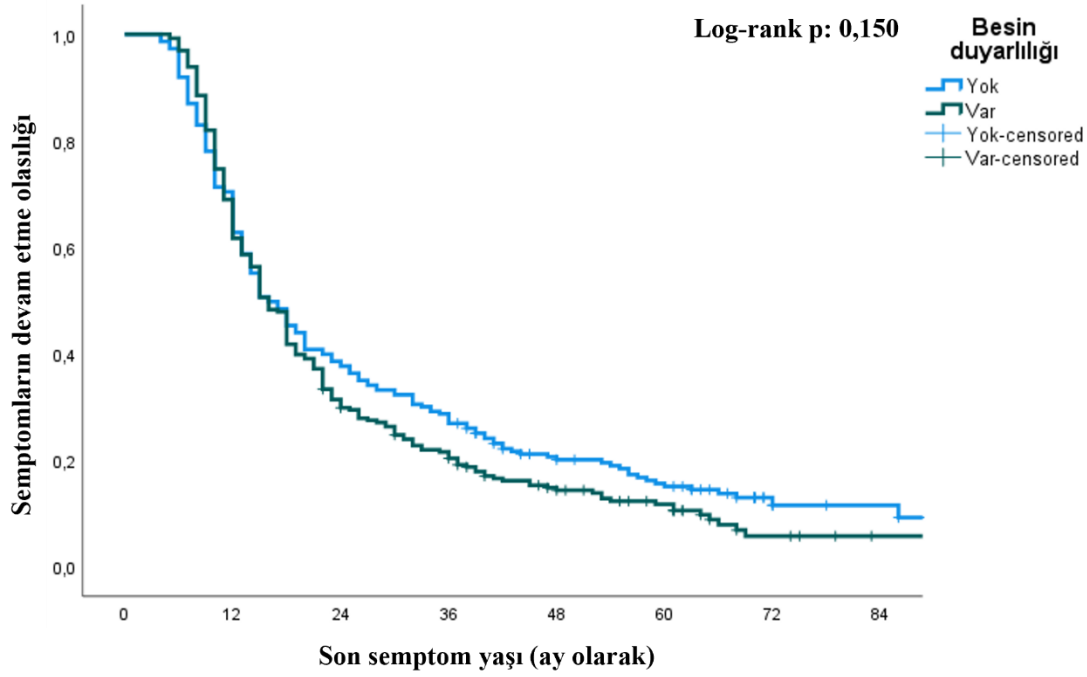
Şekil 5. Atopik dermatit şiddetine göre semptomların devam süresine ilişkin Kaplan–Meier sağkalım eğrisi.



Şekil 6. Anne veya babada atopi öyküsüne göre semptomların devam süresine ilişkin Kaplan–Meier sağkalım eğrisi.



Şekil 7. Postnatal ilk yıl ev içinde sigara kullanımına göre semptomların devam süresine ilişkin Kaplan–Meier sağkalım eğrisi.



Şekil 8. Besin duyarlılığı varlığına göre semptomların devam süresine ilişkin Kaplan–Meier sağkalım eğrisi.

Kaplan–Meier sağkalım analizleri sonucunda, genel kohortta medyan son semptom yaşı 16 ay olarak saptandı.

Cinsiyete göre yapılan analizde kız ve erkek çocuklar arasında semptomların devam süresi açısından anlamlı fark izlenmedi (log-rank $p = 0,617$; kızlarda medyan 15 ay, erkeklerde 17 ay).

Astım semptomları bulunan olgularda medyan son semptom yaşı 21 ay, bulunmayanlarda 15 ay olarak hesaplandı ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (log-rank $p < 0,001$). Alerjik riniti olan olgularda medyan son semptom yaşı 32 ay, olmayanlarda 15 ay olarak saptandı (log-rank $p < 0,001$).

Objektif SCORAD’a göre orta/ağır atopik dermatiti olan olgularda medyan son semptom yaşı 20 ay, hafif atopik dermatiti olanlarda 14 ay olarak belirlendi ve gruplar arasındaki fark anlamlıydı (log-rank $p < 0,001$).

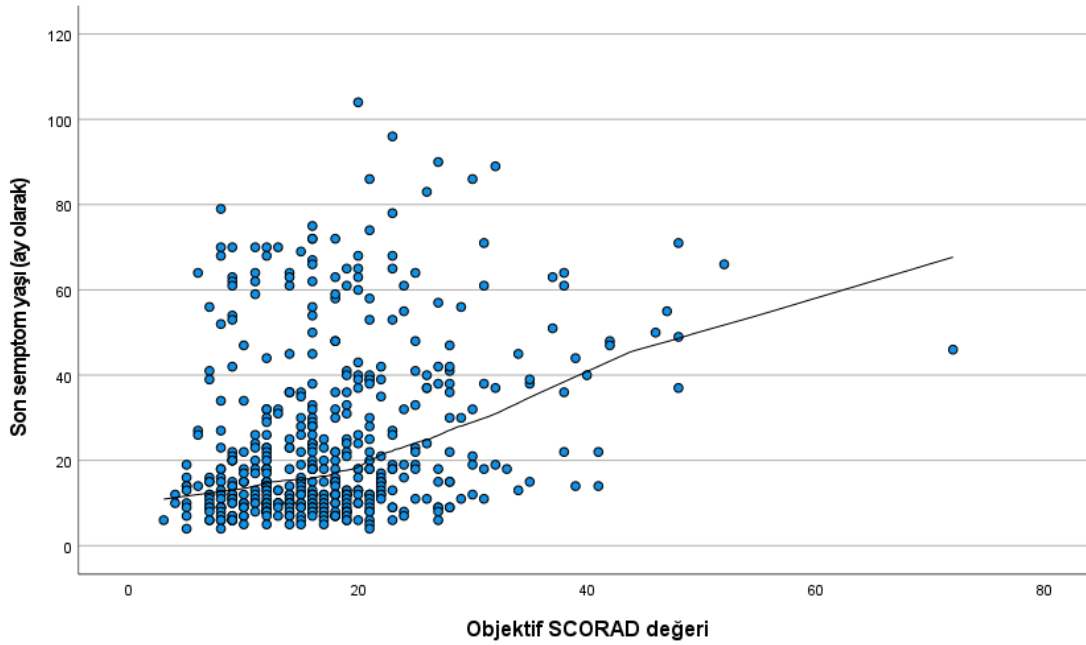
Anne veya babada atopi öyküsü bulunan olgularda medyan son semptom yaşı 20 ay, bulunmayanlarda 15 ay olarak hesaplandı (log-rank $p < 0,001$).

