



T.C

**ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ATOPIK DERMATİTLİ ÇOCUKLARIN METABOLİK
PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Eda ERDEM

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Gülbin BİNGÖL

2025

İSTANBUL

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Eda Erdem

İstanbul - 2025

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim hayallerimin ve beklentilerimin çok ötesinde bir deneyim sundu bana. Bu nedenle bu bölüm kelimelerin yetmeyeceği kadar derin duygular barındırıyor. Öncelikle ailem gibi olan Acıbadem Hastanesi'nin tüm çalışanlarına en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez öğrencisi olduğum için minnettar olduğum, akademik başarıları ve hekimlik becerileri ile birlikte sosyal anlamda da bana ilham veren, hiçbir konuda beni yalnız bırakmayan ve desteğini her koşulda hissettiğim, en zor günümde bile yüzümü gülümseten, tanımaktan ve öğrencisi olmaktan gurur duyduğum canım hocam Sayın *Prof. Dr. Gülbin Bingöl'e*,

Bilgi ve tecrübeleriyle bizi aydınlatan, desteklerini her zaman hissettiğim başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın *Prof. Dr. Serap Semiz* olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Çocuk hekimliği ile ilgili attığı sağlam temel ve akademik bakışıyla bize ilham olan Sayın *Prof. Dr. Agop Çıtak'a*, bizi hiçbir zaman yalnız bırakmayan, bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım, farklı bakış açılarıyla güldürürken düşündüren çok kıymetli hocam *Prof. Dr. Ayşe Korkmaz Toygar'a*, akademik olarak desteklerini her zaman hissetmenin yanında ihtisas sürecim boyunca hep yanımda hissettiğim Sayın *Doc. Dr. Burcu Bulum Akbulut*, *Prof. Dr. Serdar Beken*, *Doç. Dr. Burçin Beken*, *Doç. Dr. Saygın Abalı* ve *Dr. Yasemin Ersözlü'ye*,

Birlikte güldüğümüz, ağladığımız, yorulduğumuz ama her gün birbirimizi daha iyi tanıyıp güçlendiğimiz, sayısız güzel anıya imza attığımız çok kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan, sevgileri ve destekleriyle bana güç veren tüm dostlarıma,

Bu satırları yazmamı mümkün kılan, hayattaki en büyük şansım olan sevgili anneme, babama ve canım ağabeyime,

Sonsuz saygı ve sevgilerimle teşekkürlerimi sunuyorum..

Eda ERDEM

Haziran 2025

İÇİNDEKİLER

BEYAN	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	iv
KISALTMALAR	vii
TABLolar	xi
ŞEKİLLER	xii
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. TANIM VE TARİHÇE	5
2.2 EPİDEMİYOLOJİ	5
2.3 ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ	7
2.3.1 Genetik	7
2.3.2 Deri Bariyer Bozukluğu ve Staphylococcus Aureus Kolonizasyonu	8
2.3.3 Atopik Dermatitin İmmünopatogenezi	8
2.4 ATOPIK DERMATİT KLİNİK BULGULAR	10
2.5 ATOPIK DERMATİT TANI KRİTERLERİ	13
2.6 ATOPIK DERMATİT AYIRICI TANISI	15
2.7 ATOPIK DERMATİT ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	17
2.8 ATOPIK DERMATİT İLE BESİN ALERJİSİ İLİŞKİSİ	
VE ATOPIK YÜRÜYÜŞ	18
2.9 ATOPIK DERMATİT TEDAVİSİ	19

2.10 ATOPIK DERMATİT VE METABOLOMİK	23
3. MATERYAL VE METOT	27
3.1. KATILIMCI ÖZELLİKLERİ	27
3.2. YÖNTEM	28
3.2.1 Laboratuvar Analizleri	28
3.2.2 IVDr NMR Spektrometrisi Temelli Metabolit Profilleme	29
3.2.3 Besin Yükleme Testi	35
3.3 İSTATİKSEL ANALİZ	36
4. BULGULAR	37
4.1 DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	37
4.2 KLİNİK BULGULAR	38
4.3 LABORATUVAR BULGULARI	39
4.4 METABOLİK FENOTİPLEME SONUÇLARI	40
4.5 KORELASYON ÇALIŞMALARI	47
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR	62
7. KAYNAKLAR	64
8.EKLER	
EK 1 Etik Kurul Onayı	73
EK 2 Etik Kurul Onayı 2	74
EK 3 Ebeveyn Aydınlatılmış Onam Formu	75
EK 4 SCORAD İndeksi	77

KISALTMALAR

ABA1 : Apo-B100/Apo-A1

AD : Atopik Dermatit

CLIA: Chemiluminescent Immunoassay

EFA: Temel Yağ Asidi

ERETIC: Electronic Reference To access In vivo Concentrations

FDA : Food and Drug Administration

FLG : Filaggrin Geni

HnA1 : HDL-n- Apo-A1

HnA2 : HDL-n- Apo-A2

HnCH : HDL-n- Kolesterol

HnFC : HDL-n- Serbest Kolesterol

HnPL: HDL-n- Fosfolipid

HnTG : HDL-n- Trigliserid

HDA1 : HDL-Apo A1

HDA2 : HDL-Apo A2

HDCH : HDL-Kolesterol

HDFC : HDL-Serbest Kolesterol

HDL : High Density Lipoprotein (Yüksek yoğunluklu lipoprotein)

HDPL : HDL-Fosfolipid

HDTG : HDL-Trigliserid

IDCH : IDL-Kolesterol

IDEc : İnflamatuvar Dendritik Epidermal Hücreler

IDL : Orta Yoğunluklu Lipoprotein

InA1 : IDL-n- Apo-A1

InA2 : IDL-n- Apo-A2

InCH : IDL-n- Kolesterol

InFC : IDL-n- Serbest Kolesterol

InPL: IDL-n- Fosfolipid

InTG : IDL-n- Trigliserid

IDPL : IDL-Fosfolipid

IDPN : IDL Partikül sayısı

IDTG: IDL-Trigliserid

IL: İnterlökin

IgE : İmmunglobulin E

JAKi : Janus Kinaz İnhibitörleri

KG : Kontrol Grubu

LC : Langerhans hücresi

LDAB : LDL-Apo B

LDCH : LDL-Kolesterol

LDLC : LDL-Serbest Kolesterol

LDH : LDL-Kolesterol/HDL-Kolesterol

LDL: Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)

LnA1 : LDL-n- Apo-A1

LnA2 : LDL-n- Apo-A2

LnCH : LDL-n- Kolesterol

LnFC : LDL-n- Serbest Kolesterol

LnPL: LDL-n- Fosfolipid

LnTG :LDL-n- Trigliserid

LDPL : LDL-Fosfolipid

LDPN : LDL Partikül sayısı

LDTG : LDL-Trigliserid

MMF : Mikofenolat Mofetil

MTX : Metotreksat

NMR : Nükleer Manyetik Rezonans

SCORAD : Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index (Atopik dermatit şiddet ölçeği)

SPINK5 : Serin Proteaz İnhibitörleri Kazal Tip 5

TCA :Trikarboksilik Asit Döngüsü

TH2 : T Helper 2

TIM-1 : T Hücre Immunoglobulin Musin Domain Protein

TKS : Topikal Kortikosteroid

TKA : Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

TPA1 : Total Partikül Apo-A1

TPA2 : Total Partikül Apo-A2

TPAB : Total Partikül Apo-B100

TPBN : Total Partikül Sayısı

TPCH : Total Partikül Kolesterol

TPTG : Total Partikül Trigliserid

VLAB : VLDL-Apo B

VLCH : VLDL-Kolesterol

VLDL : Very Light Density Lipoprotein (Çok düşük yoğunluklu lipoprotein)

VnA1 : VLDL-n- Apo-A1

VnA2 : VLDL-n- Apo-A2

VnCH : VLDL-n- Kolesterol

VnFC : VLDL-n- Serbest Kolesterol

VnPL:VLDL-n- Fosfolipid

VnTG : HDL-n- Trigliserid

VLFC : VLDL-Serbest Kolesterol

VLPL : VLDL-Fosfolipid

VLPN : VLDL Partikül Sayısı

VLTG : VLDL-Trigliserid

TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 2.1 Atopik dermatit tanısında kullanılan Hanifin - Rajka Kriterleri	13
Tablo 2.2 Atopik Dermatit Ayırıcı Tanısı	16
Tablo 2.3 SCORAD indeksine göre atopik dermatit şiddetinin sınıflandırılması	18
Tablo 3.1 IVDr-NMR yöntemi ile analiz edilen serum metabolitleri	30
Tablo 3.2 Besin yükleme testi için hastaların seçimi	35
Tablo 4.1 AD ve KG demografik özellikleri	38
Tablo 4.2 AD'li hastalarda vücut tutulum bölgelerinin dağılımı	39
Tablo 4.3 AD grubunda hastalık başlama yaşı ve SCORAD indeksi	39
Tablo 4.4 Hasta grubu serum eozinofil ve IgE düzeyleri	39
Tablo 4.5 Hasta grubu besin alerjisi oranları	40
Tablo 4.6 Serum lipit profili ve alt tiplerinin içerik dağılımı	41
Tablo 4.7 VLDL alt fraksiyonlarının lipid ve apoprotein içeriklerine göre dağılımı	42
Tablo 4.8 LDL alt fraksiyonlarının lipid ve apoprotein içeriklerine göre dağılımı	44
Tablo 4.9 HDL alt fraksiyonlarının lipid ve apoprotein içeriklerine göre dağılımı	46
Tablo 4.10 Anlamlı fark saptanan metabolit değerleri	47
Tablo 4.11 SCORAD ile metabolit korelasyonları	48
Tablo 4.12 Hastalık başlama zamanı ile metabolit korelasyonları	48

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1 Atopik Dermatitin İmmünopatogenezi	10
Şekil 2.2 Atopik dermatitte yaşa göre tipik tutulum bölgeleri	12
Şekil 2.3 Çocukluk çağı atopik dermatitine güncel yaklaşım	22
Şekil 2.4 Metabolomik profili etkileyen faktörler	26
Şekil 4.1 LDL ve VLDL alt fraksiyonlarının trigliserit ile kolesterol içerik oranları	43
Şekil 4.2 LDL alt fraksiyonlarının trigliserit içerik oranları	45
Şekil 4.3 HDL alt fraksiyonlarının içerikleri oranı	45
Şekil 4.4 Anlamlı fark saptanan metabolit değerleri	47
Şekil 4.5 Metabolomlar ile SCORAD skoru korelasyonu ısı haritası	48
Şekil 4.6 Metabolomlar ile hastalık başlama zamanı korelasyonu ısı haritası	49
Şekil 4.7 Cinsiyetler arası metabolomların değişimi	49
Şekil 4.8 Besin alerjileri ile metabolomların değişimi	50
Şekil 4.9 Ailede alerji öyküsü varlığı ile metabolomların değişimi	51

ÖZET

ATOPIK DERMATİTLİ ÇOCUKLARIN METABOLİK PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve Amaç: Atopik dermatit (AD), genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Tanısı yalnızca klinik bulgulara dayanmaktadır ve spesifik bir biyobelirteci bulunmamaktadır. Bu çalışmada, AD'li çocuklarda metabolik yolaklardaki değişikliklerin belirlenmesi ve klinik bulgularla ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada 0-1 yaş aralığındaki 21 atopik dermatit hastası ile aynı yaş ve cinsiyetteki 10 sağlıklı çocuktan serum örnekleri toplanarak IVDr Nükleer Manyetik Rezonans Metabolomik Analizi çalışılmıştır. Hastalığın klinik bulguları, SCORAD indeksi ve alerjik durumları ile korelasyon değerlendirilmiştir.

Bulgular: Metabolik analiz sonucunda AD grubu serum metabolit düzeylerinde; VLDL alt fraksiyonlarında kolesterol, serbest kolesterol, fosfolipit ve trigliserit düzeyleri artmış ($p=0,008$); HDL içeriğinde kolesterol, serbest kolesterol, fosfolipit ve apoprotein düzeyleri azalmış bulundu ($p=0,008$). IDL total partikül sayısı ($p=0,031$) ve IDL-ApoB miktarı ($p = 0.023$) yüksek; LDL alt fraksiyonlarında, LDL1 trigliserit düzeyi artmış ($p=0,004$), LDL3'te azalmış ($p=0,031$) saptandı. Glutamin düzeyi anlamlı olarak yüksek ($p = 0.002$); fenilalanin ($p = 0.039$) ve kolin ($p < 0.001$) düzeyleri düşük sonuçlandı. Hastalığın klinik ve demografik özellikleri, SCORAD skoru ve alerjik durumları ile serum metabolit düzeyleri arasında anlamlı korelasyonlar belirlendi.

Tartışma ve Sonuç: Elde edilen bulgular AD'nin deriyle sınırlı kalmayıp sistemik metabolik değişikliklerle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Metabolit düzeylerindeki farklılıklar ve klinik parametrelerle anlamlı korelasyonları hastalığın sistemik etkilerinin anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Elde edilen sonuçlar atopik dermatitin patogenezinin daha ayrıntılı biçimde incelenmesi ve metabolik biyobelirteçlerin tanı ve hastalık yönetimindeki potansiyel rolünün değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE METABOLIC PROFILE IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

Introduction and Aim: Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease resulting from the interaction between genetic predisposition and environmental factors. Diagnosis is based just on clinical findings, as no specific biomarker has yet been identified. This study aimed to identify alterations in metabolic pathways in children with AD and to evaluate their association with clinical findings.

Methods: Serum samples were collected from 21 children aged 0–1 years diagnosed with AD and 10 healthy controls matched for age and sex. Metabolomic analysis was performed using IVDr-Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectroscopy. Correlation analyses were conducted between serum metabolite levels and clinical parameters, including SCORAD index, allergic status and demographic characteristics.

Results: Significant alterations in serum metabolite levels were identified in the AD group. Levels of cholesterol, free cholesterol, phospholipids and triglycerides were elevated in VLDL subfractions ($p=0,008$). In HDL fractions levels of cholesterol, free cholesterol, phospholipids and apoproteins were found to be decreased ($p=0,008$). IDL total particle count ($p=0,031$) and IDL-ApoB levels ($p = 0.023$) were increased. Triglyceride levels were elevated in LDL1 and decreased in LDL3 subfractions. Glutamine levels were significantly elevated ($p = 0.002$), phenylalanine ($p = 0.039$) and choline ($p < 0.001$) levels were reduced. Significant correlations were observed between metabolite levels and SCORAD scores, allergic status and demographic factors.

Discussion and Conclusion: The findings suggest that AD may not be limited to cutaneous involvement but is also associated with systemic metabolic alterations. Variations in metabolite levels and their correlation with clinical parameters enhance the understanding of the disease's systemic impact. These results underscore the need for further exploration of AD pathogenesis and suggest a potential role for metabolic biomarkers in diagnosis and disease management.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atopik dermatit (AD) veya egzama çocukluk çağının en sık görülen kronik, tekrarlayan, kaşıntılı ve inflamatuvar deri hastalığıdır. Sıklıkla süt çocukluğu döneminde başlar. Çocuklarda ortalama %15-20, yetişkinlerde %1-10 arasında prevalans bildirilmektedir ve gelişmiş ülkelerde hastalığın insidansı hızla artmaktadır (1). Ülkemizde sıklığı %7,5-%17,1 arasında bulunmuştur (2).

Atopik dermatit genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle oluşan kompleks bir hastalıktır. AD'nin patofizyolojisi yapılan çok sayıda klinik, laboratuvar ve deneysel çalışmaya rağmen net olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın etiolojisinde genetik yatkınlık, çevresel faktörler, epidermal bariyer bozukluğu, immün sistem bozukluğu gibi çoklu faktörler suçlanmaktadır (3). Atopik dermatitli hastalarda bütünlüğü bozulmuş deri bariyeri, deri doğal immün yanıtında azalma ve çevresel alerjenler ile mikroplara aşırı artmış T hücre cevabı sonucunda kronik cilt inflamasyonu gelişmektedir. Atopik olmayan ciltlerle karşılaştırıldığında AD hastalarının sağlam deri dokusunda lokal Th2 hücre infiltrasyonu gerçekleşmektedir (4).

Atopik dermatitte semptomlar genellikle bebeklik döneminde 3-6. aylar arasında başlar. Klinik olarak akut alevlenmelerle karakterize tekrarlayan kaşıntı, kızarıklık, kuruluk ve ekzematöz lezyonlar gözlenir. Lezyonlar yaş ve hastalığın seyrine göre morfoloji ve dağılım farklılığı gösterir. Hastalığın şiddetini değerlendirmek için en yaygın kullanılan değerlendirme ölçeği “atopik dermatit ağırlık ölçeği” (SCORAD)'dir (5). Bu ölçekte deri tutulumunun yaygınlığı, lezyonların özellikleri (eritem, ödem/papulasyon, sulanma/kabuklanma, ekskoriasyon, likenifikasyon, kuruluk) ve hastalığa bağlı uyku bozukluğu, kaşıntı gelişmesi matematiksel formülle hesaplanır. Hesaplanan puan; 25'in altı hafif, 25-50 orta ve 50'nin üzeri ağır AD olarak tanımlanır (6).

Tanı öykü ve tipik morfolojik dağılım gösteren deri lezyonları ile klinik olarak konur. Hastalığa özgül tanısal bir laboratuvar test veya histopatolojik özellik yoktur. Hanifin ve Rajka kriterleri 1980 yılından beri tanıda yaygın olarak kullanılmaktadır (7). Tam kan sayımında eozinofili ($>4\%$) ve/veya serum total IgE yüksekliği tanıda

destekleyici unsurlar olarak kabul edilse de hastalığa spesifik biyobelirteç olmaması bu alandaki çalışmaların devamlılığını gerektirmektedir.

Alerjik yürüyüşün (atopik marşın) ilk basamağını oluşturan atopik dermatit ilerleyen süreçlerde astım ve alerjik rinite doğru ilerleyebilir. Bu süreçte hastalığa sıklıkla besin alerjileri eşlik eder. Atopik dermatitli çocukların yaklaşık üçte birinde besin alerjisi olduğu gösterilmiştir. Başta yumurta olmak üzere süt, yer fıstığı, ağaçlarda yetişen kuruyemişlerin duyarlılığı saptanmaktadır. Atopik dermatit ve duyarlanılan besin arasındaki ilişkinin belirlenmesi için kısa süreli diyet eliminasyonu ve eliminasyona yanıt veren olgularda aynı besinle yükleme testi yapılmalıdır (8). Son yıllarda yüksek seçicilik gösteren alerjene özgü IgE özellikle besin alerjilerinin tanısında ve takibinde kullanılmaktadır (9).

Metabolomik çalışmalar biyolojik örneklerdeki metabolik süreçler sonucu oluşan küçük moleküllerin (metabolitlerin) tanımlanması ve miktar tayini ile ilgilenmektedir. Metabolit seviyeleri metabolik yolları yansıttığı için bu ölçümler hastalıkların anlaşılmasını, tanısını ve yönetimini geliştirmek için bilgi sağlar. Alerjik hastalıkların metabolizmasının anlaşılması ile ilgili çalışmalar vardır. AD'li hastalarda gaita, idrar , deri ve serum örnekleri ile metabolom çalışmaları yapılmaktadır. Her örnek tipinde farklı metabolitlerde azalma veya artış saptanmıştır. Serumda yapılan son çalışmalarda kolesterol, yağ asitleri, glukuronid, stiren, laktik asit, glutamik asit, formik asit metabolitlerinde artış görülürken lutein, betain, fosfatidilkolin, glisin, taurin, kreatinin, karnitinde düşüş görülmüştür (10).

Çalışmamızda Nükleer Manyetik Rezonans tabanlı (IVDr-NMR) Metabolik Fenotipleme ile çalışılan metabolizma sonuçları ile atopik dermatit hastalarında klinik ve laboratuvar bulguları, SCORAD indeksi, spesifik alerjik durumları korelasyonu değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme hastalığın mekanizmalarını ve patofizyolojisini daha iyi anlamamıza, etkili tedavi ve yönetim stratejileri geliştirilmesine yardımcı olacak önemli bir araştırma alanı olarak belirlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TANIM VE TARİHÇE

Atopik dermatit çocuklarda en sık görülen kronik, tekrarlayan, kaşıntılı ve inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Genetik yatkınlık, cilt bariyerinin zayıflığı ve artmış otoimmün yanıt gibi faktörlerin etkileşimi sonucu deri bariyerindeki disfonksiyona bağlı olarak gelişir. Akut alevlenmelerle karakterize tekrarlayan kaşıntı, kızarıklık, kuruluk ve ekzematöz lezyonlar gözlenir. Şiddetli kaşıntı ve uykusuzluk sebebiyle okul başarısını olumsuz etkileyen ve hayat kalitesini düşüren bir sağlık sorunudur. Lezyonlar yaş ve hastalığın seyrine bağlı olarak morfoloji ve dağılım farklılığı gösterir. Semptomlar genellikle bebeklik döneminin 3-6 ayı arasında başlar ve ilerleyen yaşlarda gelişecek alerjik hastalıkların ilk bulgusu olabilir. Hastalığa sıklıkla besin alerjileri eşlik eder. Besin alerjileri ve AD atopik yürüyüşün ilk basamağı olarak kabul edilir (11).