Postnatal ilk yıl ev içinde sigara kullanımı olan olgularda medyan son semptom yaşı 22 ay, olmayanlarda 15 ay olarak saptandı ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (log-rank $p = 0,010$).

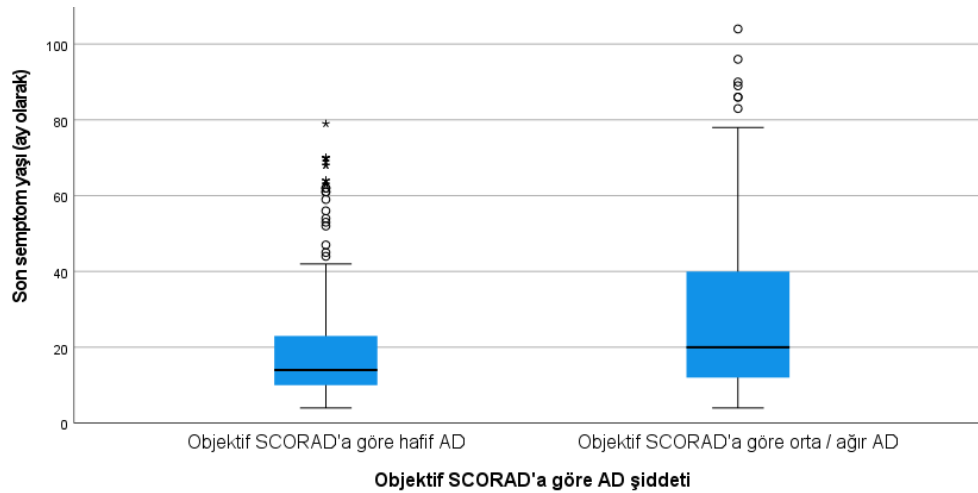
Besin duyarlılığı varlığına göre yapılan analizde ise gruplar arasında semptomların devam süresi açısından anlamlı fark izlenmedi (log-rank $p = 0,150$; her iki grupta medyan 16 ay).

4.7. Objektif SCORAD Grafikleri

Tanı anındaki objektif SCORAD değeri ile atopik dermatit semptomlarının sonlanma yaşı arasındaki ilişki, objektif SCORAD'ın sürekli değişken olarak ele alındığı korelasyon analizi ve objektif SCORAD'a göre atopik dermatit şiddetinin kategorik olarak sınıflandırıldığı analizler kullanılarak değerlendirildi. Bu ilişkiye ait grafikler Şekil 9 ve Şekil 10'da sunuldu.



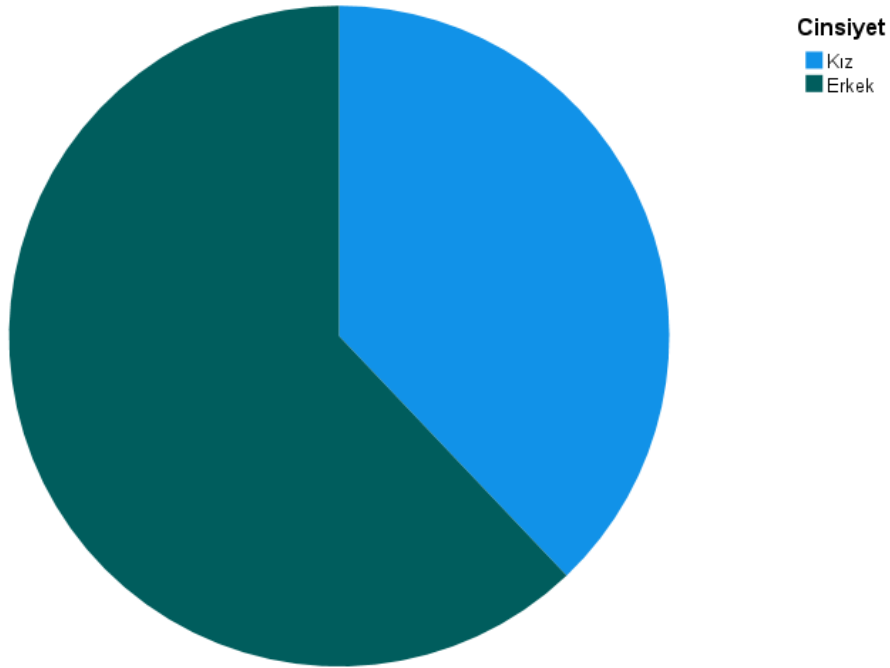
Şekil 9. Objektif SCORAD değeri ve son semptom yaşı arasındaki ilişki ($r = 0,271$, $p: < 0,001$)



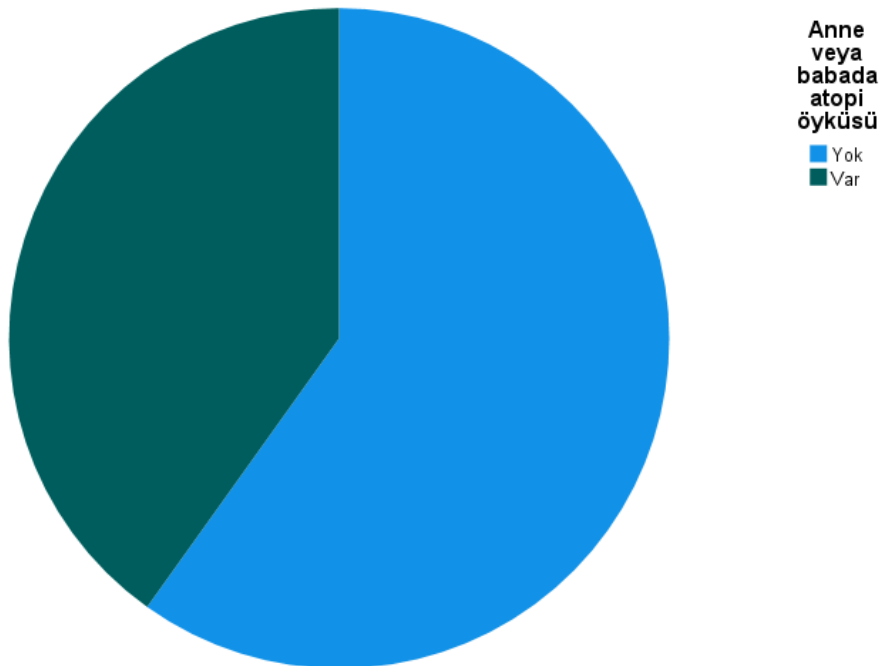
Şekil 10. Objektif SCORAD'a göre atopik dermatit şiddeti ve son semptom yaşı arasındaki ilişki. ($p: < 0,001$)

4.8. Pay Grafikleri

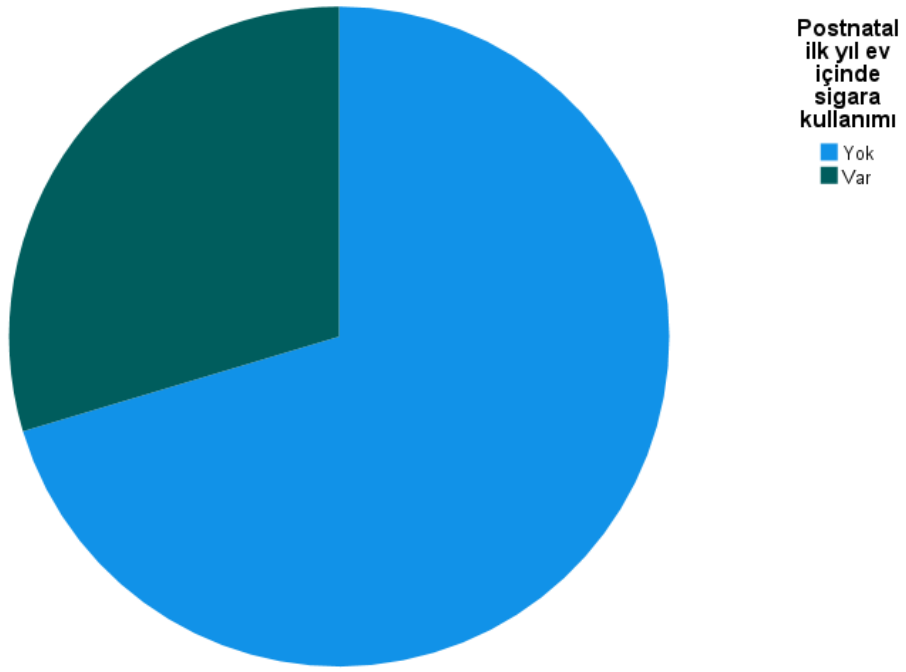
Çalışma popülasyonunda seçilmiş demografik ve klinik karakteristiklerin dağılımı pay grafikleri ile görsel olarak sunuldu. (Şekil 11-17)



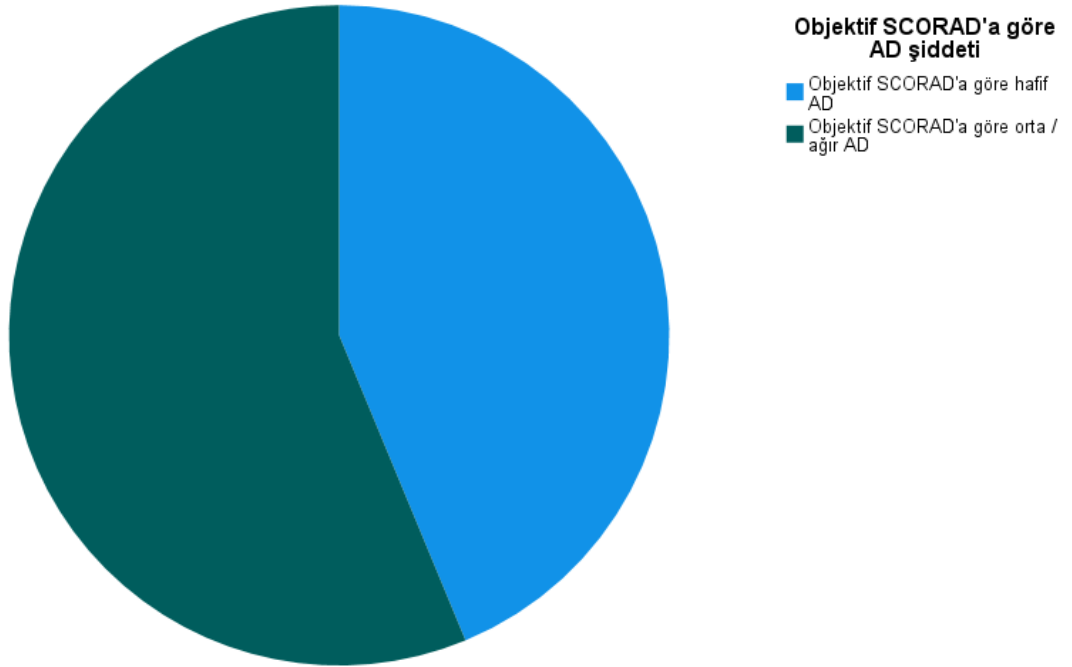
Şekil 11. Çalışma popülasyonunda cinsiyet dağılımı