Antik Yunan hekimi Hipokrat yaklaşık 2500 yıl önce kronik ve kaşıntılı cilt hastalığını ilk tanımlayan kişi olmuştur. Hastalarda çok kuru, kalınlaşmış, pullu bir cilt ve kaşıntı olduğunu belirtmiştir (12). Tarih boyunca literatüre bakıldığında gerçek anlamda atopik dermatit tanımlamalarının ancak 19. yüzyılda egzama rubra, konstitüsyonel prurigo, prurigo diatésique, prurigo Besnier gibi çok farklı adlarla yapıldığı görülür. Atopik dermatit terimini 1933 yılında ilk kez Amerikan dermatolog olan Wise ve Marion Sulzberger kullanmıştır. Bu tanımlama küçük yüz ve fleksör bölgelerde kaşıntılı deri lezyonları bulunan, ailesinde atopik hastalık öyküsü olan çocuk hastaları kapsamıştır (13). Bu terim belirli çevresel alerjenlere karşı kalıtsal aşırı hassasiyeti tanımlamak amacıyla 1923 yılında immünolog Arthur Coca ve Robert Cooke tarafından türetilen atopi kelimesine dayanmaktadır. Atopi "ikinci yer ve tuhaf, acayip" anlamına gelen Yunan kelimesi "atophos"tan gelmektedir. Dermatit de Yunan kökenlidir; derma"cilt" ve itis"iltihap" anlamına gelmektedir (14).

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Atopik dermatitin çocuklarda görülme oranı %15-30 arasında değişirken, erişkinlerde bu oran %2-10 civarındadır (1). Dünya genelinde AD prevalansı %0,3 ile %20,5 arasında değişmektedir. Avustralya ve Kuzey Avrupa ülkelerinde prevalans en

yüksek seviyededir. Doğu Avrupa ve Asya gibi bölgelerde ise daha düşük prevalans bildirilmiştir. Ülkeler arasındaki sıklığın farklılık gösterebilmesi objektif tanı testlerinin eksikliği, tekrar eden bir hastalık olması, yaygın olarak kabul görmüş biyobelirteçlerin azlığı gibi metodolojik farklılıkların yanı sıra genetik ve çevresel faktörlerle ilişkilidir. Hastalığın insidansı gelişmiş ve yüksek sosyoekonomik düzeye sahip toplumlarda giderek artmaktadır. Hastalık endüstrileşmenin daha az olduğu gelişmekte olan topluluklarda daha düşük prevalansa sahiptir (15).

Atopik dermatit semptomları genellikle 3-6 ay arasında başlar. Hastaların yarısından fazlası bir yaşından önce, %85'i ise ilk beş yaşta tanı alır. Erken başlayan atopik dermatitte besin alerjileri yaygındır. Bebeklik döneminde en sık görülen besin alerjileri inek sütü ve yumurtayken ergenlik döneminde bunların yerini ağaçta yetişen kuruyemişler ve yer fıstığı alır (16).

Türkiye'de Doğruel ve arkadaşlarının Adana ilinde 0-1 yaşta yaptığı epidemiyolojik çalışmada AD prevalansı %4,3 olarak bildirilmiştir (17). Akçay ve arkadaşlarının İstanbul'da adolesanlar ile yaptığı çalışmada ise hekim tarafından teşhis edilmiş AD prevalansı %2,8 saptanmıştır (18). Civelek ve arkadaşlarının beş farklı şehirde, ortalama 10 yaş grubundaki çocuklarla yaptığı çalışmada, yaşam boyu AD sıklığı %17,1 ve son bir yıldaki AD sıklığı %8,1; doktor tanılı dermatit sıklığı ise %2,6 olarak bulunmuştur. Yaşam boyu ve son bir yıldaki AD sıklıkları şehirler arasında farklılık göstermiştir (19). Denizli ve İzmir'deki ilköğretim öğrencileriyle yapılan 2008 ve 2006 yılına ait iki farklı çalışmada atopik dermatit prevalansı %4,9 olarak saptanmıştır (20, 21). Erzurum ilinde 495 çocukta son 12 aydaki AD sıklığı %11,5 ve doktor tanılı AD sıklığı %3,6 olarak rapor edilmiştir (22). Malatya ilinde 6-7 yaş grubu 480 çocukta yaşam boyu ve son 12 aydaki AD sıklığı sırayla %7,5 ve %6,5 bulunmuştur (23). Aydın ilinde 6-7 yaş grubu çocuklarda yaşam boyu ve son 12 ay AD sıklığı sırayla %9,6 ve 7,8, doktor tanılı egzama sıklığı %2,9, 13- 14 yaş grubu çocuklarda yaşam boyu ve son 12 ay AD sıklıkları sırayla %12 ve %7,4 saptanmıştır (24). Atopik dermatit hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak varlığını sürdürmektedir.

2.3 ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Atopik dermatit etiyolojisi genetik yatkınlık, çevresel faktörler, immünolojik ve enfeksiyöz faktörlerin etkileşimiyle oluşan kompleks bir hastalıktır. Atopik dermatit patofizyolojisi yapılan klinik, laboratuvar ve deneysel çalışmalara rağmen net olarak aydınlatılamamıştır (25).

2.3.1 Genetik

Epidermal bariyer vücut ve çevre arasındaki ilk etkileşim noktasıdır. Bu bariyerin salgılama, emilim, filtrasyon, difüzyon ve duysal işlevleri vardır. Atopik olmayan ciltlerle karşılaştırıldığında AD hastalarının sağlam deri dokusunda cilt kuruluğu, iritanlara karşı artmış cilt reaksiyonu görülür. Kutanöz inflamasyonun deri bariyer fonksiyon bozukluğu veya immün disregülasyon ile başlayıp başlamadığı tartışılmaktadır. Yapılan son çalışmalarda cilt bariyerinin bozulmasına neden olabilecek immünolojik mekanizmalar ve genler tespit edilmiştir (26).

Atopik dermatit hastalarında immün sistemle ilişkili gen mutasyonlarının yanı sıra, ciltteki epidermal bariyer fonksiyonu için gerekli olan başta Filaggrin (FLG) geni olmak üzere pek çok gende mutasyon tespit edilmiştir. Epidermal diferansiyon kompleksi (EDC) olarak isimlendirilen proteinler 1q21 kromozomu üzerindeki 70 genden eksprese olurlar. Bu genlerden biri de Filaggrin geninde (FLG) kodlanan Filaggrin proteindir (27). Bu protein keratinositlerin farklılaşmasında ve stratum korneumda keratinize zarfın oluşumunda esas yapısal proteindir. Filaggrin yapımı yetersiz olduğunda derinin hidrasyonu ve asit yapımında azalma gözlemlenir. Bunun sonucunda deri kurur ve pH'sı artar. Eritelden proteazlar salınır ve deride inflamasyon meydana gelir (28).

Filaggrin gen mutasyonları ağır ve erken başlangıçlı AD lezyonlarıyla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca alerjik rinit ve astım gibi diğer atopik hastalıkların gelişimi için de önemli bir risk faktörüdür. Ancak mutasyona sahip olan her bireyde AD gelişmemektedir. Atopik dermatitli hastaların yaklaşık yarısında bu mutasyon bulunurken bu mutasyona sahip kişilerin de yaklaşık yarısında AD ortaya çıkmamaktadır. Bu durum AD gelişiminde genetik faktörlerin yanı sıra çevresel etmenlerin de önemli bir rol oynadığını göstermektedir (29,30).

Epiderminin üst kısmında eksprese edilen SPINK5 (serin proteaz inhibitör Kazal tip5) geni ve immün cevapta görevli sitokin gen kümesi kromozom 5q31-33 lokusunda bulunur. Bu genler arasında GM-KSF, CD14 antijeni, TIM-1 (T hücre immunoglobulin domain müsin domain protein) ve bazı interleokinler (IL-3, IL-4, IL-5, IL-12, IL-13) bulunmaktadır. Özellikle IL-4, IL-13, TIM-1 ve SPINK-5'i içeren bazı gen bölgeleri ekspresyonunun patogeneze rol oynadığı gösterilmiştir (31).

2.3.2 Deri Bariyer Bozukluğu ve Staphylococcus Aureus Kolonizasyonu

Atopik dermatitte deri bariyerinin bozulmasına neden olan faktörler arasında stratum korneum proteaz ve antiproteaz aktivitesinde artış, seramid düzeyinde azalma, sıkı interselüler bağlantı anormallikleri, mikrobiyal kolonizasyon ve transepidermal su kaybının artışı vardır. Kronik tekrarlayan cilt kuruluğu ile karakterize olan hastalıkta kuruluk temel olarak stratum korneumdaki bütünlük kaybından kaynaklanmaktadır. Bu durum sıkı interselüler bağlantı anormallikleri ile transepidermal su kaybı ve hücre dışı boşlukta su tutan seramid yapının bozulması sonucu oluşur (32,33). Bozulmuş epitelyal bariyer ile ciltteki antimikrobiyal peptidlerin yetersizliği ve deri pH'sındaki artış *Staphylococcus aureus* kolonizasyonunu artırır. Staph. aureus biyofilm geliştirerek tedaviye dirençli bir hastalık oluşturur. Deterjanlar, şampuanlar ve çevresel kirlilik de deri pH'sını yükselterek mikrobiyal dengenin bozulmasına katkıda bulunur. Bu artan bakteri kolonizasyonu proteaz üretimini ve ekzotoksinleriyle süperantijen özellikler göstererek T hücre aktivasyonunu tetikleyerek hastalığın kronikleşmesine ve lezyonlarda zaman zaman alevlenmelere yol açar (34).

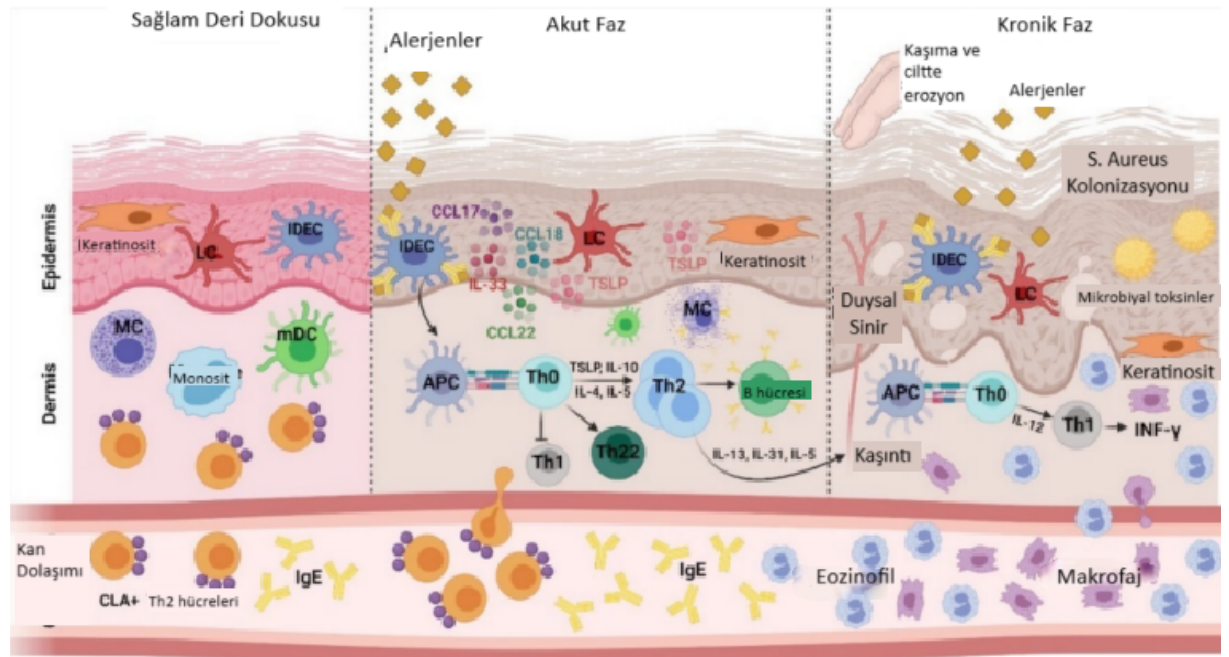
3.2.3 Atopik Dermatitin İmmünopatogenezi

Atopik dermatit patofizyolojisinde keratinosit farklılaşmasının bozulması sonucu cilt bariyerinde meydana gelen hasar alerjenlerin girişini kolaylaştırır. Alerjenler bağışıklık sistemi aktivasyonuna yol açar. Ciltte Th2 aktivasyonunun yol açtığı bağışıklık yanıtı sonucu AD fenotipi gelişir. AD akut fazda Th2 sinyallerinin daha sonra ise Th1 sinyallerine geçişin hakim olduğu iki fazlı bir T hücre aracılı hastalık olarak kabul edilir (35).

Deri bariyerindeki bozulma sonucunda derinden içeri giren patojen ve antijenler, IgE taşıyan inflamatuvar dendritik epidermal hücreler (IDEC) ile karşılaşır. Bu durum yüksek afiniteli IgE reseptörlerine sahip dermal dendritik hücreler ve epidermal Langerhans hücreleri (LC) proinflamatuvar sitokinler (örneğin, TSLP, IL-33, CCL17, CCL18 ve CCL22) üretmek için tetikler. Böylece T hücre aracılı bir bağışıklık yanıtı başlatarak duyarlılık gelişir (36). Akut dönemde esas olarak IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi Th2 hücreleriyle ilişkili sitokinler ve timus aktivasyonu ile düzenlenen kemokinler akut dönemden sorumludur (37,38). Akut dönemden sorumlu interlökinler duyuşal nöronları da uyararak kaşıntıya yol açar. Kaşıntı proinflamatuvar hücrelerin daha fazla aktivasyonuna ve infiltrasyonuna neden olur. Bu hücreler CCL17 ve TSLP gibi kemokinleri salgılayarak inflamasyon yanıtını güçlendirir (39).

Hastalık Th1 yolunun rolünün arttığı ve Th2 yanıtlarının devam ettiği kronik bir aşamaya ilerler. Kronik fazda Th1 yolunun aktivasyonu belirgin hale gelirken, Th2 yanıtı da daha düşük düzeyde aktif kalmaya devam eder. Kronik lezyonlarda GM-CSF, IFN- γ ve IL-22 düzeylerinde artış gözlemlenir. IFN- γ Th1 hücrelerinden salınarak keratinosit apoptozunu indükler ve derideki lezyonların oluşumundan sorumludur (40). Th22 hücreleri cildin kalınlaşması ve yeniden yapılanma süreçlerinde etkindir. Lezyon olmayan cilt bölgelerinde bile Th2 ve Th22 hücrelerin sayısındaki artış ve proinflamatuvar sitokinlerin varlığı subklinik inflamasyonun sürdüğünü göstermektedir (41).

Bu süreçlerde Treg hücrelerinin immün yanıtı baskılamasındaki yetersizlik atopik dermatit patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Normalde Treg hücreleri IL-10 ve TGF- β gibi anti-inflamatuvar sitokinler salgılayarak bağışıklık yanıtlarını düzenler ve aşırı inflamasyonu kontrol altında tutar. Ancak AD hastalarında bu baskılamada yetersizlik, inflamasyonun kronikleşmesine ve Th1, Th2 ve Th22 hücrelerinin aşırı aktivasyonuna katkıda bulunur. Treg hücre fonksiyonundaki bu bozulma subklinik inflamasyonun ve cilt lezyonlarının sürekliliğini sağlayarak hastalığın şiddetini artırır (42).



Atopik dermatit iyileşme dönemlerinin ardından hastalığın devam ettiği ataklarla seyreden bir hastalıktır. Bu ataklar kendiliğinden ortaya çıkabileceği alerjenler, enfeksiyonlar, stres, mevsimsel değişiklikler ve cilt bariyerinin zayıflaması gibi tetikleyici faktörlere bağlı olarak da gelişebilir. Bu faktörler, atopik dermatitli hastalarda ciltte aşırı reaktiviteye neden olarak inflamasyonu artırabilir ve semptomların şiddetlenmesine yol açabilir. Besin alerjileri atopik dermatite sıklıkla eşlik eder ve alerjen besinlerin tüketimi hastalığın alevlenmesine neden olabilir. Cilt kuruluğu daima vardır ve kronik süreçte daha fazla belirginleşir. Kliniğin her döneminde çocukların yaşam kalitelerini ciddi düzeyde etkileyen gece uykusunu, okul başarısını, sosyal aktiviteleri bozan şiddetli kaşıntı kliniğe eşlik eder (43).

2.4.2 Yaş ile İlişkili Klinik Özellikler

Atopik dermatit kliniği hastanın yaşına göre dört gruba ayrılır (1,44).

2.4.2.1 Bebeklik dönemi

Atopik dermatitin en sık görüldüğü dönemdir. Lezyonlar ikinci ayından itibaren başlar. İki aydan iki yaşına kadar olan döküntüler ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde, kafa derisinde veya yüzde kaşıntılı, eritemli, pul pul ve kabuklu lezyonlar ile karakterizedir. Yanaklarda büyük plaklar dönüşebilen papüler ve papüloveziküler döküntüler görülür. Lezyonlar genel olarak bez bölgesinde görülmezler.

2.4.2.2 Çocukluk dönemi

İki yaştan sonra lezyonlar daha az eksüdasyon ile karakterizedir. Ancak likenifikasyon ve ekskoriyasyon artar. Dağılımı ekstremita fleksör alanları ile yüz ve boynun volar tarafı şeklindedir. Boynun kenarları ‘atopik kirli boyun’ olarak adlandırılan retiküler bir pigmentasyon gösterebilir. Numuler tip atopik dermatit gelişirse el ve bileklerde sızıntı ve kabuklanma içeren numuler plaklar görülür. Deri kuruluğu bu dönemde daha belirgindir.

2.4.2.3 Ergen ve Erişkinlerde Atopik Dermatit

Atopik dermatit daha lokalize ve likenifiyedir. Genellikle fleksural katlantılarda, yüz, el, kol, bacak ve el sırtında likenifiye eritemli çizgisel plaklar bulunur. Kadınlarda göz çevresi sıklıkla etkilenir.

2.4.2.4 Yaşlılarda Atopik Dermatit

Kaşıntılı ve yaygın egzematöz lezyonlarla karakterizedir. Genellikle ihmal edilir ve ayırıcı tanısının iyi yapılması gerekmektedir.

Atopik dermatit aksilla, gluteal ve kasık bölgelerinde nadir görülür. Bu bölgedeki lezyonlarda; sedef hastalığı, kontakt dermatit ve seboreik dermatit gibi diğer ayırıcı tanılar gözden geçirilmelidir.



Şekil 2.2 Atopik dermatitte yaşa göre tipik tutulum bölgeleri (Langan ve ark., 2020.)

2.5 ATOPIK DERMATİT TANI KRİTERLERİ

Atopik dermatit tanısı tıbbi öykü ve fizik muayene bulguları ile konur. Hastalığa ait spesifik bir histopatolojik görüntü ya da laboratuvar testi bulunmamaktadır. Hastalığın ataklar şeklinde seyretmesi, yaş gruplarına göre tipik yerleşimli dermatit lezyonlarının varlığı ve kaşıntı gibi bulgular tanı koyarken kullanılır. Soy geçmişinde atopik hastalık öyküsü bulunan kişilerin olması da tanıyı destekleyen bir parametredir (45,46).