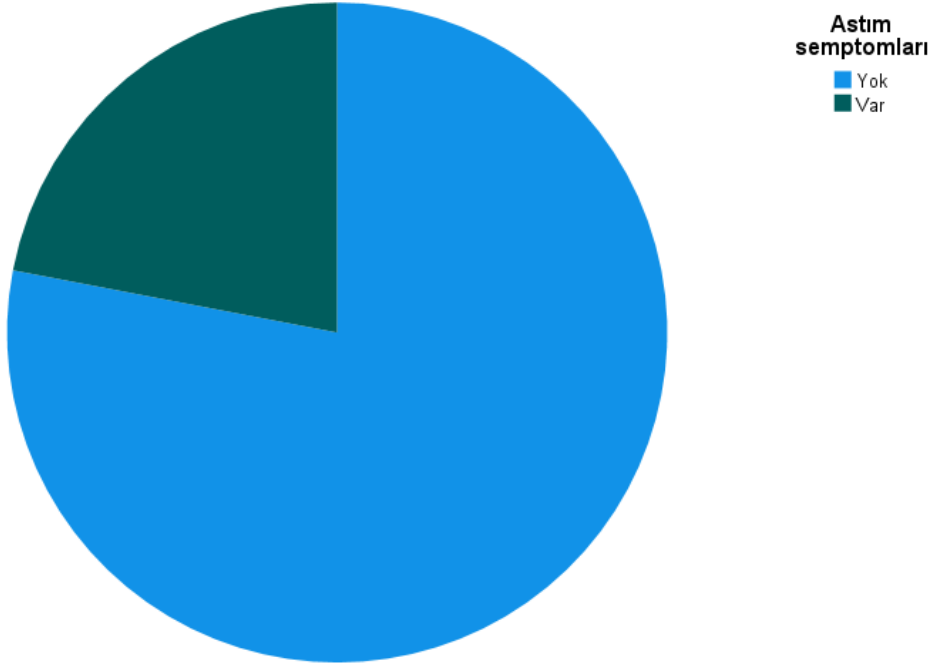
Şekil 12. Çalışma popülasyonunda anne veya babada atopi öyküsü dağılımı



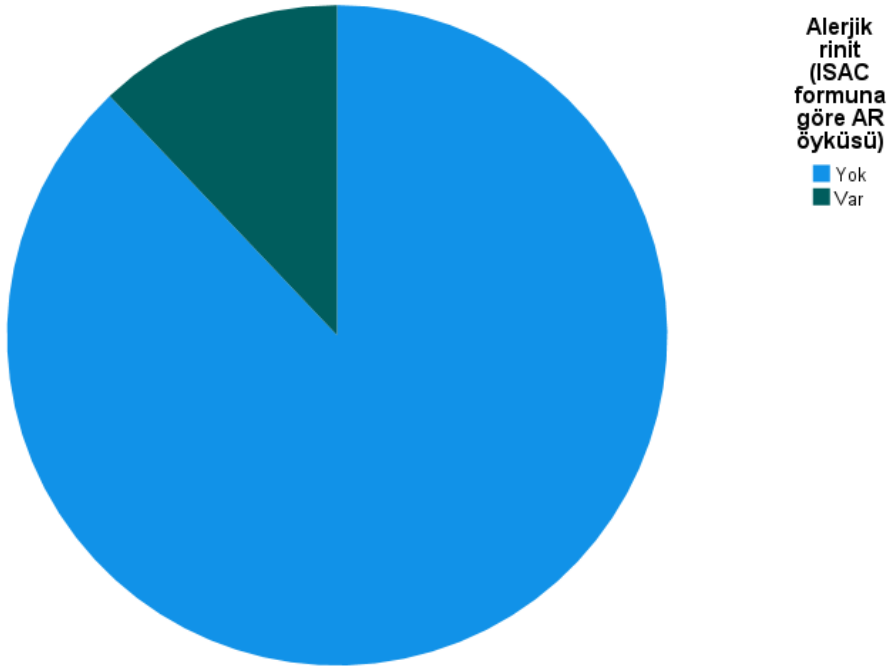
Şekil 13. Çalışma popülasyonunda postnatal ilk yıl içinde sigara kullanımı dağılımı



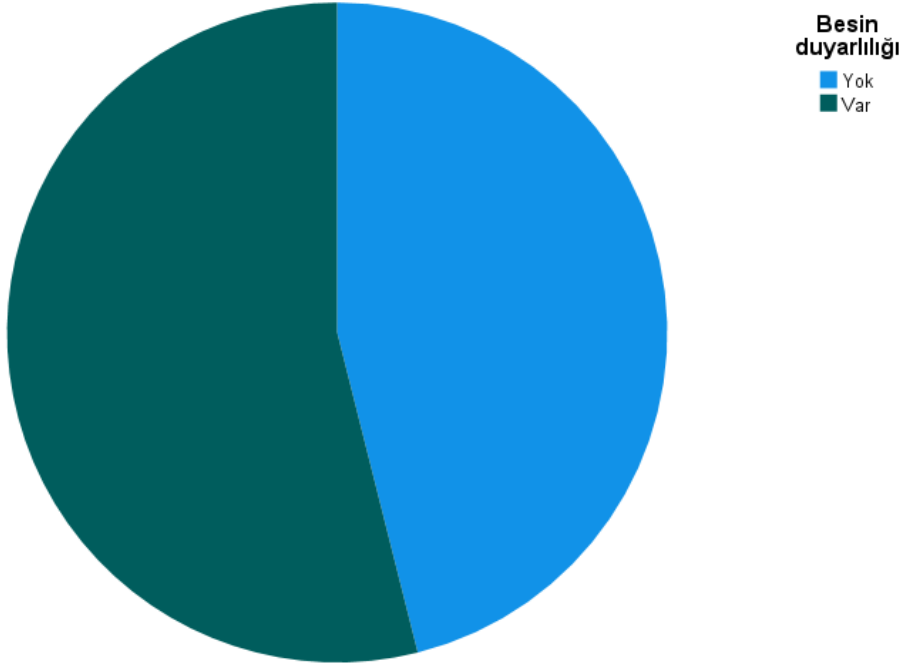
Şekil 14. Çalışma popülasyonunda Objektif SCORAD'a göre AD şiddeti dağılımı



Şekil 15. Çalışma popülasyonunda astım semptomları dağılımı



Şekil 16. Çalışma popülasyonunda alerjik rinit dağılımı



Şekil 17. Çalışma popülasyonunda besin duyarlılığı dağılımı

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada erken çocukluk döneminde Atopik dermatit tanısı alan hastaların büyük çoğunluğunda semptomların zaman içerisinde gerilediği, ancak klinik olarak anlamlı bir alt grupta hastalığın 3 ve 5 yaşına kadar persiste ettiği gösterilmiştir. Üç yaşta persistans oranının %20,7, beş yaşta ise %8,1 olarak saptanması, atopik dermatitin erken çocukluk döneminde çoğunlukla kendini sınırlayan bir seyir izlediğini desteklemektedir. Bu bulgular, hastalığın doğal seyrine ilişkin literatür ile uyumlu olup, çocukluk çağında atopik dermatitin önemli bir kısmının zamanla gerilediğini gösteren kohort çalışmalar ile paralellik göstermektedir (75,76). Bununla birlikte, belirli bir hasta grubunda semptomların daha uzun süre devam etmesi, atopik dermatitin heterojen yapısını ve farklı klinik seyir paternlerine sahip alt grupların varlığını ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda cinsiyet ile atopik dermatit persistansı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatürde cinsiyetin atopik dermatitin klinik seyri üzerindeki etkisine ilişkin bulgular heterojen olmakla birlikte, birçok çalışmada cinsiyetin persistans açısından bağımsız bir belirleyici olmadığı bildirilmiştir. Margolis ve ark. tarafından yapılan geniş kohort çalışmasında hastalık şiddeti ve başlangıç yaşı ön plana çıkarken cinsiyetin anlamlı bir belirleyici olmadığı gösterilmiştir (78). Benzer şekilde sistematik derleme ve meta-analizlerde de cinsiyetin hastalığın uzun dönem seyri üzerindeki etkisinin tutarsız olduğu ve çalışmalar arasında farklı sonuçlar bulunduğu belirtilmektedir (23). Ayrıca atopik dermatitin farklı klinik alt gruplarını inceleyen çalışmalarda cinsiyet dağılımında değişkenlik gözlenmesine rağmen, persistans açısından belirleyici bir rol saptanmamıştır (33). Bu bulgular, atopik dermatitin klinik seyrinin cinsiyetten ziyade hastalık şiddeti, genetik yatkınlık ve eşlik eden atopik komorbiditeler gibi faktörler tarafından belirlendiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hastalık şiddeti, parental atopi ve respiratuvar atopik komorbiditelerin hem 3 yaş hem de 5 yaş persistansı ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tanı anındaki objektif SCORAD skorunun artması ile persistans riskinin anlamlı şekilde yükselmesi, erken dönemdeki inflamatuvar yükün hastalığın uzun dönem seyrini belirlemede önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Bu bulgu, erken dönemde daha şiddetli inflamasyonun epidermal bariyer hasarını artırarak kronik inflamatuvar süreci sürdürebileceği yönündeki görüşleri desteklemektedir. Kaplan–Meier analizlerinde de benzer şekilde, daha yüksek SCORAD skoruna sahip hastalarda semptomların daha uzun süre devam ettiği ve eğrilerin belirgin şekilde ayrıştığı gözlenmiştir. Bu durum, hastalık şiddetinin yalnızca mevcut klinik

tabloyu değil, aynı zamanda hastalığın süresini de belirleyen temel faktörlerden biri olduğunu göstermektedir. Literatürde de hastalık şiddetinin atopik dermatitin kronikleşmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (77,78).

Benzer şekilde, anne veya babada atopi öyküsünün varlığı, genetik yatkınlığın hastalığın kronikleşmesinde önemli bir rol oynadığını desteklemektedir (79). Parental atopi varlığı, çalışmamızda persistans için önemli ve bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Anne veya babada atopi öyküsü bulunan hastalarda hem 3 yaş hem de 5 yaşta persistans oranlarının daha yüksek olması, genetik yatkınlığın hastalığın doğal seyrinde belirleyici rol oynadığını düşündürmektedir. Epidermal bariyer fonksiyonunu etkileyen genetik faktörler ve immün yanıtı düzenleyen mekanizmalar, atopik dermatitin hem başlangıcında hem de kronikleşmesinde etkili olabilir.

Respiratuvar atopik hastalıklar ile atopik dermatit persistansı arasındaki güçlü ilişki, çalışmamızın en dikkat çekici bulgularından biridir. Özellikle astım semptomlarının her iki zaman noktasında da bağımsız bir risk faktörü olarak saptanması ve bu hastalarda semptomların daha uzun süre devam ettiğinin gösterilmesi, atopik dermatitin sistemik bir atopik sürecin parçası olduğunu desteklemektedir. Bu bulgular, “atopik yürüyüş” kavramı ile uyumlu olup, erken dönemde gelişen cilt bariyer bozukluğunun ilerleyen dönemlerde respiratuvar atopik hastalıklara zemin hazırlayabileceğini düşündürmektedir. Atopik dermatit, astım ve alerjik rinit arasındaki bu ardışık ilişki birçok çalışmada tanımlanmıştır (80,81). Alerjik rinitin tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunmasına rağmen çok değişkenli analizde etkisini kaybetmesi, bu hastalıkların birbirleriyle olan güçlü ilişkisi ve ortak patofizyolojik mekanizmalar ile açıklanabilir. Bununla birlikte Kaplan–Meier analizlerinde rinit varlığında semptom süresinin uzaması, bu ilişkinin klinik olarak anlamlı olduğunu desteklemektedir.