2.5.1 Tanı Kriterleri

Prevalans ve insidans oranları yüksek olan bu hastalıkta, tanı koydurucu cilt patolojisi ve laboratuvar bulgusunun olmaması nedeniyle bazı tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bunlardan en bilinen ve yaygın olarak kullanılanı 1980 yılında geliştirilen Hanifin & Rajka kriterleridir. Bu kriter 4 majör ve 23 minör kriterden oluşur. Atopik dermatit tanısı koyabilmek için en az 3 majör ve 3 minör kriterin varlığı gereklidir (7). Hanifin & Rajka kriterleri günümüzde halen en sık kullanılan tanı kriteri olmasına rağmen iki yaş altı çocuklarda tanı koyma zorluğu ve minör kriterlerin değerlendirilmesindeki güçlükler nedeniyle 2003 yılında Amerika Dermatoloji Akademisi tarafından düzenlenmiştir. Ayrıca İngiliz Çalışma Grubu tarafından 1994 yılında geliştirilmiş tanı kriterinde, ana kriterlerin yanı sıra diğer kriterlerden en az 3'ünün bulunması gerekmektedir (47).

Tablo 2.1 Atopik dermatit tanısında kullanılan Hanifin - Rajka Kriterleri

Majör 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 dermatitlerine eğilim
7. Özgül olmayan el ve ayak	19. Yün ve lipid çözücülere karşı intolerans
8. Meme başı egzaması	20. Perifoliküler belirginleşme
9. Keilitis	21. Besin intoleransı
10. Yineleyen konjunktivit	22. Çevresel ve emosyonel faktörlerden etkilenme
11. “Dennie-Morgan” infraorbital kıvrımları	23. Beyaz dermografizm
12. Keratokonus	

2.5.2 Laboratuvar

Atopik dermatitte hastalığa ait tanısal bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Tam kan sayımında >%4 eozinofili saptanması ve/veya serum total IgE yüksekliği tanıyı destekleyen laboratuvar bulgularıdır (48). Ancak bu parametrelerin normal aralıkta olması atopik dermatiti dışlamamaktadır.

Atopik dermatit hayatın her döneminde görülse de en sık erken başlangıçlı olarak 3-6 ay arasında başlar. Çok merkezli uluslararası bir çalışmada AD’nin erken yaşta başlamasının besine spesifik yüksek IgE düzeyleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Erken başlangıçlı, uygun tedaviye yeterli yanıt alınamayan veya sık tekrarlayan atopik

dermatitli çocukların yarısında besin alerjisi görülmektedir. Başta yumurta olmak üzere süt, yer fıstığı, ağaçlarda yetişen kuruyemişler ve deniz ürünlerine duyarlılık sıklıkla saptanır (49). Tetikleyici alerjenlerin saptanmasında kullanılabilecek tek bir özgül in-vivo ya da in-vitro test bulunmamaktadır. Son yıllarda alerjene özgü tanısal IgE testleri özellikle besin alerjilerinin tanısında ve takibinde kullanılmaktadır. Besin alerjilerinde şüpheli besin öyküsü aile tarafından belirlenirse bile hastalığın solunum alerjenleri, iritanlar, mikroorganizmalar veya aşırı ısı gibi fiziksel faktörlerle de alevlenebilmesi nedeniyle besin alerjisi öyküsü yanıltıcı olabilir. Sampson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, ebeveyn tarafından teşhisi konulan besin alerjisinin sadece %35 ile %50'sinin çift kör plasebo kontrollü yiyecek provakasyonu ile doğrulanabileceği gösterilmiştir (50). Bu sebeple şüpheli besin alerjilerinde in vivo (deri prick testi) ve/veya in vitro (spesifik IgE ölçümü) testler yapılarak duyarlılık araştırılmalıdır. Atopik dermatit ve duyarlanılan besin arasındaki ilişkinin belirlenmesi için kısa süreli diyet eliminasyonu en az iki hafta boyunca uygulanabilir. Tanısal diyet eliminasyonuna yanıt veren olgularda aynı besinle yükleme testi yapılmalıdır (51).

2.6 ATOPIK DERMATİT AYIRICI TANISI

Atopik dermatitte tanısal bir klinik özellik, laboratuvar incelemesi veya histopatolojik bulgu bulunmamaktadır. Hastalığın klinik özellikleri yaş, genetik yatkınlık ve çevresel faktörler gibi değişkenlere bağlı olarak kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Bu nedenle AD bir dışlama tanısı olarak değerlendirilir. Amerikan Dermatoloji Akademisi'nin AD tanı kriterlerinde "tanı koymadan önce dışlanması gereken hastalıklar" belirtilmiştir (52).

Birçok inflamatuvar deri hastalığı, immün yetersizlikler, genetik sendromlar, enfeksiyon hastalıkları ve cilt maligniteleri atopik dermatit lezyonlarını taklit edebilir. Ayırıcı tanıda hastanın yaşı, lezyonların yerleşim yeri ve özellikleri, hastalığın seyri, eşlik eden klinik ve laboratuvar bulguları büyük önem taşır. Dışlanması gereken hastalıklar içinde skabies (uyuz), seboroik dermatit, alerjik kontakt dermatit, iktiyoz, kutanöz lenfoma, psöriazis, immün sistemdeki bozukluk gibi hastalıklar bulunmaktadır.

Tablo 2.2 Atopik Dermatit Ayırıcı Tanısı

Çocuklarda	Erişkinlerde
• Akrodermatitis enteropatika • Agamaglobulinemi • Ataksi telanjektazi • Karboksilaz eksikliği • Dermatitis herpetiformis • Dermatomyozit • Dermatofitoz • Hartnup sendromu • Hurler sendromu • Hiperimmünglobulin E sendromu • İktiyoz • Enfeksiyon • Letterer-Siwe hastalığı • Netherton sendromu • Fenilketonüri • Skabies (uyuz) • Seboreik dermatit • Ciddi kombine immün yetmezlik • Wiskott-Aldrich sendromu	• Alerjik kontakt dermatit • Biotin eksikliği • Çölyak hastalığı • Kutanöz T hücreli lenfoma • Dermatitis herpetiformis • Dermatomyozit • İktiyoz • Enfeksiyon • İrritan kontakt dermatit • Pellegra • Pitriazis rubra piliaris • Psöriazis • Skabies (uyuz) • Seboreik dermatitis • Çinko eksikliği

Atopik dermatit özellikle süt çocukluğu döneminde en sık seboreik dermatitle karışmaktadır. Seboreik dermatit; derinin seboreik bölgelerine yerleşen, etiyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, inflamatuvar ve kaşıntılı bir hastalıktır. Seboreik dermatitin yüz lezyonları genellikle alnın orta hattı ve kaşlarda görülürken AD’de tutulum daha çok yanaklarda belirgindir. Ayrıca seboreik dermatitte kaşıntı AD’deki kadar şiddetli olmaz (53).

Kontakt dermatit AD’den farklı olarak alerjik veya irritan bir maddenin temas ettiği bölgelerde ortaya çıkar. Lezyonlar genellikle ellerde görülse de dermatit gelişen bölgelerde şüpheli alerjen teması mutlaka sorgulanmalıdır (54,55).

Psöriaziste eritemli yamalar üzerinde beyaz renkli skuamlar bulunur ve genellikle saçlı deri, diz, dirsek ve sakral bölgede görülür. Psöriazisin aksine AD’de bez bölgesinde lezyon oluşmaz (56).

Uyuz (scabies) hastalığında lezyonlar ani başlangıçlıdır. Sıklıkla aksilla, inguinal ve genital bölgelerle sınırlıdır. Ayrıca el ayası ve ayak tabanlarında veziküller veya tüneller görülebilir. Yüzde tutulum olmaz. Uyuz genellikle diğer aile üyelerini de etkiler (57).

Erken süt çocukluğu döneminde başlayan orta-ağır seyirli, tedaviye dirençli, yaygın eritrodermi, sık tekrarlayan cilt ve sistemik enfeksiyonlar ile karakterize olgularda primer immün yetmezlikler ve metabolik hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bu kapsamda Wiskott-Aldrich sendromu, Hiperimmünglobulin E sendromu ve çinko eksikliğine bağlı akrodermatitis enteropatika gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (58,59).

2.7 ATOPIK DERMATİTİN ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Atopik dermatit hafif şiddetten ağır şiddete kadar değişen geniş bir yelpazede görülebilen kronik bir inflamatuvar cilt hastalığıdır. Hastalığın şiddetini değerlendirmek amacıyla çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında en yaygın kullanılan yöntem SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index) ölçeğidir. “European Task Force” tarafından 1993 yılında çocuklarda onaylanmış olan SCORAD günümüzde AD şiddetini değerlendirmede en bilinen ve sık kullanılan yöntemdir. Kullanılan diğer skorlama sistemleri ise POEM (Patient-Oriented Eczema Measure), EASI (Eczema Area and Severity Index) ve TIS (Three Item Severity) skorlamalarıdır (7,60,61).

SCORAD ölçeğinde hem nesnel (A ve B) hem de öznel (C) veriler bir arada değerlendirilir. İlk aşamada dokuzlar kuralı kullanılarak deri tutulumunun yaygınlığı (A) belirlenir. İkinci aşamada lezyonların özellikleri (B) değerlendirilir; bu özellikler eritem, ödem/papülasyon, sulanma/kabuklanma, ekskoriasyon, likenifikasyon ve kuruluk parametrelerini içerir. Son olarak öznel değerlendirmede (C) hastanın kaşıntı ve uyku bozukluğu gibi semptomları dikkate alınarak verilerin matematiksel bir formülle toplam puanı hesaplanır. 25 puanın altı hafif, 25-50 arası orta ve 50’nin üzeri ağır atopik dermatit olarak tanımlanır (62).

Tablo 2.3 SCORAD indeksine göre atopik dermatit şiddetinin sınıflandırılması

SCORAD Puanı	Şiddet Düzeyi
< 25	Hafif
25 – 50	Orta
> 50	Şiddetli (Ağır)

2.8 ATOPIK DERMATİT İLE BESİN ALERJİSİ İLİŞKİSİ VE ATOPIK YÜRÜYÜŞ

Besin alerjisi, besin alerjenlerine karşı oluşan immünolojik reaksiyonlar sonucu gelişen bir alerjik hastalıktır. Besin alerjisi mekanizmasına göre üç gruba ayrılır (49,50,63).

2.8.1 Erken Tip (IgE aracılı): Besin alımından sonra ilk iki saat içinde hızlı gelişen reaksiyonlardır. Cilt tutulumu ürtiker, anjioödem, kızarıklık ve döküntü şeklinde ortaya çıkabilir. Ayrıca gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu, solunum sistemi tutulumu veya anafilaksi görülebilir.

2.8.2 Geç Tip (Non-IgE aracılı): Alerjik reaksiyon, sorumlu besin alınmasından 6-48 saat sonra oluşur ve genellikle egzamatöz reaksiyon şeklindedir.

2.8.3 Karışık Tip: Hem erken tip (IgE aracılı) hem de geç tip (non-IgE aracılı) reaksiyonların birlikte görüldüğü vakalardır. Atopik dermatitli çocukların %40'ında oral besin alımından sonra bu tür karışık tip reaksiyonlar saptanabilmektedir.

Atopik dermatitte bozulan cilt bariyeri normal popülasyona göre daha fazla oranda besin duyarlanmasına ve sonrasında besin alerjisine yol açar. Atopik dermatitli çocukların yaklaşık üçte birinde IgE aracılı besin alerjisi olduğu saptanmıştır. Özellikle erken başlangıçlı, uygun tedaviye yeterli klinik yanıt alınamayan veya sık tekrarlayan orta-ağır AD olgularında bu oran daha da yüksektir (64).

Başta yumurta olmak üzere süt, yer fıstığı, ağaçlarda yetişen kuru yemişler ve deniz ürünleri duyarlılığı en sık saptanan besin alerjileridir (65). Atopik dermatitli bebeklerde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yumurta alerjisi geliştirme oranlarının altı kat fazla olduğu saptanmıştır (66).

Çok merkezli, uluslararası 2184 çocuğun katıldığı geniş bir kohort çalışmasında, erken yaşta başlayan AD'nin besine spesifik yüksek IgE düzeyleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Besin spesifik IgE pozitifliği, ilk üç ayda AD gelişen bebeklerde en yüksek orandayken 12 aydan sonra atopik dermatit gelişen bebeklerde daha düşük bulunmuştur (48).

Besin alerjisi ile ilişkili AD tanısı klinik bulgular, laboratuvar testleri, eliminasyon diyeti ve mümkünse altın standart olan oral besin provokasyonu ile konulmalıdır (50).

Kanda spesifik IgE ölçümleri ile şüpheli besinlerin saptanmasının ardından, besin eliminasyonu 2-4 hafta süre ile uygulanmalıdır. Eliminasyona yanıt veren olgularda aynı besinle yükleme testi yapılması gerekmektedir. SCORAD >10 puanlık fark besin alerjisi için anlamlı kabul edilir (49).

Atopik yürüyüş klinik olarak önemli ilk alerjik diyatez sonrası yeni alerjik reaksiyonların sırasıyla kazanılmasını tanımlar. Atopik dermatit atopik yürüyüş olarak adlandırılan alerjik duyarlanma sürecinin erken çocukluk döneminde besin alerjisiyle birlikte ilk basamağını oluşturur (67).

Atopik yürüyüşte AD sonrası görülen en yaygın alerjik hastalıklar astım ve alerjik rinittir. Atopik dermatitli bireylerin yaklaşık üçte birinde astım gelişirken üçte ikisinde hayatları boyunca alerjik rinit gelişir. Birçok uzun dönemli çalışma, AD ile sonraki alerjik hastalıklar arasında atopik yürüyüşün varlığını göstermektedir (68).

2.9 ATOPIK DERMATİT TEDAVİSİ

Atopik dermatit kronik ve ataklar ile seyreden, bireyin yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir hastalıktır. Hastalığın kronik ve tekrarlayıcı doğası tedavi sürecinde aile ile hekim arasındaki iş birliğini zorlaştırabilir. Bu nedenle hastaların bakımını yapan kişilere cilt bakımı, hijyen önlemleri, iritanlardan kaçınma ve uygun medikal tedaviye dair eğitim verilmesi büyük önem taşır (3).

Çocuklarda AD mevsim değişimi, duygusal değişim, sigara dumanı, cilt enfeksiyonlarıyla şiddetlenmektedir. Deriyi tahriş edebilecek sabun, parfüm ve parfümlü ürünler, yumuşatıcı ve deterjanlardan uzak durulmalıdır. Hastalara haftada 2-3 kez, kısa süreli ve ılık suyla banyo yapmaları, banyoda lif ve parfümlü sabun kullanmaktan kaçınmaları önerilir. Banyodan hemen sonra cilt nemlendirilmelidir. Eğer anti-inflamatuvar bir ilaç uygulanacaksa, nemlendiriciden sonra en az bir saat beklenmesi gereklidir (69). Giyim ürünlerinde pamuklu ürünler tercih edilmelidir (70).

Besin alerjileri ve aeroalerjenler atopik dermatitin alevlenmelerini artırabileceğinden, potansiyel alerjenlerin tespiti için serum spesifik IgE antikor düzeyleri veya deri prick testi (DPT) ile alerjen tespiti yapılabilir. Küçük çocuklarda sıklıkla besin alerjisi görülürken, büyük çocuklarda ise aero alerjenler ön plana çıkar. Besin eliminasyonu klinik olarak kanıtlanmış besin alerjisi varlığında yapılır. Çocuklarda duyarlanmaya en sık neden olan ev içi alerjen akarlardır. Akarlar için uygun ortamlar olan halı, battaniye ve peluş oyuncaklar kaldırılmalıdır. Hayvan tüyü, küf, ev tozu gibi olası aero alerjenler için oda sık sık havalandırılmalı ve özel alerji filtreli (HEPA) süpürge kullanılmalıdır. Oda nemi %40-50 oranında, sıcaklık 18-19°C'de tutulmalıdır (71).

Cildin nemlendirilmesi ve tetikleyici faktörlerin tanınarak önlenmesi tedavinin ilk basamağını oluşturur. Hastalığın tedavisinde sonraki tedavi basamaklarında ise hastalığın şiddetine göre artan potenste topikal kortikosteroidler, sistemik kortikosteroidler, siklosporin A, biyolojik ajanlar veya ultraviyole kullanılması gerekebilir. Tedavi planı; hastalığın şiddeti, hastanın yaşı, anamnez ve daha önce kullanılan ilaçlar göz önünde bulundurularak kişiye özel olarak düzenlenmelidir.

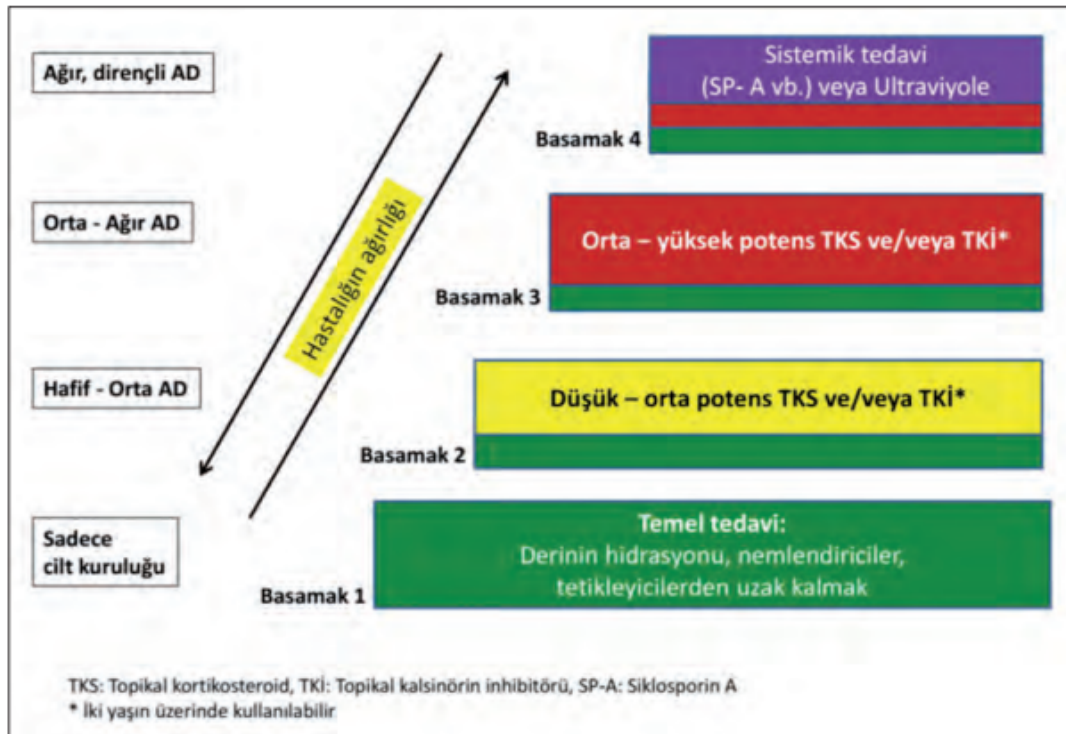
Atopik dermatitte iki temel sorun cilt kuruluğu ve kaşıntıdır. Lezyonlu bölgelerin yanı sıra sağlam cilt dokusunda da kuruluk ve kaşıntı görülür. Bu nedenle tüm cildin düzenli olarak nemlendirilmesi atopik dermatitin en önemli tedavisidir. Nemlendiricilerin sürekli kullanımı; cilt kuruluğunu , kaşıntıyı, alevlenme sıklığını ve topikal steroid ihtiyacını azaltabilir. Literatürde farklı nemlendirici preparatların (kremler, merhemler, losyonlar ve jeller) birbirine üstünlüğü kanıtlanmamış olmakla birlikte kremler genellikle iyi tolere edilen preparatlardır. Pomadlar gece, kış aylarında, akut alevlenmelerde ve kronik kuru lezyonlarda kullanılabilir (72).

Cildin nemlendirilmesi ve tetikleyicilerden kaçınma önlemleri ile düzelme göstermeyen hafif-orta düzey AD tedavisinde medikal tedaviye geçilir. Medikal tedavilerde ilk tercih topikal anti-inflamatuvar ilaçlardan olan topikal kortikosteroidlerdir (TKS). Kortikosteroidlerin potensi dermatitin tutulum bölgesine ve şiddetine göre belirlenir. Dermisin ince olduğu yüz, boyun, genital bölgede düşük potens tercih edilir. Bebek ve çocuklarda ise her zaman düşük potens tercih edilir. Akut alevlenmelerde çocuklarda kısa süreli düşük-orta potens, adölesan ve yetişkinlerde orta-güçlü potens TKS tercih edilmelidir. Steroidlerin yan etkileri açısından dozu, sıklığı ve aile bilgilendirilmesi önemlidir (73).