İlk semptom yaşının çok değişkenli analizde her iki zaman noktası için bağımsız bir risk faktörü olarak ortaya çıkması, çalışmamızın bulgularından biridir. Kim ve ark. tarafından yapılan geniş ölçekli sistematik derleme ve meta-analizde, yaşamın ilk iki yılında başlayan atopik dermatitin daha düşük persistans ile ilişkili olduğu, buna karşılık daha geç başlangıçlı hastalığın daha kronik seyir gösterme eğiliminde olduğu bildirilmiştir (23). Ancak erken başlangıçlı atopik dermatit kendi içinde değerlendirildiğinde literatürde yaşamın ilk aylarında başlayan atopik dermatitin genellikle daha persistan seyir ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda yalnızca yaşamın ilk yılında başlayan olguların dahil edilmesine rağmen, başlangıç yaşı ile persistans arasındaki ilişki literatürde bildirilen bu ilişki ile uyumlu bulunmamıştır; bu farklılık, çalışmamızdaki dar başlangıç yaşı aralığı ile ilişkili olabilir (semptom başlangıç yaşı: medyan 3 ay, IQR 2–4 ay).

Çevresel faktörler açısından değerlendirildiğinde, yaşamın ilk yılında sigara maruziyetinin üç yaş persistansı için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Beş yaş analizinde prenatal sigara maruziyetinin anlamlı bulunması, intrauterin ve erken postnatal dönemdeki çevresel etkilerin immün sistem gelişimi üzerindeki uzun dönemli etkilerini desteklemektedir. Sigara maruziyetinin epitel bariyer fonksiyonunu bozarak ve inflamatuvar yanıtı artırarak atopik hastalık riskini artırdığı bilinmektedir (82,83). Bu bulgular, çevresel faktörlerin yalnızca hastalığın ortaya çıkışında değil, aynı zamanda hastalığın kronikleşmesinde de rol oynayabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda doğum şekli, prematürite, anne sütü alma süresi, ek gıdaya başlama yaşı, kardeş sayısı ve evde yaşayan kişi sayısı gibi çevresel ve perinatal faktörler ile atopik dermatit persistansı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatürde bu faktörlerin atopik dermatit gelişimi üzerindeki etkisi geniş şekilde incelenmiş olmakla birlikte, hastalığın uzun dönem seyri ve persistansı üzerindeki etkileri daha sınırlı ve tutarsızdır. Özellikle doğum şeklinin erken mikrobiyota gelişimini etkileyebileceği ve atopik hastalık riskini değiştirebileceği öne sürülmüş olsa da, uzun dönem klinik seyir üzerindeki etkisinin belirgin olmadığı bildirilmiştir (40). Benzer şekilde prematüritenin immün sistem gelişimini etkileyebileceği düşünülmekle birlikte, atopik dermatit persistansı ile ilişkisi net olarak gösterilememiştir (5).

Anne sütü ile beslenmenin atopik hastalıklara karşı koruyucu etkisi uzun yıllardır tartışılmakta olup, bazı çalışmalarda koruyucu etki bildirilirken, sistematik derlemelerde bu ilişkinin tutarsız olduğu ve özellikle atopik dermatitin uzun dönem seyri üzerindeki etkisinin sınırlı olduğu belirtilmiştir (42,83). Benzer şekilde ek gıdaya başlama yaşı ve erken yaşam beslenme alışkanlıklarının atopik hastalıkların gelişimi üzerindeki etkileri incelenmiş olmakla birlikte, bu faktörlerin hastalığın persistansı üzerindeki rolü net değildir.

Aile yapısı ve çevresel maruziyetler açısından değerlendirildiğinde, kardeş sayısı ve evde yaşayan kişi sayısının atopik hastalıklar ile ilişkisi “hijyen hipotezi” çerçevesinde ele alınmaktadır. Buna göre erken yaşamda artmış mikrobiyal maruziyetin atopik hastalık riskini azaltabileceği öne sürülmektedir (20). Ancak bu ilişkinin hastalığın uzun dönem seyri ve persistansı üzerindeki etkisi konusunda yeterli ve tutarlı veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda da bu faktörlerin atopik dermatit persistansı ile ilişkili bulunmaması, çevresel ve perinatal faktörlerin hastalığın ortaya çıkışında rol oynayabileceğini, ancak kronikleşme sürecinin daha çok genetik yatkınlık, hastalık şiddeti ve eşlik eden atopik komorbiditeler tarafından belirlendiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda total IgE düzeyleri ve eozinofil sayıları ile hastalık persistansı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hatta beş yaş analizinde daha düşük eozinofil düzeylerinin

persistans ile ilişkili bulunması dikkat çekicidir. Benzer şekilde, besin duyarlılığı ile persistans arasında ters yönlü bir ilişki eğilimi gözlenmiştir. Bu bulgular, klasik olarak kabul edilen “atopik yük arttıkça hastalık şiddeti artar” yaklaşımının tüm hastalar için geçerli olmayabileceğini, persistan hastalık fenotipinin klasik IgE-eozinofil aracılı atopik yanıtın ötesinde, daha kompleks ve heterojen immün mekanizmalar ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Güncel literatürde atopik dermatitin yalnızca Th2-dominant bir hastalık olmadığı, Th22, Th17 ve innate immün yanıtların da hastalık patogeneğinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (84). Ayrıca akut ve kronik lezyonlar arasında sitokin profili açısından belirgin farklılıklar olduğu, kronik fazda inflamatuvar yanıtın daha kompleks hale geldiği bildirilmektedir (85). Bu bağlamda, IgE ve eozinofil düzeylerinin hastalığın belirli bir immünolojik alt tipini yansıttığı, ancak persistans gibi uzun dönem klinik sonuçları tek başına öngörmeye yetersiz kalabileceği düşünülebilir.

“Besin duyarlılığı ile persistans arasında ters yönlü bir ilişki eğilimi saptanması dikkat çekici olmakla birlikte, bu ilişkinin çok değişkenli analizlerde bağımsız olarak anlamlılığını korumadığı görülmüştür. Ayrıca en sık gözlenen besin duyarlılığı olan yumurta duyarlılığı ile tekli ve çoklu besin duyarlılıkları ayrı ayrı değerlendirilerek hem üç hem de beş yaş persistansı için yapılan çok değişkenli analizlerde de anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, besin duyarlılığının atopik dermatit persistansı üzerinde doğrudan bağımsız bir belirleyici olmaktan ziyade, erken çocukluk dönemine özgü geçici bir fenotipin göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim bazı çalışmalarda besin duyarlılığı bulunan çocuklarda zaman içerisinde tolerans gelişebildiği ve bu grubun daha hafif seyir gösterebildiği bildirilmiştir (35,36).