Topikal tedavide başka bir seçenek ise topikal kalsinörin inhibitörleridir (TKİ). Tartışmalı bir yan etki olarak lenfoma ve kutanöz malignite riskinde artıştan söz edilmiştir (74). Topikal kortikosteroidlerin kullanılmadığı durumlarda tercih edilebilir. Topikal anti-inflamatuvar ilaçların doz ayarlamasında "parmak ucu ünitesi" yöntemi kullanılır. Parmak ucundan ilk falanks çizgisine kadar sıkılan krem iki avuç içi büyüklüğündeki cilt alanına (vücut yüzeyinin %2'si) uygulanır. Akut dönemde günde bir veya iki kez uygulanan tedavinin ardından proaktif tedaviye geçilir. Proaktif tedavi akut lezyonlar kaybolduktan sonra düşük potensli topikal anti-inflamatuvar ilaçlar ile haftada iki gün tedavi uygulanmasıdır (60).

Atopik dermatit hastalarında cilt bütünlüğünde bozulma olmasından dolayı sekonder cilt enfeksiyonlarına bir yatkınlık vardır. Sekonder cilt enfeksiyonu düşünülen olgularda topikal antiseptik ve antimikrobiyal ajanların kısa süreli kullanımı önerilmektedir.

Atopik dermatit genel olarak %70-84 oranında hafif bulgularla seyrederken, olguların yaklaşık %20'si ağır bir klinik tablo ile seyreder. Ağır AD tanısı ile takip edilen olguların %5'i de tüm tedavilere dirençlidir (6). Klasik tedavi yaklaşımları ile yanıt alınamayan AD'li hastalarda sistemik tedaviler olan fototerapi/fotokemoterapi, antihistaminikler, antimikrobiyaller, immün modülatörler, biyolojik ajanlar denenebilir. Oral kortikosteroidler, siklosporin, azatioprin, mikofenolat mofetil (MMF), metotreksat (MTX) tedaviye yanıtı AD tedavisinde en yaygın kullanılan immünsupresif ilaçlardır (75). Son yıllarda AD için hedefe yönelik tedaviler büyük ölçüde ilerlemiştir. Biyolojik ajanlar olan dupilumab (anti-IL-4R α), tralokinumab (anti-IL-13) ve lebrikizumab (anti-IL-13) ile birlikte janus kinaz inhibitörleri (JAKi) olan baricitinib, upadacitinib ve abrocitinib Avrupa'da orta-ağır şiddette AD için sistemik tedavi endikasyonu ile onaylanmıştır. Dupilumab FDA tarafından AD tedavisinde onay alan ilk ve tek biyolojik ajandır. JAK1/JAK2 inhibitörü olan topikal ruxolitinib için 12-17 yaş arası çocuklar ve yetişkinlerde AD tedavisi için klinik çalışmalar tamamlanmış ve FDA tarafından onaylanmıştır. Bu yeni ve gelişmekte olan tedavi seçenekleri atopik dermatit tedavisindeki mevcut yaklaşımları değiştirme potansiyeli taşımaktadır (76, 77, 78).



Şekil 2.3 Çocukluk çağı atopik dermatitine güncel yaklaşım (Kurtuluş ve ark., 2018.)

2.10 ATOPIK DERMATİT VE METABOLOMİK

Metabolom; karbonhidrat, nükleotid, amino asit, lipit, vitamin, hormon ve diğer hücre bileşenlerinin metabolizması sonucu organizmada ortaya çıkan küçük moleküllü metabolitlerin toplamıdır. Bu metabolitlerin kapsamlı analizi ve incelenmesi ile ilgilenen bilim dalı ise metabolomik olarak adlandırılır. Metabolomik çalışmalar, hücre metabolizmasındaki kimyasal süreçlerin ve metabolitlerin tanımlanmasını, miktarlarının ölçülmesini içeren yüksek verimli teknolojilerle gerçekleştirilir. Metabolitler ve miktarları temel biyokimyasal aktiviteleri, hücre ve dokuların durumunu yansıtır ve moleküler fenotipi en iyi şekilde temsil eder. Bu özellikleri sayesinde metabolomik çalışmalar, hastalıkların tanısında veya toksik etkenlerin fenotip üzerindeki etkilerinin araştırılmasında ideal bir yöntem olarak öne çıkar. Metabolomik analizler, serum, idrar, beyin-omurilik sıvısı, plazma ve tükürük gibi farklı biyolojik materyallerle yapılabilmektedir. Metabolomik analizlerde çeşitli metabolit grupları kapsamlı olarak incelenmektedir. Analiz edilen metabolit grupları arasında; lipitler, amino asitler, aminler, alkoller, karboksilik asitler, ketoasitler, şekerler, sülfonlar ve kolin bulunmaktadır (79).

Lipitler metabolizmada; enerji depolama, hücre zarı yapısı ve sinyal iletim süreçlerinde görev alan hidrofobik moleküllerdir. Trigliseritler, fosfolipitler, kolesterol ve yağ asitleri gibi çeşitli lipit türleri vardır. Lipitler hidrofobik yapıları sebebiyle plazmada proteinler aracılığıyla lipoprotein şeklinde taşınırlar. Lipoproteinler hidrofobik lipit çekirdek (trigliserit ve kolesterol esterleri) ve çevresinde hidrofilik proteinlerden (apolipoproteinlerden) oluşan kompleks yapılardır. Lipoproteinler yoğunluklarına ve içeriklerine göre; şilomikronlar, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), orta yoğunluklu lipoprotein (IDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) olmak üzere sınıflara ayrılır. Lipoproteinlerin yapısında yer alan proteinlere apoprotein denir. Bunlar Apo-A, Apo-B, Apo-C ve Apo-E olarak sınıflandırılır.

Atopik dermatit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda lipid metabolizmasındaki değişiklikler hem hastalığın patogenezinde hem de deri bariyerinin bütünlüğünün korunmasında önemli rol oynar. Geleneksel lipoprotein sınıflaması temel alınmakla birlikte, son yıllarda geliştirilen ileri lipoprotein analiz yöntemi Nükleer Manyetik

Rezonans (NMR) spektrumu kullanılarak lipoproteinler boyut ve yoğunluklarına göre daha küçük alt gruplara (örneğin LDL-1, LDL-2 gibi) ayrılır. Her bir alt grup için taşınan kolesterol, trigliserid, fosfolipit ve serbest kolesterol miktarları ayrı ayrı belirlenir. Bu sayede inflamasyon ile lipid metabolizması arasındaki ilişki ve lipid metabolizmasındaki değişikliklerin deri bariyer fonksiyonlarına olası etkileri araştırılır.

Lipitler hem epidermal bariyer bütünlüğünün korunmasında hem de inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde kritik rol oynarken; aminoasitler ve aminler, immün yanıtın modülasyonu ve hücrel enerji metabolizması ile ilişkilidir. Karboksilik asitler ve ketoasitler gibi organik asitler, oksidatif stres ve enerji döngüsü süreçlerinin önemli belirteçleri olabilirken, şekerler glukoz metabolizması ve inflamasyonla ilişkili biyokimyasal yolların değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır. Sülfonlar ve kolin türevleri ise hem membran bütünlüğü hem de hücrel sinyal iletiminde görev almaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar atopik dermatitte bu metabolit profillerindeki değişimlerin hastalık şiddeti, sistemik inflamasyon düzeyi ve deri bariyer fonksiyonu ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.

Atopik dermatit ile ilgili yapılan metabolomik çalışmalar çocukluk çağında yetersiz olup, bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Yetişkin hastalarda yapılan iki çalışmada farklı teknolojiler ile benzer sonuçlar saptanmıştır. Atopik dermatitli hastaların serumlarında kolesterol, glukuronid, All-trans-Retinoik asit, Stiren düzeyleri yüksek saptanırken; Lutein, Betain, Fosforilkolin, Taurin, Kreatinin düzeyleri düşük saptanmıştır (80,81).

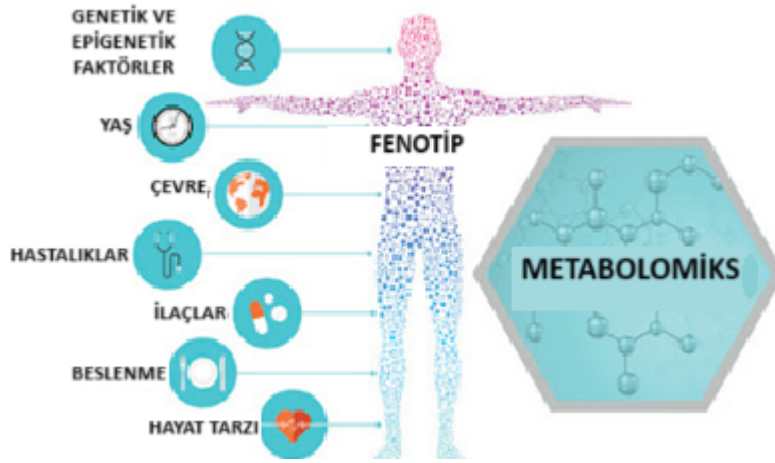
Atopik dermatit üzerine yapılan metabolomik çalışmaları değerlendiren bir derleme çalışmasında serum ve plazma analizlerinde yağ asidi ve eikozanoid metabolizmasının ortak etkilenen yollar olduğu belirlenmiştir (10). Üç çalışma serum veya plazma örneklerinde temel yağ asidi (EFA) düzeyleri ve metabolitleri üzerine yoğunlaşmıştır. Atopik dermatitli hastalarda yağ asidi metabolizmasında linoleik asit (LA) düzeyleri yüksek bulunurken, LA metabolit düzeyleri düşük saptanmıştır. Linoleik asit metabolizmasındaki bozulmanın AD ile ilişkili olabileceği düşünülmüş ve LA açısından zengin yağ takviyelerinin AD tedavisinde olumlu bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bu bağlamda yapılan iki plasebo kontrollü klinik çalışma, gama-linolenik

asit (GLA) bakımından zengin hodan yağının AD tedavisinde etkili olabileceğini bildirmiştir (82,83). Derlemeye dahil edilen iki çalışmada ise eikozanoidler ve türevleri incelenmiş ve hidroksi eikosatetraenoik asitler (HETEs) başta olmak üzere çeşitli eikozanoidlerin AD hastalarında önemli ölçüde arttığını bildirmiştir (84). Derlemeye dahil edilen başka bir çalışmada ise AD'li çocuklarda glisin ve taurin konjuge safra asitlerinin seviyelerinde azalma, kolik asit ve kenodeoksikolik asit seviyelerinde ise belirgin bir artış tespit edilmiştir (85).

Metabolik analizler tanısal kullanım alanı dışında tedavide etkinliği belirlemek için de önemlidir. Hotze ve ark. omalizumaba iyi yanıt veren AD hastalarının metabolik profilini araştırmak amacıyla gerçekleştirdiği prospektif bir klinik çalışmada tedaviye yanıt vermeyen hastalara kıyasla omalizumaba yanıt verenlerde yüksek fosfolipit ve düşük sfingomyelin oranları saptanmıştır (86).

Çocukluk çağı atopik hastalıklarının tamamında metabolomikleri inceleyen derleme çalışmasında AD'li hastaların lipit, doymamış yağ asiti, mikrobiyom, triptofan ve safra asit metabolizmalarında farklılıklar saptanmıştır. Triptofan ve triptofan metabolit düzeyleri astım ve AD'li hastalarda sağlıklı çocuklara göre daha yüksek bulunmuştur. Tirozin türevleri hışıltı ve astım ile ilişkilendirilmiştir. Atopik dermatitli çocukların serum tirozin düzeyinde ise anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) dengesizliği, artmış n-6 ve azalmış n-3 yağ asitleri düzeyleri tüm atopik hastalıklarda ortak bir özellik olarak öne çıkmaktadır. Lipid metabolizmasında, özellikle sfingolipit yolaklarının AD dahil olmak üzere tüm atopik hastalıklarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu veriler AD'nin astım ve alerji gibi diğer atopik hastalıklarla ortak biyokimyasal mekanizmaları paylaştığını ancak bazı özgün metabolit profilleriyle ayırt edilebileceğini ortaya koymaktadır (87).

Bu çalışmalar ışığında atopik dermatitli çocuklarda metabolomik değişiklikleri göstermeyi hedeflemekteyiz. Yolak analizleri sonucunda, hastalıktan etkilenen metabolik yolaklar temel alınarak tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.



Şekil 2.4 Metabolomik profili etkileyen faktörler

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Acıbadem Maslak Hastanesinde yürütülen prospektif bir kohort çalışmasıdır. Çalışmaya başlamadan önce Mehmet Ali Aydınlar Acıbadem Üniversitesi etik kuruluna başvurularak ATADEK-2024-8/300 numaralı kararla etik onayı alınmıştır. Sonrasında ise ATADEK-2025-01/66 numaralı karar ile çalışma başlığında revizyon ve çalışma süresinin uzatılması onayı alınmıştır. Uygun kriterlerdeki hastaların ebeveynlerinden aydınlatılmış onamı çalışmaya dahil edilmeden önce bilgilendirme sonrası alınmıştır. Çalışmamız Acıbadem Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 2304 proje numarası ile desteklenmiştir.

3.1. Katılımcı Özellikleri

Çalışma 0-1 yaş aralığındaki 21 AD hastası ve aynı yaş ve cinsiyetteki 10 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 31 gönüllü ile yapılmıştır. Serum örneği ile IVDr NMR spektrometrisi temelli metabolit profillemeye çalışılmıştır.

Dahil etme kriterleri: Pediatrik Alerji ve İmmünoloji kliniğinde Hanifin-Rajka atopik dermatit tanı kriterleri ile tanısı konmuş, aktif lezyonları olan 0-1 yaş aralığındaki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Dışlama kriterleri: Aktif enfeksiyonu bulunan, atopik dermatite diğer dermatit türlerinin (seboreik dermatit, numuler dermatit) eşlik ettiği ya da sistemik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Kontrol grubu: Sağlıklı çocuk izlem polikliniğine başvuran kronik hastalığı, bilinen alerjisi, geçirilmiş büyük cerrahi operasyon, özgeçmişinde alerji öyküsü olmayan aynı yaş ve cinsiyetteki çocuklardan seçilmiştir. Aktif bakteriyel veya viral hastalığı, enfeksiyon bulguları olan çocuklar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bunlara ek olarak cildinde egzama, döküntü gibi herhangi bir cilt lezyonu olan çocuklar da çalışma dışında tutulmuştur.

3.2. Yöntem

Hastalara ait demografik ve klinik bulguları belirlemek amacıyla ad soyad, cinsiyet, kilo, semptomların başlama yaşı, beslenme şekli, ailede alerji öyküsü ve SCORAD indeksi kaydedildi.

3.2.1 Laboratuvar Analizleri

Araştırma kapsamında hastalardan alınan kan örneklerinden hemogram, total IgE düzeyi, spesifik IgE inek sütü, spesifik IgE yumurta akı , spesifik IgE yumurta beyazı düzeyi ölçümü ve IVDr NMR spektrometrisi temelli metabolit profillemesi çalışması Acıbadem Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda tam otomatik yöntemlerle çalışıldı. Şüpheli besin alerjisi varlığında kuruyemiş , buğday unu , deniz ürünlerinin de spesifik IgE düzeyleri hastaya özel olarak görüldü.

3.2.1.1 Serum IgE Ölçümü : Serum örneklerinde total IgE düzeyleri CLIA (Chemiluminescent Immunoassay) yöntemiyle Siemens marka ATELLICA model ticari kitler kullanılarak çalışıldı. Sonuçlar IU/L birimiyle ve referans değeri <34 IU/L olarak raporlandı.

3.2.1.2. Besin Spesifik IgE Ölçümü : Serum örneklerinde spesifik IgE inek sütü, spesifik IgE yumurta akı , spesifik IgE yumurta beyazı düzeyleri CLIA (Chemiluminescent Immunoassay) yöntemiyle Siemens marka Immulite 2000 XPI model cihaz ile çalışıldı. Sonuçlar IgE standart kalibratörüne göre kIU/l olarak değerlendirildi. Buradaki alerjen spesifik antikor yerine kullanılarak 0,35 kU/l ve üzerindeki değerler pozitif, altındaki değerler negatif veya okunamayacak kadar az antikor varlığının kanıtı olarak kabul edildi.

3.2.1.3. Eozinofil sayısı ölçümü: Kounter ile belirlendi (Sysmex XN-2000). Çocukların tam kan sayımından kounter ile elde edilen eozinofil sayısı ve yüzdesi kaydedildi. 700/mm³ altındakiler normal, 700/mm³ üzerindeki düzeyler ise yüksek kabul edildi.

3.2.2. IVDr NMR Spektrometrisi Temelli Metabolit Profilleme

3.2.2.1 NMR Örnek Hazırlama

Rutin kan analizleri için gerekli tüplere, çalışma için ek olarak 2 ml kan örneği serum jelli tüpe alındı. Çalışma için alınan kan örnekleri oda sıcaklığında maksimum 20 dakika bekletildikten sonra 4000 rpm'de 10 dakika süreyle santrifüj edilerek serum kısmı ayrıldı. Ayrılan serumlar etiketlenmiş eppendorf tüplerde porsiyonlanarak çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. Analizden önce serum örnekleri oda sıcaklığında çözülerek ve vortekslenerek karıştırıldı. Tüm numuneler in vitro analitik ve teşhis prosedürleri için önerilen prosedürler izlenerek (Bruker IVDr NMR SOP'ye göre) 1,5 mililitrelik bir eppendorf tüpüne 400 µL Bruker Plazma ve 400 µL serum eklendi. Ölçüm 5 milimetrelik SampleJet NMR tüplerine 600 µL solüsyon aktararak gerçekleştirildi.

3.2.2.2 NMR Spektroskopisi Veri Toplama ve İşleme Parametreleri

Nükleer Manyetik Rezonans spektroskopik analizleri 5 mm BBI probu ve 5°C'ye ayarlanmış Bruker Sample Jet robot soğutma sistemi ile donatılmış Bruker Avance III HD 600 MHz NMR cihazı (Bruker Biospin, Ettlingen, Germany) üzerinde gerçekleştirildi. NMR veri toplama sırasında IVDr (In Vitro Diagnostic Regulation) protokolünü takiben su bastırmalı standart tek boyutlu NMR deneyi kullanıldı. Solvent bastırmalı (pp:noesygppld) standart tek boyutlu (1D) deneyler 32 tarama(+4 sahte tarama), 98k veri noktası, 4.0 s'lik gevşeme gecikmesi ve 30 ppm'lik bir spektral genişlik ile elde edildi. Solvent baskılamalı (pp: cpmgprld) Carr–Purcell–Meiboom–Gill (CPMG) spin–echo deneyi 32 tarama (+4 yapay tarama), 74k veri noktası, 4.0 s'lik gevşeme gecikmesi ve 20 ppm'lik bir spektral genişlik ile gerçekleştirildi. Solvent ön doygunluğu ile standart 1D deneyinin tamamlanmasının ardından, DIRE ve JEDI dizileri (PGPE, PGSE, PGPDE ve PGSE-5) 64 tarama, 98k veri noktası, 1.0 s'lik gevşeme gecikmesi ve 30 ppm'lik bir spektral genişlikle elde edildi. Spektral veriler, aşamalandırma ve temel düzeltme elde etmek için Bruker Topspin 3.6.2 ve ICON NMR kullanılarak otomasyonda işlendi.

Örneklere ait metabolom ve lipoprotein analizi Bruker BioSpin GmbH'den (Ettlingen, Almanya) sunucu tabanlı bir hizmet tarafından otomatik olarak yapıldı. Böylece tüm numunelerde toplam 112 lipoprotein parametresi Bruker IVDr Lipoprotein Alt Sınıf Analizi B.I.LISA™ (Bruker BioSpin GmbH, Ettlingen, Almanya) ve metabolitler için B.I.QUANT-PS™ (Bruker BioSpin GmbH, Ettlingen, Almanya) analiz paketleri ile tanımlanarak miktarları belirlendi. Çalışılan lipoprotein ve metabolit parametreleri tabloda belirtilmiştir.

Tablo 3.1 IVDr-NMR yöntemi ile analiz edilen serum metabolitleri

Metabolit grubu	Metabolitler
Alkoller ve türevleri	Etanol
Aminler ve türevleri	Trimetilamin-N-Oksit
Amino asitler ve türevleri	2-Aminobütirik asit Alanin Asparajin Kreatin Kreatinin Glutamik asit Glutamin Glisin Histidin İzolösin Lösin Lizin

	Metiyonin N-N-Dimetilglisin Ornitin Fenilalanin Prolin Sarkozin Treonin Tirozin Valin
Karboksilik asitler	2-Hidroksibütirik asit Asetik asit Sitrik asit Formik asit Laktik asit Süksinik asit
Esansiyel besin ögesi	Kolin
Ketoasitler ve türevleri	2-Oksoglutarik asit 3-Hidroksibütirik asit Asetoasetik asit Aseton Pirüvik asit
Şekerler ve türevleri	D-Galaktoz

	Glukoz Gliserol
Sülfonlar	Dimetilsülfon
Lipoproteinler ve Lipid Türevleri	Total Partikül Sayısı (TPBN) VLDL Partikül Sayısı /VLPN) IDL Partikül Sayısı (IDPN) LDL Partikül Sayısı (LDPN) Total Partikül Trigliserid (TPTG) Total Partikül Kolesterol (TPCH) LDL-Kolesterol (LDCH) HDL-Kolesterol (HDCH) Total Partikül Apo-A1 (TPA1) Total Partikül Apo-A2 (TPA2) Total Partikül Apo-B100 (TPAB) LDL-Kolesterol/HDL-Kolesterol (LDHD) Apo-B100/Apo-A1 (ABA1) LDL-1 Partikül Sayısı (L1PN) LDL-2 Partikül Sayısı (L2PN) LDL-3 Partikül Sayısı (L3PN) LDL-4 Partikül Sayısı (L4PN) LDL-5 Partikül Sayısı (L5PN) LDL-6 Partikül Sayısı (L6PN) VLDL-Trigliserid (VLTG) IDL-Trigliserid (IDTG) LDL-Trigliserid (LDTG) HDL-Trigliserid (HDTG) VLDL-Kolesterol (VLCH) IDL-Kolesterol (IDCH) LDL-Kolesterol (LDCH) HDL-Kolesterol (HDCH) VLDL-Serbest Kolesterol (VLFC) IDL-Serbest Kolesterol (IFC) LDL-Serbest Kolesterol (LDFC) HDL-Serbest Kolesterol (HDFC) VLDL-Fosfolipid (VLPL) IDL-Fosfolipid (IDPL) LDL-Fosfolipid (LDPL) HDL-Fosfolipid (HDPL) HDL-Apo A1 (HDA1) HDL-Apo A2 (HDA2)

	VLDL-Apo B (VLAB) IDL-Apo B (IDAB) LDL-Apo B (LDAB) VLDL-1 - Triglicerid (V1TG) VLDL-2 - Triglicerid (V2TG) VLDL-3 - Triglicerid (V3TG) VLDL-4 – Triglicerid (V4TG) VLDL-5 – Triglicerid (V5TG) VLDL-1- Kolesterol (V1CH) VLDL-2 – Kolesterol (V2CH) VLDL-3 – Kolesterol (V3CH) VLDL-4 – Kolesterol (V4CH) VLDL-5 – Kolesterol (V5CH) VLDL-1- Serbest Kolesterol (V1FC) VLDL-2- Serbest Kolesterol (V2FC) VLDL-3- Serbest Kolesterol (V3FC) VLDL-4- Serbest Kolesterol (V4FC) VLDL-5-Serbest Kolesterol (V5FC) VLDL-1- Fosfolipid (V1PL) VLDL-2 – Fosfolipid (V2PL) VLDL-3 – Fosfolipid (V3PL) VLDL-4 – Fosfolipid (V4PL) VLDL-5 – Fosfolipid (V5PL) LDL-1- Triglicerid (L1TG) LDL-2 – Triglicerid (L2TG) LDL-3 – Triglicerid (L3TG) LDL-4 – Triglicerid (L4TG) LDL-5 – Triglicerid (L5TG) LDL-6 -Triglicerid (L6TG) LDL-1 – Kolesterol (L1CH) LDL-2 – Kolesterol (L2CH) LDL-3 – Kolesterol (L3CH) LDL-4 – Kolesterol (L4CH) LDL-5 – Kolesterol (L5CH) LDL-6 – Kolesterol (L6CH) LDL-1 – Serbest Kolesterol (L1FC) LDL-2 – Serbest Kolesterol (L2FC) LDL-3 – Serbest Kolesterol (L3FC) LDL-4 – Serbest Kolesterol (L4FC) LDL-5 – Serbest Kolesterol (L5FC) LDL-6 – Serbest Kolesterol (L6FC) LDL-1 – Fosfolipid (L1PL) LDL-2 – Fosfolipid (L2PL) LDL-3 – Fosfolipid (L3PL) LDL-4 – Fosfolipid (L4PL)
--	--

	LDL-5 – Fosfolipid (L5PL) LDL-6 – Fosfolipid (L6PL) LDL-1 – Apo-B (L1AB) LDL-2 – Apo-B (L2AB) LDL-3 – Apo-B (L3AB) LDL-4 – Apo-B (L4AB) LDL-5 – Apo-B (L5AB) LDL-6 – Apo-B (L6AB) HDL-1- Trigliserid (H1TG) HDL-2- Trigliserid (H2TG) HDL-3- Trigliserid (H3TG) HDL-4- Trigliserid (H4TG) HDL-1- Kolesterol (H1CH) HDL-2- Kolesterol (H2CH) HDL-3- Kolesterol (H3CH) HDL-4- Kolesterol (H4CH) HDL-1- Serbest Kolesterol (H1FC) HDL-2- Serbest Kolesterol (H2FC) HDL-3- Serbest Kolesterol (H3FC) HDL-4- Serbest Kolesterol (H4FC) HDL-1- Fosfolipid (H1PL) HDL-2- Fosfolipid (H2PL) HDL-3- Fosfolipid (H3PL) HDL-4- Fosfolipid (H4PL) HDL-1- Apo-A1 (H1A1) HDL-2- Apo-A1 (H2A1) HDL-3- Apo-A1 (H3A1) HDL-4- Apo-A1 (H4A1) HDL-1- Apo-A2 (H1A2) HDL-2- Apo-A2 (H2A2) HDL-3- Apo-A2 (H3A2) HDL-4- Apo-A2 (H4A2)
--	--

NMR kalite kontrol ve veri modellemesi: Elde edilen NMR spektrumları daha sonra AMIX ve Mnova yazılım araçları kullanılarak IVDr protokolüne göre işlendi. Her bir numune setinin analizinden önce sıcaklık regülasyonu, ERETIC (Electronic Reference To access In vivo Concentrations) kantifikasyonu ve manyetik alan homojenliğini kontrol etmek ve düzeltmek amacıyla üç standart numuneyle QC kontrolü gerçekleştirildi. Ölçüm referans bileşiklerden elde edilen standart eğriler kullanılarak yapıldı ve sonuçlar konsantrasyon değerleri olarak ifade edildi.

3.2.3 Besin Yükleme Testi

Çalışma grubumuzdaki tüm olguların bir yaş ve altı olmasından dolayı şüpheli olguların hepsine açık besin yükleme testi protokolü uygulanması planlandı. Besin yükleme testi yapılacak olgularda aşağıdaki kriterlerden en az bir tanesinin olması arandı.

Tablo 3.2 Besin yükleme testi için hastaların seçimi

- 1) Besin spesifik IgE düzeyi 0.35 kU/l üzerinde olması
- 2) Besin ile pozitif prick test varlığı
- 3) Besin alımını takiben 24-48 saat içinde besin alerjisi düşündürecek bulgu tariflenmesi
- 4) Besin alerjisi düşündüren bulguların eliminasyon diyeti ile azalması veya kaybolması

Test öncesinde bebeklere 15 gün eliminasyon diyeti uygulandı. Şüpheli besin ve değişik miktarlarda içinde bulunduğu bütün besinler bebeklerin diyetinden çıkarıldı. Anne sütü alan bebeklerin annelerinin diyetinden bu besinler elimine edildi. İnek sütü protein alerjisi şüphesi olan bebeklere eliminasyon döneminde aminoasit bazlı hidrolize mama desteği verildi. Eliminasyon diyeti sonrası fizik muayene bulguları normal olan bebeklere gözlem altında şüpheli besin az miktarda başlanıp artan miktarlarda günlük bir öğün miktarına ulaşana kadar 20 dakika ara ile verildi. Reaksiyon geliştiğinde şüpheli besinin verilmesi durdurularak teste son verildi ve gerekli medikal tedavi uygulandı. Bebeğe gelişen reaksiyonlar kaydedildi. Alerjen olarak saptanan besin bebeğin diyetinden tamamen çıkarıldı. Test sırasında herhangi bir reaksiyon gelişmeyen hastalar geç reaksiyonlar (GİS veya egzama) hakkında bilgilendirildi ve 4 saat gözlem altında tutulduktan sonra eve gönderildi. Tüm hastaların aileleri ile test bitiminden 72 saat sonra telefon ile görüşülerek besin alerjisi düşündürecek bulguların varlığı araştırıldı.

3.3 İstatiksel Analiz

Metabolizma sonuçları ile hastalığın klinik ve laboratuvar bulguları, SCORAD indeksi, spesifik alerjik durumları korelasyonu değerlendirilmiştir. Araştırmada değerlendirilen vakaların demografik ve klinik özellikleri betimleyici istatistiksel analizlerle (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma vb.) incelendi. Hasta ve kontrol grubu arasında demografik özellikler ile ilgili oransal veriler Fisher's Exact Testi ile karşılaştırıldı. Cinsiyet, yumurta akı spesifik IgE, süt spesifik IgE, total IgE, soygeçmiş durumuna göre ölçümlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve Exact Testi kullanıldı. Hasta ve kontrol grupları arasında metabolit düzeylerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Hastalığın başlama zamanı, SCORAD indeksi, total IgE sayısı ve eozinofil sayısı değerleri ile ilişkili korelasyonlar Spearman Korelasyon Analizi sonucuna göre değerlendirildi. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak belirlendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık değerleri ile ($\pm 1,5$) kontrol edildi. Analizlerin uygulamasında IBM SPSS 26.0 programı kullanıldı.

NMR spektrometresindeki gruplar arasında ayırım yapabilen metabolik biyobelirteçleri belirlemek için çok değişkenli istatistiksel analiz yapıldı. NMR verilerinin boyutsallığını azaltmak ve kümelerini belirlemek için temel bileşen analizi (PCA) ve kısmi en küçük kareler ayırım analizi (PLS-DA) kullanıldı. Analizler için EZinfo 3.0 yazılımı (MassLynx v4.1, Waters) kullanıldı. Çok değişkenli istatistiksel analizden sonra belirlenen metabolik biyobelirteç verilerinin normalliğini test etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım analizinden sonra biyobelirteç verileri grup analizleri ile değerlendirildi. İstatistiksel analizler Analyze-it for Microsoft Excel Method Comparison Edition (v30.2, Analyze-it software Ltd, Leeds, UK) kullanılarak yapıldı. Hasta ve kontrol grupları arasındaki metabolom verileri karşılaştırıldıktan sonra cluster analizi yapılmış ve gruplar arasındaki yolak farklılıkları ortaya konulmuştur. Analiz boyunca $p < 0.05$ 'lik bir anlamlılık değeri kullanıldı.

4.BULGULAR

Bu çalışma kapsamında, 16 Mayıs 2024 – 16 Şubat 2025 tarihleri arasında Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Maslak Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniğine başvuran ve çalışma kriterlerini karşılayan 21 atopik dermatit tanılı hasta değerlendirilmiştir. Aynı tarih aralığında hastanemiz çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine başvuran 10 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

4.1 Demografik Özellikler

Hasta grubundaki 21 hastanın 10 (%47,6)'u erkek, 11 (52,4)'i kızdı. Hastaların yaş medyanı 7,5 ay (Q1=5,00 – Q3=9,00), vücut ağırlığı medyanı ise 8920 gram (Q1=7800–Q3=10.400) olarak hesaplanmıştır. Doğum şekli açısından 16 (%76,2)'si vajinal, 5 (%23,8)'i sezaryen doğumdur. Soy geçmişlerinde 13 (%61,9) hastanın ailesinde alerji öyküsü varken, 8 (%38,1) hastada aile öyküsü bulunmamaktadır.

Beslenme özellikleri incelendiğinde 15 (%71,4) bebeğin anne sütü aldığı belirlenmiştir. Bebeklerin anne sütüne ek olarak 8 (%38,1)'i mamayla, 7(%33,3)'si ek gıda ile desteklenmektedir. Anne sütü almayan 6 bebekten (%28,6); 2 (%33,3)'si yalnızca mamayla, 4 (%19,0)'ü mama ve ek gıdalar ile beslenmektedir.

Kontrol grubundaki bebeklerin 5 (%50,0)'i erkek, 5 (%50,0)'i kızdır. Yaş medyanı 7,0 ay (Q1=6,00 – Q3=8,00), vücut ağırlığı medyanı ise 9760 gram (Q1=8600–Q3=10.500) olarak hesaplanmıştır. Doğum şekli açısından 5'i (%50,0) vajinal, 5'i (%50,0) sezaryen doğumdur.

Beslenme şekilleri değerlendirildiğinde, kontrol grubundaki 7 bebeğin (%70,0) anne sütü aldığı görülmüştür. Bu bebeklerin anne sütüne ek olarak 4 (%40,0)'ü mama, 3 (%30,0)'ü ise ek gıda ile beslenmektedir. Anne sütü almayan 3 bebek (%30,0) ise mama ve ek gıda ile beslenmektedir.

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, doğum şekli ve vücut ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.1 AD ve KG demografik özellikleri

	AD Grubu (n=21)	Kontrol Grubu (n=10)
Yaş (ay) (Med Q1-Q3)	7,50 (5,00 – 9,00)	7,00 (6,00-8,00)
Cinsiyet (n/%)		
♂ Erkek	10 (47,6%)	5 (50,0%)
♀ Kız	11 (52,4%)	5 (50,0%)
Vücut ağırlığı (gram) (Med. Q1-Q3)	8920 (7800 – 10.400)	9760 (8600 – 10.500)
Doğum şekli (n/%)		
Vajinal doğum	16 (76,2%)	5 (50,0%)
Sezaryen doğum	5 (23,8%)	5 (50,0%)
Beslenme şekli (n/%)		
Anne sütü	15 (71,4%)	7 (70,0%)
Anne sütü + mama	8 (38,1%)	4 (40,0%)
Anne sütü + ek gıda	7 (33,3%)	3 (30,0%)
Mama	2 (9,5%)	–
Mama + ek gıda	4 (19,0%)	3 (30,0%)

4.2 Klinik Bulgular

Atopik dermatitli çocukların polikliniğine temel başvuru yakınması dermatit lezyonlarıdır. Dermatit lezyonları hastaların 18 (%85,7)'inde vücutta yaygın görülürken 3 (14,3)'ünde lokalizeydi. Tüm bebeklerde cilt kuruluğu vardı. Dermatit oluşum yerleri incelendiğinde 7 (%33,3)'sinde yanak, 9 (%42,8)'unda gövde, 10 (%47,6)'unda ekstremitte tutulumu gözlemlendi.

Tablo 4.2 AD’li hastalarda vücut tutulum bölgelerinin dağılımı

		n	%
Bölge yayılımı	Yaygın	18	85,7
	Lokal	3	14,3
Bölge yeri	Yanak	7	33,3
	Gövde	9	42,8
	Ekstremiteler	10	47,6

Hastalığın başlama ayı medyan değeri 3,00 (Q1=2,00, Q3=6,00) olarak saptandı. En erken başlangıçlı hastada dermatit 1. ayda başlarken en geç 9. ayda atopik dermatit geliştiği görüldü.

Hastaların SCORAD indeksi medyan değerleri 22,00 (Q1=18,00, Q3=35,00) olarak hesaplandı.

Tablo 4.3 AD grubunda hastalık başlama yaşı ve SCORAD indeksi

	Med.	Q1	Q3
BAŞLAMA AYI	3,00	2,00	6,00
SCORAD	22,00	18,00	35,00

Med.=Medyan, Q1=Birinci Çeyrek (%25), Q3=Üçüncü Çeyrek

4.3 Laboratuvar bulguları

Atopik dermatitli 21 hastanın eozinofil sayı ve yüzdelere bakıldığında 18 (%85,8) hastada eozinofil sayısı normal görülürken 3 (%14,2) hastada eozinofili saptandı. Hasta grubu vakaların eozinofil medyan değerlerinin 0,47 (Q1=0,23, Q3=0,59), kontrol grubu vakalarının 0,36 (Q1=0,30, Q3=0,48) olduğu hesaplandı. Hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Hastaların total IgE düzeyi incelendiğinde 18 (%85,8)’unda normal seviyede, 3 (%14,2)’ünde yüksek bulundu. Total IgE düzeyi medyan değerleri 13,00 (Q1=8,00, Q3=20,00) olarak hesaplandı.

Tablo 4.4 Hasta grubu serum eozinofil ve IgE düzeyleri

	Med.	Q1	Q3
Eozinofil	0,47	0,23	0,59
IGE	13,00	8,00	20,00

Hastaların besin spesifik IgE değerlendirmesinde 9 (%42,9) hastada yumurta spesifik IgE pozitif, 5 (%23,8) hastada süt spesifik IgE pozitif saptandı. Süt ve yumurta dışında ise 6 (%28,5) hastada besin serum spesifik IgE pozitifliği görüldü.

Tablo 4.5 Hasta grubu besin alerjisi oranları

Besin Alerjisi	n	%
Yumurta	9	42,9
Süt	5	23,8
Diğer	6	28,6

4.4 Nükleer Manyetik Rezonans Tabanlı Metabolik Fenotipleme Sonuçları

Hasta ve kontrol grubu arasında serum total lipit seviyelerinde (HDL, IDL, VLDL, LDL, trigliserit, kolesterol, Apo-A1 ve Apo-A2) sadece IDL partikül sayısı ($p=0,031$) medyan değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu. Ayrıca IDL-ApoB seviyesinde medyan değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu ($p=0,031$). HDL lipoproteini içeriğinde HDCH [mg/dL] ($p=0,012$), HDLC [mg/dL] ($p=0,007$), HDPL [mg/dL] ($p=0,022$) medyan değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha düşük olduğu bulundu.

VLDL total serum düzeyinde anlamlı fark olmasa da alt fraksiyonlarında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı değişiklikler saptandı. Çalışmada VLDL-trigliserid (VLTG) düzeyleri; V2TG [mg/dL] ($p=0,008$), V3TG [mg/dL] ($p=0,022$), V4TG [mg/dL] ($p=0,043$); VLDL-Kolesterol düzeyleri V3CH [mg/dL] ($p=0,025$) V4CH [mg/dL] ($p=0,025$); VLDL-serbest kolesterol düzeyleri V1FC [mg/dL] ($p=0,031$), V3FC [mg/dL] ($p=0,048$) ve VLDL-fosfolipit düzeyleri V1PL [mg/dL] ($p=0,015$), V2PL [mg/dL] ($p=0,003$), V3PL [mg/dL] ($p=0,007$) fraksiyonlarında atopik dermatitli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek bulundu.