”Klinik tutulum bölgeleri açısından değerlendirildiğinde, beş yaş persistansı olan grupta başlangıçta ekstremitte tutulumunun daha sık olması ve üç yaş analizinde göz çevresi tutulumunun anlamlı bulunması, hastalığın başlangıç fenotipinin uzun dönem prognoz hakkında ipuçları verebileceğini düşündürmektedir. Ancak bu bulguların daha geniş ve prospektif çalışmalar ile doğrulanması gerekmektedir.

Bu çalışmanın güçlü yönleri arasında geniş örneklem büyüklüğü, erken çocukluk yaş grubuna odaklanması ve hastalık şiddetinin objektif bir skor ile değerlendirilmesi yer almaktadır. Bununla birlikte, çalışmanın retrospektif tasarımı, tek merkezli olması ve bazı değişkenler için veri eksikliği olasılığı önemli kısıtlılıklar arasında yer almaktadır. Ayrıca, çalışmanın tek merkezli yapısı ve seçilmiş hasta popülasyonu nedeniyle bulguların genel popülasyonu tam olarak yansıtmayabileceği ve genellenebilirliğinin sınırlı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Takip sürelerinin heterojen olması ve bazı hastaların daha uzun süre

izlenmiş olması ise persistans analizlerini etkileyebilecek potansiyel bir yanlılık kaynağı olarak değerlendirilebilir. Sonuç olarak, bu çalışma erken çocukluk çağında atopik dermatitin çoğunlukla kendini sınırlayan bir seyir izlediğini, ancak belirli klinik ve demografik özelliklere sahip hastalarda hastalığın daha uzun süre devam edebileceğini göstermektedir. Özellikle hastalık şiddeti, parental atopi, respiratuvar atopik komorbiditeler ve erken yaşam çevresel maruziyetleri persistans açısından belirleyici faktörler olarak öne çıkmaktadır. Buna karşın IgE düzeyleri ve eozinofil sayıları gibi klasik atopik belirteçlerin hastalığın uzun dönem seyrini öngörmede sınırlı olduğu görülmektedir. Bu bulgular, atopik dermatitin heterojen yapısını ve farklı immünolojik alt tiplerinin varlığını desteklemekte olup, yüksek riskli hastaların erken dönemde tanımlanarak daha yakından izlenmesi ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından klinik önem taşımaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada erken çocukluk döneminde Atopik dermatit tanısı alan hastaların büyük çoğunluğunda semptomların zaman içerisinde gerilediği, ancak belirli bir hasta grubunda hastalığın 3 ve 5 yaşına kadar persiste edebildiği gösterilmiştir. Elde edilen bulgular aşağıda özetlenmiştir:

- Atopik dermatitin erken çocukluk döneminde çoğunlukla kendini sınırlayan bir seyir izlediği, ancak klinik olarak anlamlı bir alt grupta hastalığın persiste ettiği saptanmıştır.
- Hastalık şiddeti (objektif SCORAD), parental atopi ve respiratuvar atopik komorbiditelerin (özellikle astım semptomları) hastalık persistansı ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- Kaplan–Meier analizleri, bu faktörlere sahip hastalarda semptomların daha uzun süre devam ettiğini ortaya koymuştur.
- İlk semptom yaşının artması ile hastalık persistansı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.
- Erken yaşamda sigara maruziyetinin hastalık persistansı ile ilişkili olduğu görülmüştür.
- Buna karşın cinsiyet, doğum şekli, prematürite, anne sütü alma süresi, ek gıdaya başlama yaşı, total IgE düzeyleri ve eozinofil sayıları ile hastalık persistansı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Bu bulgular, atopik dermatitin heterojen yapısını ve hastalığın yalnızca başlangıcı değil, uzun dönem seyri açısından da değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Öneriler

- Hastalık şiddeti yüksek, parental atopi öyküsü bulunan ve respiratuvar atopik komorbiditeleri olan hastalar yüksek riskli grup olarak değerlendirilmeli ve daha yakından izlenmelidir.
- Erken dönemde riskli hastaların tanımlanması, bireyselleştirilmiş tedavi ve izlem stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.
- Erken yaşamda sigara maruziyetinin önlenmesine yönelik koruyucu halk sağlığı yaklaşımları güçlendirilmelidir.
- Atopik dermatitin farklı fenotip ve endotiplerini ortaya koymaya yönelik prospektif ve çok merkezli çalışmalar planlanmalıdır.
- Hastalığın uzun dönem seyri ve persistansı üzerine etkili faktörlerin daha iyi anlaşılabilmesi için daha uzun süreli izlem çalışmaları gereklidir.

7. KAYNAKÇA

1. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(Suppl 1):8–16.
2. Odhiambo JA, et al. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1251–1258.e23.
3. Barbarot S, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(6):1813–1820.e1.
4. Kim JP, et al. Persistence of atopic dermatitis and risk factors in early childhood: a population-based cohort study. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(5):421–428.
5. Flohr C, et al. Risk factors for persistent atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):681–688.
6. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(1):209–213.
7. Wise F, Sulzberger MB. The diagnosis and treatment of dermatitis. 1933; New York: Macmillan.
8. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1980;92:44–47.9.
9. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2003;361(9352):151–160.
10. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev.* 2011;242(1):233–246.
11. Palmer CN, 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):441–446.
12. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016;387(10023):1109–1122.
13. Odhiambo JA, et al. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1251–1258.e23.
14. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1483–1494.
15. Illi S, et al. Natural course of atopic dermatitis and atopic sensitization in the first 7 years of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):925–931.
16. Civelek E, et al. Prevalence of atopic dermatitis in Turkish children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(5):485–490.
17. Türkiye Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği. Çocuklarda alerjik hastalıkların prevalansı raporu, 2020.