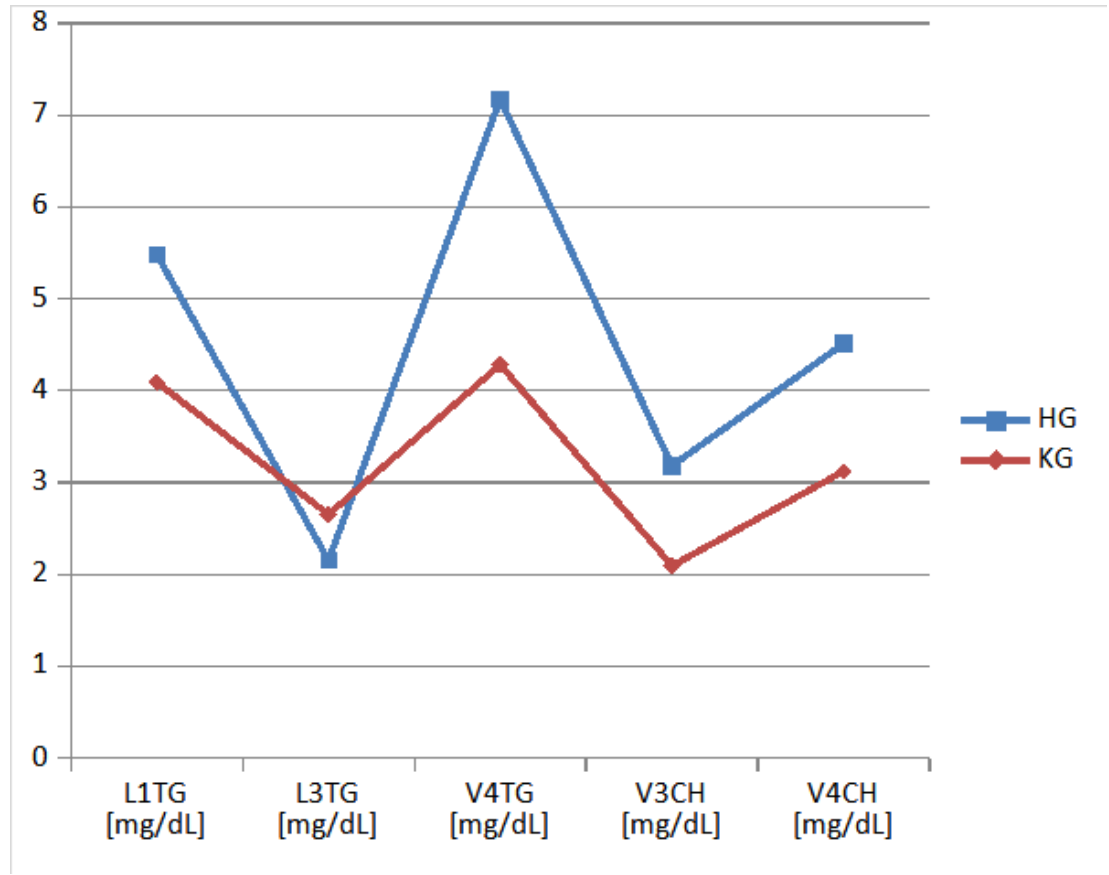
Tablo 4.6 Serum lipit profili ve alt tiplerinin içerik dağılımı

	HG			KG			p ^a
	Med.	Q1	Q3	Med.	Q1	Q3	
TPTG [mg/dL]	97,32	84,47	175,12	99,24	60,28	120,99	0,250 ^b
TPCH [mg/dL]	156,80	138,84	189,33	172,53	147,30	202,14	0,173 ^b
LDCH [mg/dL]	98,61	62,01	106,41	94,16	85,64	118,34	0,633 ^b
HDCH [mg/dL]	39,70	34,60	48,02	61,99	45,10	69,64	0,012^b
TPA1 [mg/dL]	119,29	110,03	145,16	152,82	118,65	169,02	0,201 ^b
TPA2 [mg/dL]	25,97	24,78	29,69	26,25	24,94	36,05	0,787 ^b
TPAB [mg/dL]	74,25	56,41	82,69	69,55	65,97	74,20	0,787 ^b
LDHD [-/-]	2,22	1,79	2,64	1,76	1,56	2,31	0,173 ^b
ABA1 [-/-]	,59	,47	,70	,53	,43	,63	0,441 ^b
TBPN [nmol/L]	1350,1	1025,7	1503,5	1264,6	1199,4	1349,07	0,787 ^b
VLPN [nmol/L]	126,97	108,42	195,41	112,55	80,61	127,16	0,072 ^b
IDPN [nmol/L]	106,07	87,06	129,13	78,05	57,37	103,97	0,031^b
LDPN [nmol/L]	1094,6	730,52	1253,2	1096,6	1045,7	1205,63	0,466 ^b
L1PN [nmol/L]	146,66	137,70	175,71	141,01	134,10	207,62	0,633 ^b
L2PN [nmol/L]	155,49	121,12	196,74	161,30	132,78	194,06	0,852 ^b
L3PN [nmol/L]	168,32	130,40	208,88	191,92	166,22	230,96	0,370 ^b
L4PN [nmol/L]	202,41	131,25	254,69	230,19	156,76	280,08	0,393 ^b
L5PN [nmol/L]	203,66	162,19	292,08	228,56	209,69	257,87	0,724 ^b
L6PN [nmol/L]	164,50	109,00	236,81	183,87	142,70	207,30	0,603 ^b
VLTG [mg/dL]	56,27	45,41	99,06	50,85	25,38	63,92	0,105 ^b
IDTG [mg/dL]	5,43	3,39	17,02	5,44	,76	8,55	0,173 ^b
LDTG [mg/dL]	22,31	18,10	24,09	19,42	18,21	19,88	0,217 ^b
HDTG [mg/dL]	10,58	9,73	11,77	10,69	7,75	13,07	0,950 ^b
VLCH [mg/dL]	15,11	12,53	24,22	14,87	6,80	17,62	0,233 ^b
IDCH [mg/dL]	13,54	10,68	17,63	9,47	6,31	13,73	0,059 ^b
VLFC [mg/dL]	6,60	5,75	10,24	7,16	3,83	7,57	0,348 ^b
IDFC [mg/dL]	3,79	2,80	5,24	2,36	1,60	3,66	0,048 ^b
LDFC [mg/dL]	31,90	23,42	34,04	31,53	29,34	38,26	0,348 ^b
HDFC [mg/dL]	11,98	10,01	13,38	16,54	14,40	20,55	0,007^b
VLPL [mg/dL]	17,38	14,21	24,79	15,95	9,50	17,89	0,096 ^b
IDPL [mg/dL]	5,48	4,13	8,07	4,21	2,33	7,63	0,268 ^b
LDPL [mg/dL]	56,38	40,94	60,14	55,71	50,94	65,58	0,492 ^b
HDPL [mg/dL]	56,69	49,39	68,74	86,00	56,84	95,99	0,022^b
HDA1 [mg/dL]	116,94	107,43	143,38	152,20	118,50	171,73	0,087 ^b
HDA2 [mg/dL]	26,30	24,49	29,14	26,89	25,49	35,95	0,663 ^b
VLAB [mg/dL]	6,98	5,96	10,75	6,19	4,43	6,99	0,072 ^b
IDAB [mg/dL]	5,83	4,79	7,10	4,29	3,16	5,72	0,031^b
LDAB [mg/dL]	60,20	40,18	68,93	60,31	57,51	66,31	0,466 ^b

Tablo 4.7 VLDL alt fraksiyonlarının lipid ve apolipoprotein içeriklerine göre dağılımı

	HG			KG			p
	Med.	Q1	Q3	Med.	Q1	Q3	
V1TG [mg/dL]	34,6	26,78	71,40	30,46	15,54	36,24	0,147 ^b
V2TG [mg/dL]	8,57	5,60	10,59	4,11	2,28	7,64	0,008^b
V3TG [mg/dL]	7,20	5,04	11,57	4,43	2,75	6,99	0,022^b
V4TG [mg/dL]	7,17	5,63	8,94	4,28	2,87	6,57	0,043^b
V5TG [mg/dL]	2,28	1,78	2,53	2,76	2,26	3,27	0,087 ^b
V1CH [mg/dL]	6,52	5,01	11,58	6,74	3,48	7,96	0,348 ^b
V2CH [mg/dL]	1,88	1,25	3,00	1,23	,92	2,56	0,173 ^b
V3CH [mg/dL]	3,18	2,23	4,92	2,09	1,23	2,64	0,025^b
V4CH [mg/dL]	4,51	3,67	5,38	3,12	1,85	3,52	0,025^b
V5CH [mg/dL]	,82	,07	1,06	1,12	,46	1,44	0,135 ^b
V1FC [mg/dL]	1,64	,90	4,43	,98	,24	1,65	0,031^b
V2FC [mg/dL]	,83	,56	1,52	,54	,30	1,13	0,087 ^b
V3FC [mg/dL]	1,32	,77	2,08	,84	,37	1,23	0,048^b
V4FC [mg/dL]	1,92	1,35	2,78	1,33	,44	2,59	0,124 ^b
V5FC [mg/dL]	,49	,24	,92	,73	,52	1,05	0,306 ^b
V1PL [mg/dL]	6,59	4,79	12,17	5,28	3,57	5,87	0,015^b
V2PL [mg/dL]	2,50	1,73	3,29	1,20	,90	1,93	0,003^b
V3PL [mg/dL]	3,26	2,62	4,40	1,82	1,23	2,58	0,007^b
V4PL [mg/dL]	4,14	3,43	4,97	3,43	1,97	3,87	0,096 ^b
V5PL [mg/dL]	1,21	,77	1,47	1,49	1,05	1,77	0,217 ^b

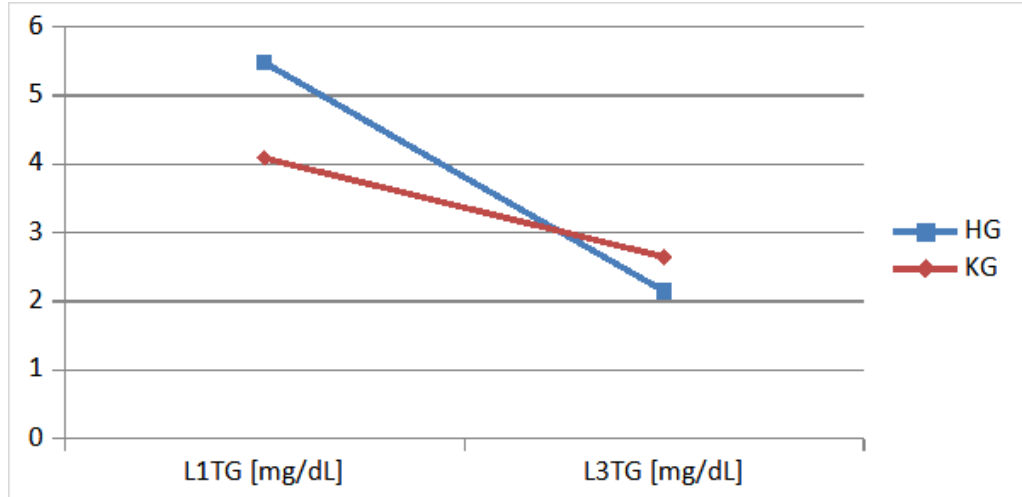
Serum LDL miktarı ve LDL alt gruplarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak LDL1'in içerdiği trigliserit seviyesi atopik dermatitli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek ($p=0,004$), buna ek olarak LDL3'ün içerdiği trigliserit seviyesi medyan değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha düşük olduğu ($p=0,031$) bulundu.



Şekil 4.1 LDL ve VLDL alt fraksiyonlarının trigliserit ile kolesterol içerik oranları

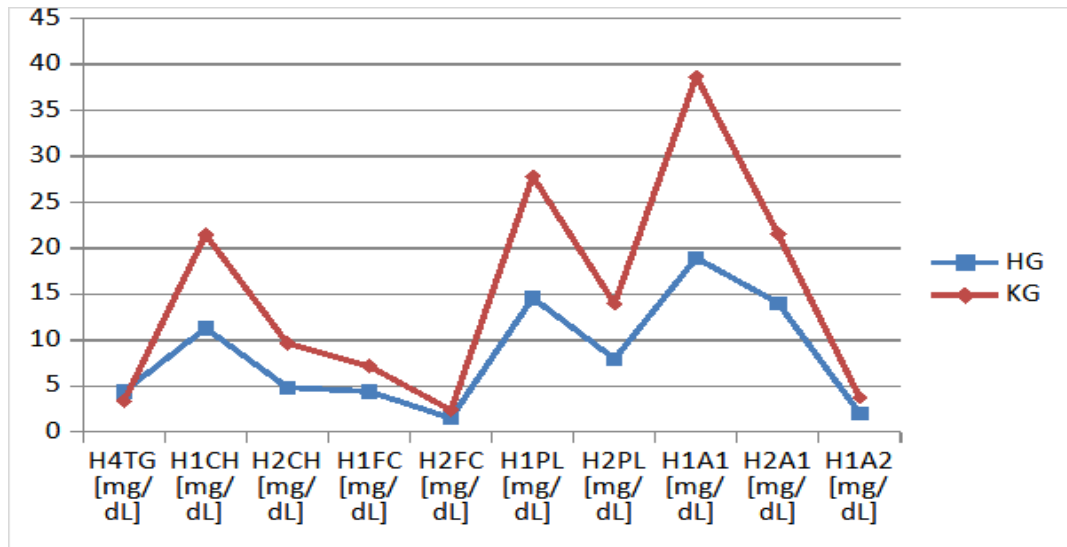
Tablo 4.8 LDL alt fraksiyonlarının lipid ve apolipoprotein içeriklerine göre dağılımı

	HG			KG			
	Med.	Q1	Q3	Med.	Q1	Q3	
L1TG [mg/dL]	5,48	5,02	7,22	4,09	3,58	4,17	0,004^b
L2TG [mg/dL]	2,38	2,03	2,62	2,23	1,83	2,40	0,268 ^b
L3TG [mg/dL]	2,15	1,74	2,56	2,65	2,46	2,90	0,031^b
L4TG [mg/dL]	3,25	2,30	3,99	3,20	2,48	4,04	0,884 ^b
L5TG [mg/dL]	2,83	2,09	3,71	2,95	2,61	3,55	0,724 ^b
L6TG [mg/dL]	3,08	2,24	3,43	2,96	2,37	3,56	0,724 ^b
L1CH [mg/dL]	16,7	13,98	19,03	14,48	13,24	22,20	0,884 ^b
L2CH [mg/dL]	16,6	11,50	18,97	16,17	13,31	20,34	0,755 ^b
L3CH [mg/dL]	13,3	11,36	19,27	17,52	14,73	22,16	0,250 ^b
L4CH [mg/dL]	15,5	11,14	21,65	19,75	13,12	22,71	0,327 ^b
L5CH [mg/dL]	16,3	11,29	21,75	18,16	16,52	20,70	0,603 ^b
L6CH [mg/dL]	9,94	7,65	14,96	10,41	9,16	14,87	0,519 ^b
L1FC [mg/dL]	5,65	4,89	5,91	4,47	3,83	7,29	0,574 ^b
L2FC [mg/dL]	5,26	4,05	6,12	5,32	3,65	6,12	0,884 ^b
L3FC [mg/dL]	4,81	3,70	5,90	5,84	4,60	6,67	0,079 ^b
L4FC [mg/dL]	4,48	3,32	6,20	5,74	4,39	6,03	0,393 ^b
L5FC [mg/dL]	5,29	3,68	6,19	5,60	4,86	6,13	0,519 ^b
L6FC [mg/dL]	2,97	2,21	4,27	2,89	2,07	4,37	0,950 ^b
L1PL [mg/dL]	10,0	9,21	11,76	9,11	8,44	12,75	0,574 ^b
L2PL [mg/dL]	9,32	6,82	10,61	9,27	7,79	11,60	0,603 ^b
L3PL [mg/dL]	8,12	6,79	10,85	10,06	8,74	12,16	0,268 ^b
L4PL [mg/dL]	8,61	6,68	11,77	10,99	7,72	13,05	0,268 ^b
L5PL [mg/dL]	9,27	7,21	12,58	10,30	9,74	11,62	0,633 ^b
L6PL [mg/dL]	7,05	5,12	10,05	7,95	6,56	9,69	0,268 ^b
L1AB [mg/dL]	8,07	7,57	9,66	7,75	7,37	11,42	0,633 ^b
L2AB [mg/dL]	8,55	6,66	10,82	8,87	7,30	10,67	0,852 ^b
L3AB [mg/dL]	9,26	7,17	11,49	10,56	9,14	12,70	0,370 ^b
L4AB [mg/dL]	11,1	7,22	14,01	12,66	8,62	15,40	0,393 ^b
L5AB [mg/dL]	11,2	8,92	16,06	12,57	11,53	14,18	0,724 ^b
L6AB [mg/dL]	9,05	5,99	13,02	10,11	7,85	11,40	0,603 ^b



Şekil 4.2 LDL alt fraksiyonlarının trigliserit içerik oranları

Hasta grubu vakaların kontrol grubu vakalarına göre H4TG [mg/dL] düzeyi istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek ($p<0,001$) bulunurken, HDL ile içeriğindeki kolesterol, serbest kolesterol, fosfolipit, ApoA1 ve ApoA2 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha düşük H1CH [mg/dL] ($p=0,008$), H2CH [mg/dL] ($p=0,002$), H1FC [mg/dL] ($p=0,008$), H2FC [mg/dL] ($p=0,017$), H1PL [mg/dL] ($p=0,008$), H2PL [mg/dL] ($p=0,005$), H1A1 [mg/dL] ($p=0,008$), H2A1 [mg/dL] ($p=0,012$) bulundu.



Şekil 4.3 HDL alt fraksiyonlarının içerikleri oranı

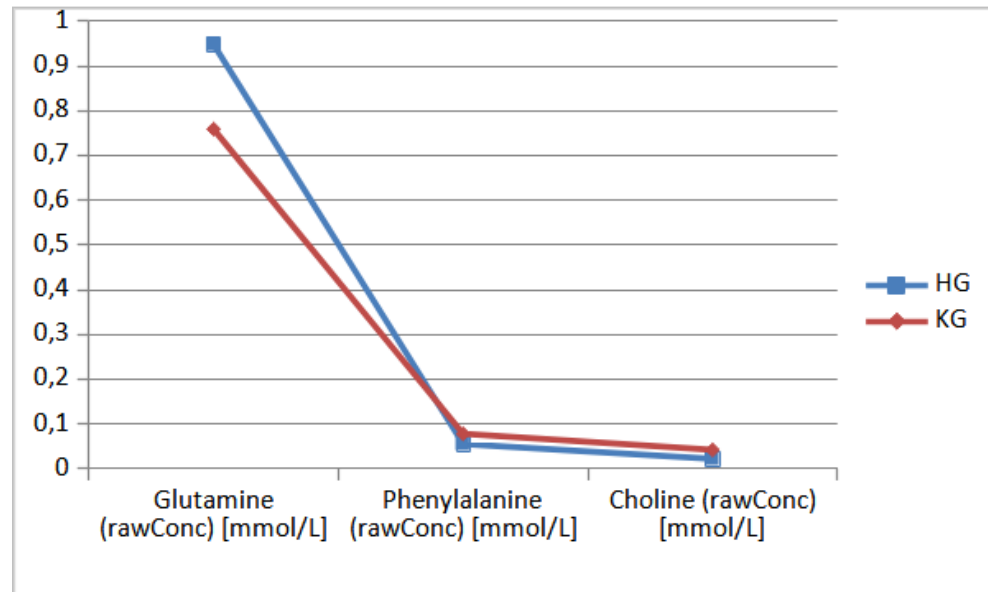
Tablo 4.9 HDL alt fraksiyonlarının lipid ve apolipoprotein içeriklerine göre dağılımı

	HG			KG			p
	Med.	Q1	Q3	Med.	Q1	Q3	
H1TG [mg/dL]	2,91	2,68	3,44	3,64	2,13	5,48	0,306 ^b
H2TG [mg/dL]	1,76	1,41	1,91	1,60	1,21	2,56	0,724 ^b
H3TG [mg/dL]	2,07	1,85	2,58	1,55	1,34	2,16	0,013 ^b
H4TG [mg/dL]	4,39	3,93	4,66	3,36	2,57	3,51	0,000^b
H1CH [mg/dL]	11,3	9,87	16,68	21,47	13,29	30,80	0,008^b
H2CH [mg/dL]	4,85	3,61	6,62	9,64	5,90	12,42	0,002^b
H3CH [mg/dL]	6,67	6,29	8,36	8,93	7,05	12,25	0,096 ^b
H4CH [mg/dL]	14,8	12,43	17,88	14,96	11,93	18,56	0,983 ^b
H1FC [mg/dL]	4,41	3,46	5,45	7,15	5,09	9,09	0,008^b
H2FC [mg/dL]	1,51	1,27	2,04	2,38	1,84	3,23	0,017^b
H3FC [mg/dL]	1,36	1,13	1,67	1,67	1,09	2,68	0,348 ^b
H4FC [mg/dL]	2,56	2,25	3,52	2,66	1,83	3,51	0,787 ^b
H1PL [mg/dL]	14,5	13,42	19,66	27,80	16,21	37,18	0,008^b
H2PL [mg/dL]	7,95	6,15	10,14	13,96	9,35	17,18	0,005^b
H3PL [mg/dL]	9,96	9,20	12,92	13,64	9,74	17,37	0,159 ^b
H4PL [mg/dL]	22,5	20,11	25,60	21,46	18,33	23,99	0,663 ^b
H1A1 [mg/dL]	18,9	16,50	26,74	38,68	21,36	49,82	0,008^b
H2A1 [mg/dL]	14,0	12,92	18,35	21,54	14,21	25,61	0,043^b
H3A1 [mg/dL]	18,7	17,20	24,07	25,57	18,16	28,09	0,114 ^b
H4A1 [mg/dL]	64,8	56,29	74,92	55,71	54,22	66,77	0,233 ^b
H1A2 [mg/dL]	2,01	1,48	2,72	3,74	2,21	5,40	0,012^b
H2A2 [mg/dL]	2,65	1,96	3,39	3,20	2,23	4,42	0,327 ^b
H3A2 [mg/dL]	5,40	4,61	6,28	5,00	4,40	7,54	0,693 ^b
H4A2 [mg/dL]	16,0	14,11	17,17	15,10	11,24	17,50	0,546 ^b

Serum metabolitleri incelendiğinde fenilalanin ile glutamin amino asitlerinde ve kolin düzeyinde istatistiksel anlamlı fark bulundu. Hasta grubu vakaların kontrol grubu vakalarına göre Glutamin (rawConc) [mmol/L] ($p=0,002$) medyan değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek olduğu, Fenilalanin (rawConc) [mmol/L] ($p=0,039$) ve Kolin (rawConc) [mmol/L] ($p<0,001$) medyan değerlerinin ise istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha düşük olduğu bulundu.

Tablo 4.10 Anlamlı fark saptanan metabolit değerleri

	HG			KG			p ^a
	Med	Q1	Q3	Med.	Q1	Q3	
Glutamine [mmol/L]	,95	,83	1,10	,76	,66	,84	0,002^b
Glutamine (rawConc) [mmol/L]	,948	,827	1,066	,759	,661	,843	0,002^b
Phenylalanine [mmol/L]	,06	,04	,08	,08	,07	,10	0,053 ^b
Phenylalanine (rawConc) [mmol/L]	,05	,043	,077	,078	,065	,104	0,039^b
Choline [mmol/L]	,00	,00	,00	,00	,00	,06	0,147 ^b
Choline (rawConc) [mmol/L]	,02	,016	,027	,042	,038	,057	0,000^b



Şekil 4.4 Anlamlı fark saptanan metabolit değerleri

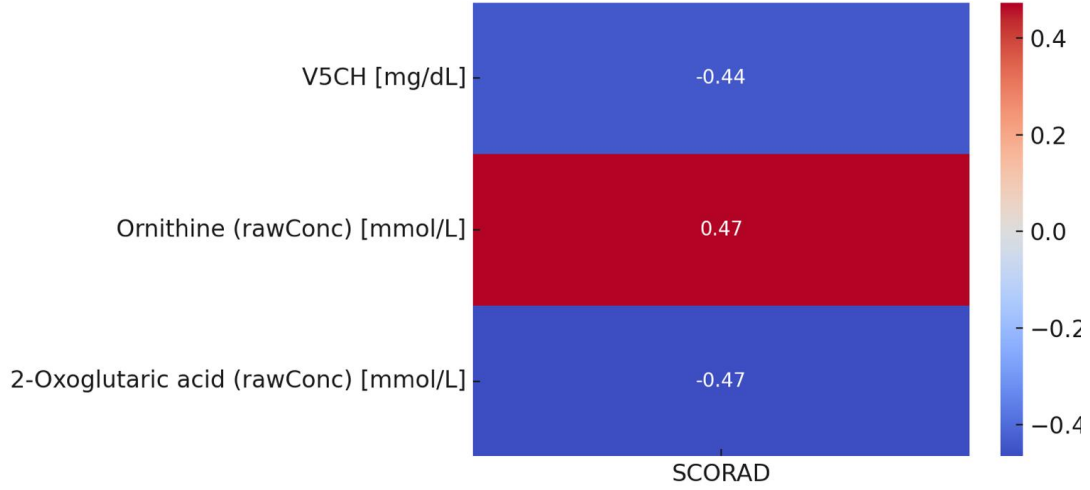
4.5 Korelasyon Çalışmaları

SCORAD indeksi ile metabolomlar arasındaki korelasyon Spearman Korelasyon Analizine göre incelendiğinde; SCORAD indeksi ile VLDL5-Kolesterol (V5CH) düzeyi ($r=0,441$, $p<0,005$) ve 2-Oksoglutarik asit ($r=-0,466$, $p<0,005$) arasında negatif korelasyon saptanırken, Ornitin ($r=0,473$, $p<0,005$) ile pozitif korelasyon saptandı.

Tablo 4.11 SCORAD ile metabolit korelasyonları

	SCORAD
V5CH [mg/dL]	-,441*
Ornithine (rawConc) [mmol/L]	,473*
2-Oxoglutaric acid (rawConc) [mmol/L]	-,466*

Rho=Spearman Korelasyon Analizi, *<0,05, <0,001

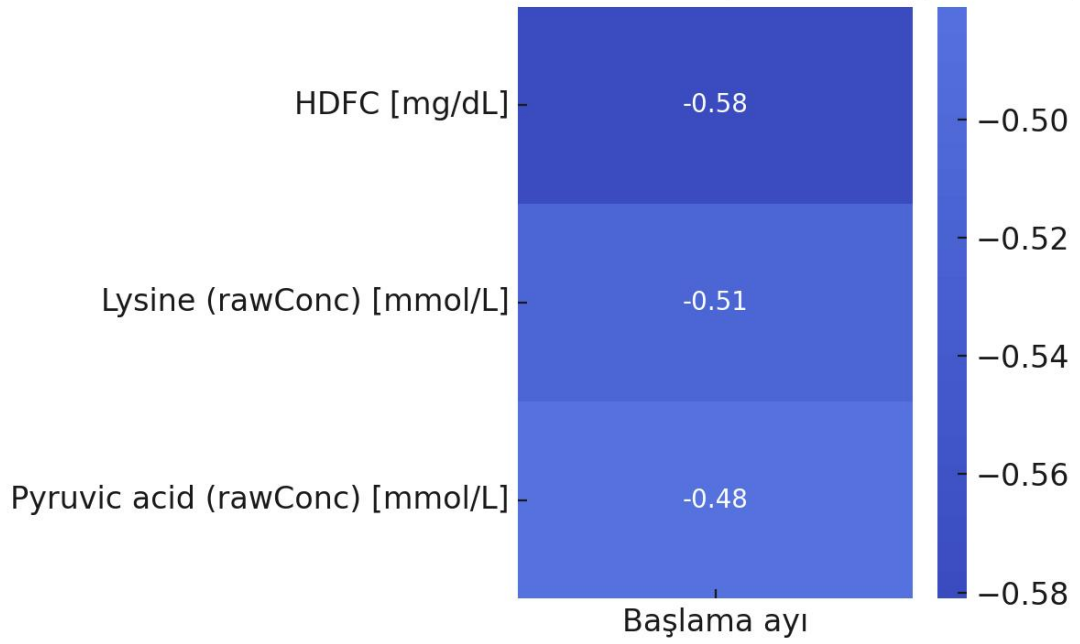
**Şekil 4.5** Metabolomlar ile SCORAD skoru korelasyonu ısı haritası

Spearman Korelasyon Analizine göre hastalığı başlama yaşı ile HDFC [mg/dL] ($r=-0,581$, $p<0,001$), H1FC [mg/dL] ($r=-0,497$, $p<0,005$), H3FC [mg/dL] ($r=-0,488$, $p<0,005$), H1PL [mg/dL] ($r=-0,488$, $p<0,005$), H2A1 [mg/dL] ($r=-0,452$, $p<0,005$), H3A1 [mg/dL] ($r=-0,457$, $p<0,005$), Lysine (rawConc) [mmol/L] ($r=-0,510$, $p<0,005$), Pyruvic acid (rawConc) [mmol/L] ($r=-0,481$, $p<0,005$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif korelasyon olduğu bulundu.

Tablo 4.12 Hastalık başlama zamanı ile metabolit korelasyonları

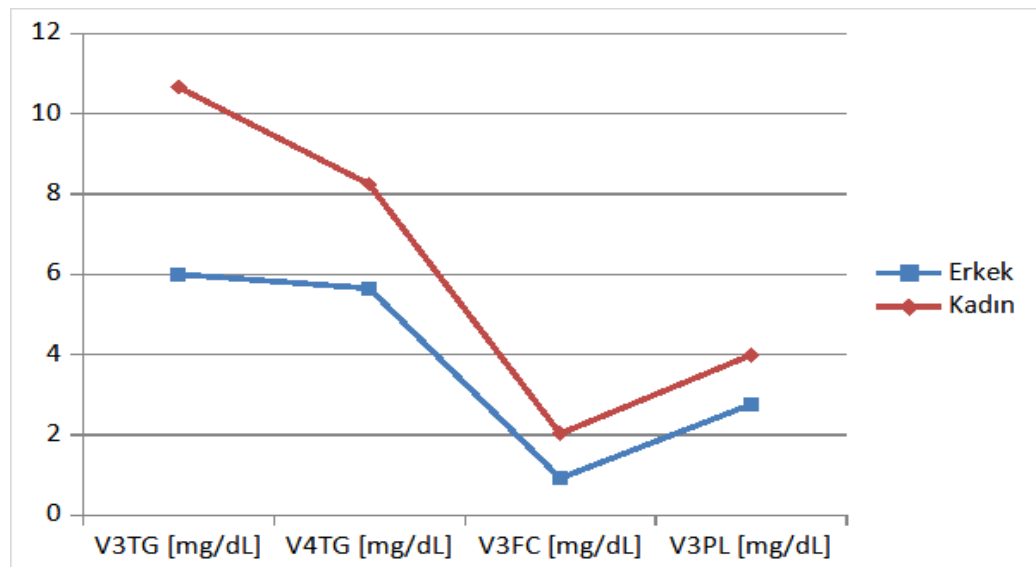
	Başlama ayı
HDFC [mg/dL]	-,581**
H1FC [mg/dL]	-,497*
H3FC [mg/dL]	-,488*
H1PL [mg/dL]	-,524*
H2A1 [mg/dL]	-,452*
H3A1 [mg/dL]	-,457*
Lysine (rawConc) [mmol/L]	-,510*
Pyruvic acid (rawConc) [mmol/L]	-,481*

Rho=Spearman Korelasyon Analizi, *<0,05



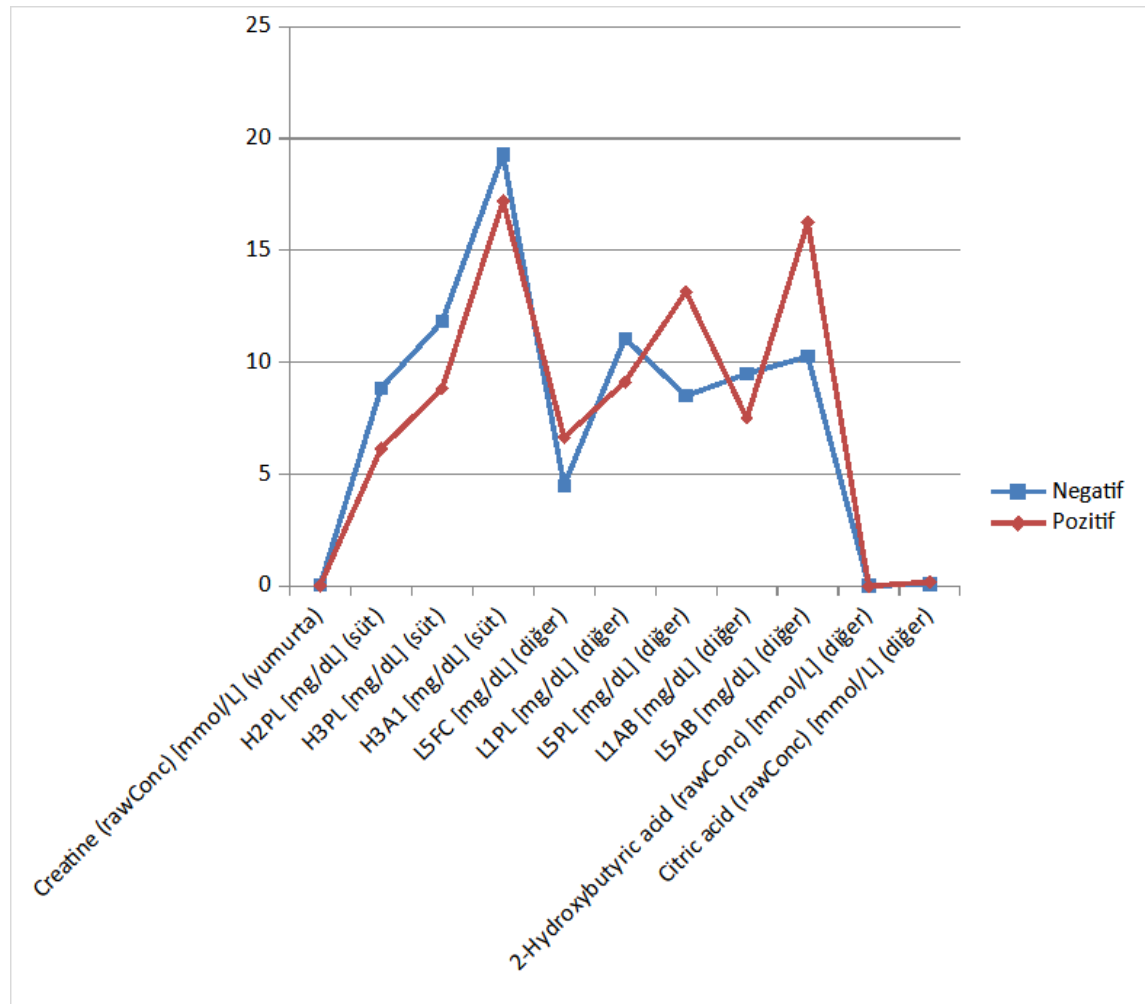
Şekil 4.6 Metabolomlar ile hastalık başlama zamanı korelasyonu ısı haritası

Atopik dermatitli kız ve erkek bebekler arasındaki metabolom farkı incelendiğinde , erkek vakaların kız vakalara göre VLDL içeriğinde; V3TG [mg/dL] ($p=0,043$), V4TG [mg/dL] ($p=0,043$), V3FC [mg/dL] ($p=0,036$), V3PL [mg/dL] ($p=0,043$) medyan değerleri istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha düşük olduğu bulundu.



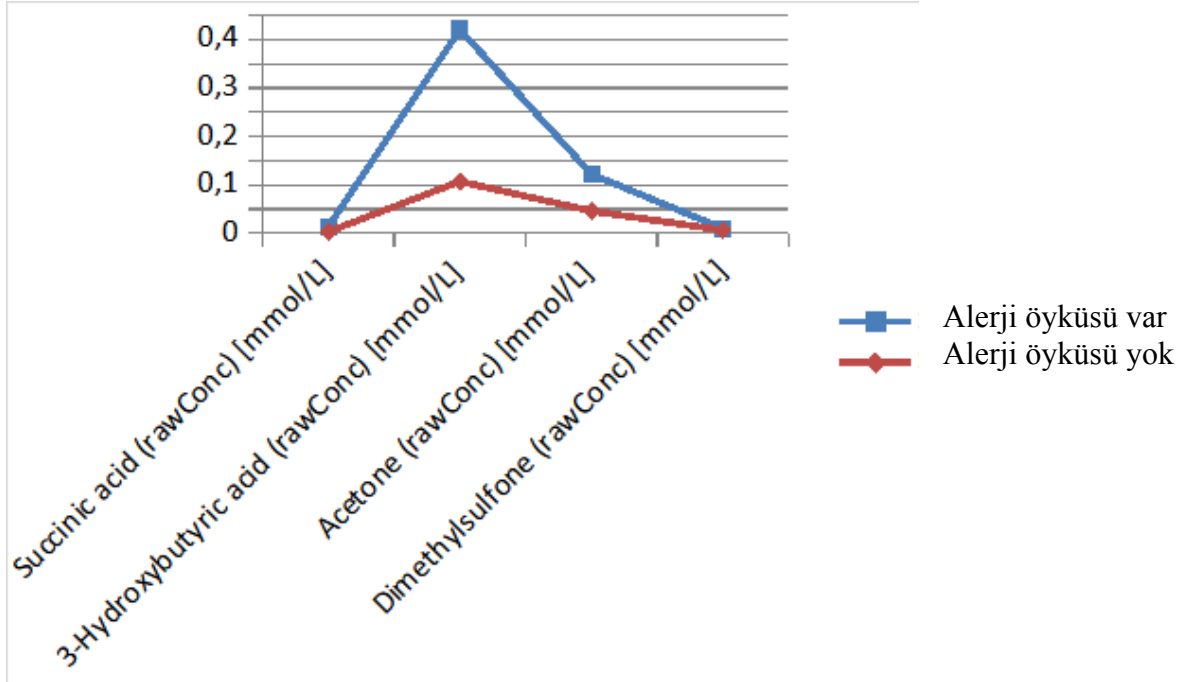
Şekil 4.7 Cinsiyetler arası metabolomların değişimi

Besin alerjisi varlığında metabolomlardaki değişiklikler değerlendirildiğinde yumurta alerjisi olan atopik dermatitli bebeklerde serum kreatin düzeyi anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,041$). İnek sütü alerjisi saptanan hastalarda ise H2PL [mg/dL] ($p=0,032$), H3PL [mg/dL] ($p=0,025$) ve H3A1 [mg/dL] ($p=0,050$) medyan değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha düşük olduğu bulundu. Süt ve yumurta dışındaki besin spesifik IgE pozitifliği olan hastaların diğer atopik dermatitli hastalara göre L5FC [mg/dL] ($p=0,014$), L5PL [mg/dL] ($p=0,029$), L5AB [mg/dL] ($p=0,029$) ve sitrik asit ($p=0,045$) medyan değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek olduğu, 2-Hydroxybutyric acid [mmol/L] ($p=0,018$) medyan değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha düşük olduğu bulundu.



Şekil 4.8 Besin alerjileri ile metabolomların değişimi

Soy geçmişinde alerji öyküsü olan vakaların olmayan vakalara göre Süksinik asit ($p=0,003$), 3-Hidroksibütirik asit ($p=0,016$), Aseton ($p=0,016$) ve Dimetil Slfon ($p=0,025$) değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek olduğu saptandı.



şekil 4.9 Ailede alerji öyküsü varlığı ile metabolomların değişimi

5. TARTIŞMA

Atopik dermatit çocukluk çağının en sık karşılaşılan kronik inflamatuvar deri hastalığıdır. Özellikle gelişmiş ülkelerde son yıllarda insidansında belirgin bir artış gözlenmektedir (1). Çocukların sosyal yaşantısını, psikolojik durumunu ve hem hastanın hem de ailesinin yaşam kalitesini olumsuz etkileyerek hastalığı yalnızca dermatolojik, alerjik bir sorun olmaktan çıkarmaktadır.

Güncel araştırmalar AD'nin yalnızca bağışıklık sistemine ilişkin bir disregülasyon sonucu ortaya çıkmadığını aynı zamanda metabolik süreçlerdeki bozulmalarla da ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır (79). Bu doğrultuda yürüttüğümüz çalışmada atopik dermatitli çocuklarla sağlıklı kontroller karşılaştırılarak AD'li çocuklarda metabolik yolaklarda meydana gelen değişikliklerin belirlenmesi ve klinik bulgular, potansiyel patofizyolojik mekanizmalarla ilişkisinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Elde edilen bulgular AD'de metabolik yolaklarda etkilenme olabileceğine işaret etmektedir.

Metabolit düzeylerinin yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığından etkilenmemesi için hasta ve kontrol grupları demografik açıdan dengeli oluşturulmuştur. Hasta grubunda 11 kız ve 10 erkek, kontrol grubunda ise beş kız ve beş erkek vardır. Tüm katılımcılar bir yaş altındadır ve benzer vücut ağırlıklarına sahiptir.

Serum metabolit düzeylerinin beslenme şekline göre etkilenebileceği öngörülerek katılımcıların beslenme özellikleri anne sütü, mama, ek gıda ve kombinasyonları şeklinde ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Ancak hasta grubu beslenme şekli ile serum metabolit düzeyleri arasındaki korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Hasta grubundaki çocukların doğum şekli ile metabolit düzeyleri arasında yapılan korelasyonda da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Literatürde Megan Richards ve arkadaşlarının Amerika'da yaptığı 173.105 kişilik büyük kohort çalışmasında sezaryen ile AD arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (88). Rehinder ve arkadaşlarının yaptığı 1150 kişilik prospektif kohort çalışmasında ise sezaryen ile doğumun kuru cilt ve AD için risk faktörü

olduğunu belirtmiştir (89). Çalışmamızda hasta grubundaki 21 hastadan 16'sı vajinal doğum ile doğmuştur. Bu dağılım korelasyonu etkilemiş olabilir.