18. Wollenberg A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682.
19. Mortz CG, et al. Risk factors for atopic dermatitis in adolescence: a longitudinal study. *Acta Derm Venereol*. 2002;82(5):361–365.
20. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299(6710):1259–1260.
21. Williams H, Robertson C, Stewart A, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(1 Pt 1):125–138.
22. Deckers IA, et al. Skin barrier dysfunction in atopic dermatitis and its prevention: a narrative review. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4(1):12–19.
23. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(4):681–687.e11.
24. Brown SJ, McLean WHI. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 2):751–762.
25. Elias PM, et al. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: external triggers and internal cytokine imbalance. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1337–1343.
26. Leung DYM, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):769–779.
27. Noda S, et al. Th2 cytokines increase *Staphylococcus aureus* colonization by suppressing antimicrobial peptide production in keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2012;132(12):2848–2857.
28. Novak N, et al. Regulatory T cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(5):1120–1126.
29. Totté JE, et al. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(4):687–695.
30. Kong HH, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. 2012;22(5):850–859.
31. Kim JP, et al. Risk factors of persistent atopic dermatitis in early childhood: a nationwide birth cohort study. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(1):18–28.

32. Thomsen SF. Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. *ISRN Allergy*. 2014;2014:354250.
33. Paternoster L, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2015;47(12):1449–1456.
34. Williams HC, et al. The U.K. Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1994;131(3):383–396.
35. Eigenmann PA, et al. Prevalence of food allergy in children with atopic dermatitis. *Pediatrics*. 1998;101(3):E8.
36. Kapoor R, et al. Association between food allergy and eczema in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(6):572–580.
37. Kim BE, Leung DYM. Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(3):207–215.
38. Belgrave DC, et al. Environmental exposures and the development of asthma: lessons from birth cohort studies. *Lancet Respir Med*. 2013;1(9):723–732.
39. Rodriguez E, et al. Epigenetic regulation in inflammatory skin diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):1049–1060.
40. Dominguez-Bello MG, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(26):11971–11975.
41. Barker DJ. Intrauterine programming of chronic disease. *Clin Sci*. 1998;95(2):115–128.
42. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD003517.
43. Oranje AP, et al. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis (SCORAD) index. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(6):710–713.
44. Stalder JF, et al. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology*. 1993;186(1):23–31.
45. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(2):144–151.
46. Arrieta MC, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood atopy. *Science Transl Med*. 2015;7(307):307ra152.

47. Eichenfield LF, 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):338–351.
48. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1483–1494.
49. Leung DYM, et al. Pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(5):S125–S128.
50. Silverberg JI, et al. Adult-onset atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):91–103.
51. Mollanazar NK, et al. Prurigo nodularis: a review of clinical features, pathophysiology, and management. *Int J Dermatol*. 2016;55(12):1303–1311.
52. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract*. 2006;60(8):984–992.
53. Leung DYM, et al. Atopic dermatitis: from pathogenesis to treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):S121–S134.
54. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergic disease: atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):205–208.
55. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):99–106.
56. Williams HC. Differential diagnosis of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(7):566–570.
57. Oranje AP, et al. Practical issues on interpretation of IgE testing in children with eczema. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000;11(4):212–221.
58. Sidbury R, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 3. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):327–349.
59. Eichenfield LF, et al. Atopic dermatitis: Evolving therapeutic strategies. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(5):528–538.
60. Lio PA, et al. Practical approach to atopic dermatitis management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(2):168–178.
61. Cork MJ, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(8):1892–1908.
62. Simpson EL. Atopic dermatitis: A review of topical treatment options. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(3):633–640.
63. Ring J, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). *Allergy*. 2012;67(6):836–847.

64. Wollenberg A, et al. Proactive treatment in adult patients with atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(5):576–584.
65. Hon KL, et al. Efficacy and tolerability of antihistamines in atopic dermatitis: A review. *Drugs*. 2010;70(3):343–354.
66. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(6 Suppl):S118–S127.
67. Drucker AM. Systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis in adults and children. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(2):521–528.
68. Blauvelt A, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab. *Lancet*. 2017;389(10086):2287–2303.
69. Bieber T. JAK inhibitors in atopic dermatitis: A promising new treatment modality. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):3–10.
70. Huang JT, et al. Topical treatment with liposomal antimicrobial peptides in a mouse model of *S. aureus* colonization. *J Invest Dermatol*. 2014;134(2):456–460.
71. Dawe RS. Phototherapy in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(5):516–520.
72. Chamlin SL, et al. Quality of life outcomes for children with atopic dermatitis and their families. *Curr Opin Pediatr*. 2004;16(4):446–449.
73. Darsow, U., Wollenberg, A., Simon, D., et al. (1997). "SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis." *Dermatology*, 195(1), 10–19. DOI: 10.1159/000245677
74. Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index and its Relevance in Clinical Practice. Oranje, A. P., et al. *Allergy*, 2007; **62**(6): 623–628. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01312.x
75. 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. *Lancet*. 2004;364(9430):1169–1174.
76. Williams HC, Strachan DP, Hay RJ. Childhood eczema: disease of the advantaged? *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):145–151.
77. Schmitt J, Apfelbacher C, Chen CM, Romanos M, Lehmann I, Herbarth O, et al. Infant-onset eczema in relation to mental health problems at age 10 years: results from a prospective birth cohort study. *J Invest Dermatol*. 2010;130(4):1128–1134.
78. Margolis JS, Abuabara K, Bilker W, Hoffstad O, Margolis DJ. Persistence of mild to moderate atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2014;150(6):593–600.

79. Bisgaard H, Simpson A, Palmer CN, Bønnelykke K, McLean I, Mukhopadhyay S, et al. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1299–1306.
80. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S114–S120.
81. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):302–308.
82. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;129(4):735–744.
83. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, Dai X, Tham R, Lowe AJ, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(11):1717–1731.
84. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(9):549–561.
85. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, et al. Progressive activation of TH2/TH22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1344–1354.