Atopik dermatitin immünolojik mekanizmalarından sonra metabolik yönleri de giderek dikkat çekmektedir. Deri bariyer bütünlüğünde rol oynayan lipidlerin yapısal ve fonksiyonel bozulmaları, hastalığın patofizyolojisinde önemli bir yer tutmaktadır. Lipit metabolizmasındaki bu değişiklikleri daha iyi anlayabilmek adına çalışmamızda lipidler detaylı olarak incelenmiştir. Lipoproteinler lipidlerin suda çözünebilir formda taşınmasını sağlayan kompleks yapılardır. Apolipoprotein ve lipid bileşeninden oluşurlar. Başlıca işlevi kolesterol, trigliserit ve fosfolipit gibi hidrofobik moleküllerin dolaşımında taşınmasını sağlamaktır. Yoğunluklarına ve içeriklerine göre şilomikron, VLDL, IDL, LDL ve HDL olmak üzere sınıflandırılırlar. Bu yapılar yalnızca lipit taşıyıcıları olmakla kalmayıp aynı zamanda inflamasyon, oksidatif stres ve bağışıklık yanıtı gibi süreçlerde de rol oynayarak kronik hastalıkların patofizyolojisine katkıda bulunabilirler.

Lipoproteinler içerisinde şilomikronlardan sonra en yüksek trigliserit içeriğine VLDL lipoproteini sahiptir. Tokluk durumunda, fazla karbonhidratlardan yağ asitleri, triasilgliserol (TAG) ve kolesterol karaciğerde sentezlenir. Bu endojen lipidler karaciğerde VLDL partikülleri hâlinde paketlenir ve yüzeylerine endoplazmik retikulumda sentezlenen ApoB100 yerleştirilir. VLDL dansitesi ve içeriğine göre beş alt fraksiyona ayrılır. VLDL1 en yüksek trigliserit, en düşük kolesterol içeriğine sahip fraksiyondur; VLDL5'e doğru ilerledikçe kolesterol konsantrasyonu artar (90).

Karaciğerden kana salınan VLDL içerdiği TAG'ları periferik dokulara, özellikle yağ dokusuna taşır. Çalışmamızda lipit profilini incelediğimizde toplam VLDL düzeylerinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamış olsa da alt fraksiyonlar düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Atopik dermatitli grupta VLDL alt fraksiyonlarının içerdiği trigliserit ($p=0,008$), kolesterol ($p=0,025$), serbest kolesterol ($p=0,031$) ve fosfolipit ($p=0,003$) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular karaciğer kaynaklı VLDL metabolizmasında bir değişiklik olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmada VLDL5 alt fraksiyonundaki kolesterol miktarı ile SCORAD indeksi arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r=0,441$, $p<0,005$). VLDL5'in kolesterol açısından zengin olması beklenen bir durumken, diğer birçok alt fraksiyonda da benzer artışların gözlenmesi ve bunun SCORAD skoru ile negatif korelasyon göstermesi; hasta ve kontrol gruplarının yaş, kilo ve beslenme özelliklerinin benzer olmasına rağmen lipit metabolizmasında belirgin bir farklılaşma olduğunu ortaya koymaktadır. Mevcut literatürde atopik dermatitli bireylerde lipit metabolizmasına yönelik çalışmalar sınırlı olup, lipoprotein alt fraksiyonlarının detaylı düzeyde incelendiği veri sayısı oldukça azdır. Çalışmamızda lipoproteinler sadece sınıflarına göre değil, her bir alt fraksiyonun taşıdığı kolesterol, trigliserit, fosfolipit ve serbest kolesterol miktarları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu kapsamda elde edilen bulgular atopik dermatitin metabolik boyutunu derinlemesine anlamaya yönelik önemli bir katkı sunmakta; çalışmamızı literatürde öncül konumda bir değerlendirme haline getirmektedir.

Cinsiyetler arası farklar değerlendirildiğinde; atopik dermatitli erkek çocuklarda kızlara kıyasla VLDL fraksiyonlarındaki trigliserit ($p=0,043$), serbest kolesterol ($p=0,036$) ve fosfolipit ($p=0,043$) düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulunmuştur. Atopik dermatit hasta grubunda VLDL içeriğindeki bu parametrelerde artış gözlenmesine rağmen, erkek çocuklarda bu değerlerin daha düşük olması; erkek hastalarda lipit metabolizmasının daha az etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu erkek çocuklarda atopik dermatitin daha hafif bir metabolik yanıtla seyredebildiğine işaret edebilir. Nitekim literatürde atopik dermatitin kız çocuklarda daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Norveç'te 7–12 yaş arası okul çocuklarıyla yapılan bir çalışmada kız/erkek oranı 1.4:1 olarak bildirilmiştir (91). Cinsiyet hormonlarının atopik dermatit oluşumundaki rolünü araştıran bir çalışmada AD'li hastaların serum hormon düzeylerinde farklılıklar saptanmıştır (92). Bu değişiklikler immünolojik mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir. Ancak bu hormonların lipit metabolizması üzerindeki etkileri araştırılmamıştır. Bu bulgular cinsiyet farkının yalnızca prevalans açısından değil, hastalığın metabolik ve immünolojik yansımaları bakımından da farklı olabileceğini göstermektedir. Fizyopatolojik süreçlerde cinsiyete bağlı biyolojik değişkenliklerin etkili olabileceği düşünülmekle birlikte literatürde cinsiyet temelli lipit profili analizine odaklanan bir çalışma bulunmamaktadır. Bu yönüyle çalışmamız cinsiyet farklılıklarını dikkate alarak lipoprotein düzeylerini

değerlendiren nadir araştırmalardan biri olup alandaki önemli bir boşluğu doldurmayı hedeflemektedir.

Lipoprotein lipaz aracılığıyla hidrolize edilen VLDL daha yoğun bir lipoprotein olan IDL'ye dönüşür. IDL hepatik lipaz aracılığıyla LDL'ye dönüşmekte ya da ApoB100 veya ApoE reseptörleri yoluyla karaciğer tarafından dolaşımdan uzaklaştırılmaktadır (93). Çalışmamızda hasta grubunda IDL düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır ($p=0,031$). Bu durum artmış VLDL içeriğiyle uyumludur. IDL-ApoB oranının yüksek bulunması ($p=0,031$) ve LDL konsantrasyonlarında artış gözlenmemesi, IDL partiküllerinin büyük ölçüde karaciğer tarafından temizlendiğini düşündürmektedir.

Atopik dermatitli çocuklarda IDL'den hepatik lipaz aracılığıyla oluşan LDL partiküllerinin kolesterol içeriğinde farklılıklar gözlenmiştir. LDL daha az oranda TAG, daha fazla kolesterol ve kolesterol esteri içerir. Dansite ve çap özelliklerine göre altı alt fraksiyona ayrılır: LDL1, kolesterolden en zengin ve trigliseritten en fakir fraksiyonken, LDL6'ya doğru bu oranlar tersine döner (94).

Çalışmamızda toplam LDL partikül ve alt grup sayılarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Fakat alt fraksiyonlar detaylı değerlendirildiğinde; LDL1 trigliserit düzeyi atopik dermatitli çocuklarda anlamlı şekilde yüksek ($p=0,004$), LDL3 trigliserit düzeyi ise anlamlı şekilde düşük ($p=0,031$) bulunmuştur. LDL1 gibi düşük trigliserit içeriğine sahip bir fraksiyonda TG düzeyinin artmış olması ve yüksek TG içeriğine sahip LDL3'te azalma gözlenmesi lipid metabolizmasında dengesizlik olduğunu göstermektedir. Trigliserit oranının LDL6'ya doğru azalma eğiliminde olması ve LDL'nin membran kolesterolünün başlıca kaynağı olması atopik dermatit ile olan ilişkiyi desteklemektedir. Ayrıca LDL karaciğerde safra asidi sentezinde kullanılır. Atopik dermatitli çocuklarda konjuge safra asitleri olan glisin ve taurin düzeylerinde azalma bildiren çalışmalar, bu metabolik yolda da değişiklik olabileceğini göstermektedir (85). LDL'nin bir kısmı ApoB100 aracılığıyla karaciğer tarafından dolaşımdan alınırken bir kısmı da periferik organlarda hücre içine alınır. Karaciğer LDL kaynaklı kolesterolü hücre membranlarının yapısında yeniden VLDL üretiminde kullanır. Bu yönüyle LDL yalnızca kolesterol taşıyıcısı değil, metabolik homeostazın kilit düzenleyicilerinden biridir.

Karaciğer ve ince bağırsak mukozasında sentezlenen HDL ekzositoz yoluyla dolaşıma salınır. En yüksek protein içeriğine sahip olan lipoproteindir. Periferel dokulardan serbest kolesterolü toplayarak karaciğere taşır. Bu süreç "ters kolesterol taşınımı" olarak adlandırılır. HDL dolaşımdaki diğer lipoproteinlerden kolesterol toplayarak ApoA1 aracılığıyla LCAT (lecithin-cholesterol acyltransferase) enzimini aktive eder; bu enzim yardımıyla serbest kolesterol, kolesterol esterine dönüştürülür. Esterleşme ilerledikçe HDL hacim kazanır; küçük yapıdaki HDL3, daha büyük olan HDL2 formuna dönüşür. HDL3, kolesterol esterlerinin bir kısmını VLDL'ye aktarırken, HDL2 karaciğere taşınarak kolesterolün yıkımını sağlar (95).

Çalışmamızda atopik dermatitli çocuklarda HDL içeriğindeki trigliserit düzeyi anlamlı şekilde yüksek ($p<0,001$); kolesterol, serbest kolesterol ($p=0,002$), fosfolipit ($p=0,005$) ve ApoA1($p=0,008$) ve ApoA2 ($p=0,012$) düzeyleri ise anlamlı biçimde düşük saptanmıştır. HDL'nin temel yapısal ve fonksiyonel bileşenleri olan apoproteinlerin ve fosfolipitlerin düşük saptanması ters kolesterol taşınımında bozulma olabileceğine işaret etmektedir. Düşük ApoA1 ve ApoA2 düzeyleri HDL'nin dolaşımdaki diğer lipoproteinlerden kolesterol toplayamadığını ve yeterli esterleştirme gerçekleştiremediğini düşündürmektedir. HDL'nin kolesterol içeriğindeki düşüş de bu mekanizmadaki aksamanın muhtemel sonucudur. Ayrıca atopik dermatit başlangıç yaşı ile HDL bileşenleri arasındaki ilişki incelendiğinde; HDL içeriğindeki serbest kolesterol oranı ile hastalık başlangıç yaşı arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,581$, $p<0,001$). Serbest kolesterol düzeyi azaldıkça, atopik dermatit başlangıç yaşı ileri döneme kaymaktadır.

Çalışmamızda atopik dermatitli hastaların besin alerjisi varlığı değerlendirilmiştir ve literatürle uyumlu olarak en sık yumurta alerjisi saptanmıştır. Bunu sırasıyla süt ve diğer besin alerjileri izlemiştir (3,17). Yumurta alerjisi saptanan atopik dermatitli çocuklarda kreatin düzeylerinin anlamlı şekilde daha düşük olduğu gözlemlenmiştir ($p=0,041$). Zeng Y. ve arkadaşlarının çalışmamızda kullandığımız NMR teknolojisi ile yaptığı benzer çalışmada AD hastalarında düşük kreatin düzeyleri gösterilmiştir (80). Bu bulgular kreatin metabolizması ile ilişkili sistemlerin etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Kreatin iskelet kası ve beyin gibi yüksek enerji ihtiyacı olan dokularda enerji depolamada görev alan önemli bir metabolittir. Vücutta kreatinin

seviyesi; kas kütlesi, beslenme durumu, kreatin metabolizması ve renal fonksiyonlardan etkilenebilir. Atopik dermatitin sistemik etkileri göz önüne alındığında bu bulgu hastalığın metabolik boyutunu destekleyen önemli bir ipucu olarak değerlendirilebilir. İkinci sıklıkta saptanan süt alerjisinde ise HDL alt fraksiyonlarında fosfolipit ($p=0,025$) ve apoprotein ($p=0,050$) düzeyleri istatistiksel anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında da HDL içeriğindeki fosfolipit ve apoprotein düzeylerinin düşük olması, HDL'nin ters kolesterol taşınım fonksiyonunda bir bozulma olabileceğine işaret ederken; süt alerjisi olan atopik dermatitli hastalarda bu durum daha belirgin saptanmıştır. Diğer besin alerjisi saptanan vakalarda ise LDL5 alt fraksiyonlarında serbest kolesterol ($p=0,014$), fosfolipit ($p=0,029$) ve apoprotein ($p=0,029$) düzeyleri ile sitrik asit ($p=0,045$) düzeyinin yüksek olduğu, β -hidroksibütirik asit ($p=0,018$) medyan değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgular hem lipit metabolizmasında hem de enerji metabolizmasında belirgin değişiklikler olduğunu düşündürmekte ve çalışmamızın temel hipotezini desteklemektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda deri bariyer bütünlüğünün bozulmasında lipit metabolizmasındaki bozulmanın önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (96). Atopik dermatitli hastalarda deri bariyerinin bozulmasında ise hem sistemik lipit metabolizmasındaki bozuklukların hem de epidermal lipit yapısındaki değişikliklerin rol oynadığı çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Shahnawaz Mohammad ve ark. tarafından yapılan bir derleme çalışmasında epidermal lipit kompozisyonundaki değişikliklerin cilt mikrobiyotasını etkileyerek atopik dermatit gelişim riskini artırabileceği bildirilmiştir (97). Farklı bir derleme çalışmasında linoleik asit (LA) düzeylerinin atopik dermatitli hastalarda yüksek, LA metabolit düzeylerinin ise düşük olduğu bulunmuştur. Bu bulgular LA metabolizmasındaki bozulmanın AD patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (10). Bu doğrultuda, LA açısından zengin yağ takviyelerinin AD tedavisinde fayda sağlayabileceği öne sürülmüş; plasebo kontrollü iki klinik çalışmada, gama-linolenik asit (GLA) içeriği yüksek olan hodon yağı kullanımının AD semptomlarında iyileşme sağladığı bildirilmiştir (82,83).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak lipit metabolizmasındaki değişiklikler ve lipoprotein alt fraksiyonlarındaki değişimler ortaya konmuştur. Bu bulgular atopik dermatitin sistemik düzeyde lipit metabolizmasını etkileyen bir hastalık olduğunu desteklemektedir.

Lipit metabolizmasındaki değişikliklere ek olarak atopik dermatitli hastaların serum amino asit, kolin, karboksilik asit, sülfon bileşikleri ve keto asit düzeylerinde anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Metabolit analizleri sonucunda atopik dermatitli çocuklarda glutamin ($p=0,002$) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulunurken; fenilalanin ($p=0,039$) ve kolin ($p<0,001$) düzeyleri anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.

Fenilalanin ve kolin otonom sinir sisteminde nörotransmitter sentezinde görev alır. Fenilalanin esansiyel bir aromatik aminoasit olup dopamin, noradrenalin ve adrenalin gibi katekolaminlerin öncüsüdür. Bu nörotransmitterler sinir sistemi üzerinden immün modülasyon sağlayarak inflamatuvar süreçleri doğrudan etkileyebilir (98). Atopik dermatitli hastalarda yapılan bir metabolik profillemeye çalışmasında fenilalaninin de dahil olduğu histidin, triptofan, glutamat gibi serum amino asit düzeylerinde değişiklik saptanmıştır. Ayrıca çalışmada Th2-bağımlı sitokinler, AD grubunda anlamlı olarak artmış saptanmıştır (99). Bizim çalışmamızla benzer şekilde AD'nin yalnızca ciltle sınırlı olmayıp, sistemik düzeyde bağışıklık sistemi-metabolizma etkileşimi ile karakterize olan bir hastalık olarak değerlendirilmiştir. Atopik astım gibi diğer alerjik hastalıklarda da yapılan metabolik profillemeye çalışmaları vardır. Astım tanılı 73 hasta ile yapılan çalışmada arginin, fenilalanin ve glisin metabolizmasındaki bozulmalar; çocuklarda atopik astım alevlenmesini karakterize eden önemli metabolik ayırıcı faktörler olarak değerlendirilmiştir (100). Son yıllarda gelişen yeni teknolojiler ile birlikte atopik hastalıklarda metabolik değişiklikleri araştıran çalışmalar artış göstermiştir. Literatürde benzer metabolik değişiklikler raporlanmıştır. Bizim çalışmamız da atopik dermatitli hastalarda saptanan metabolik değişimleri doğrular nitelikte olup, hastalığın sistemik biyokimyasal etkilerini desteklemektedir.

Kolin hem nörotransmitter sentezi hem de membran bütünlüğünün korunması açısından temel bir biyomoleküldür. Asetilkolin sentezinde öncül madde olarak görev alır. Merkezi sinir sisteminde öğrenme, bellek ve dikkat gibi süreçlerin düzenlenmesinde, periferik sinir sisteminde ise otonom işlevlerin kontrolünde önemli

rol oynar. Asetilkolin bağımsızlık sistemi üzerinde de etkili olup, vagus siniri aracılığıyla gerçekleşen kolinerjik anti-inflamatuvar yolak üzerinden proinflamatuvar sitokin üretimini baskılayabilir. Bu mekanizma, inflamasyonun regülasyonunda vagal tonusun ve kolinerjik sinyallemeının önemini ortaya koymaktadır (101). AD gibi inflamatuvar hastalıklarda kaşıntı, stres ve immün yanıtlar arasındaki karmaşık döngüde asetilkolin gibi nörotransmitterlerin rolü giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Kolinerjik reseptörlerin disregülasyonu veya asetilkolin düzeylerindeki değişiklikler kaşıntı hissini artırabileceği gibi ciltteki immün hücrelerin aktivitesini de etkileyebilir (99). Bununla birlikte kolin yalnızca nörotransmisyon süreçlerinde değil aynı zamanda fosfatidilkolin yapısına girerek fosfolipitlerin sentezinde de kullanılır. Fosfatidilkolin hücre zarının temel bileşenlerinden biri olup cilt bariyerinin bütünlüğü ve akışkanlığının korunmasında kritik rol oynar. Literatürde atopik dermatitli bireylerde fosfatidilkolin düzeylerinin değiştiğini ve bunun epidermal geçirgenliği artırarak inflamasyona yatkınlığı artırabileceği gösterilmiştir. Ottas ve ark. tarafından NMR teknolojisi kullanılarak yapılan metabolomik analiz çalışmasında atopik dermatitli çocukların serumlarındaki üç farklı fosfatidilkolin değerlendirilmiştir. İki tip fosfatidilkolin düzeyinde düşüş saptanırken diğer fosfatidilkolin düzeyinde artış rapor edilmiştir. Aynı çalışmada kreatinin, kreatin, sitrat, formiat, 2-hidroksibütirat, laktat düzeyleri artmış, glisin, betain, alanin düzeyleri azalmış olarak bulunmuştur (81). Çalışmamız sonuçlarıyla uyumlu olarak bu çalışmada da AD bozulmuş enerji döngüsü ve artmış oksidatif stres ile karakterize edilen sistemik olarak değerlendirilmiştir. Hotze ve ark. tarafından yapılan omalizumab tedavisi ile ilgili çalışmada ise tedavi alan hastaların fosfatidilkolin düzeyinde farklılık olup olmadığı araştırılmış ve fosfatidilkolin düzeyleri tedavi alanlarda yüksek saptanmıştır (86). Atopik dermatitli hastalarda bu metabolitlerin azalması nöroimmün dengeyi bozarak kaşıntı eşiği, duyuusal hassasiyet ve inflamatuvar yanıtlar üzerinde etkili olabilmektedir.

Glutamin vücutta en fazla bulunan serbest aminoasitlerdendir. Polar ve nötr yapılu bir aminoasit olan glutamin endojen olarak alfa-ketoglutarik asit ve amonyaktan sentezlenebilir. Glutamin metabolizması glutamin → glutamat → alfa-ketoglutarik asit dönüşümünü içeren biyokimyasal bir yol üzerinden olur. Alfa-ketoglutarik asit TCA döngüsüne katılarak hücresel enerji üretimine katkıda bulunur (102) Glutamin bu metabolik rolü sayesinde hücresel enerji ihtiyacının karşılanması yanı sıra; nitrojen

taşıyıcılığı, antioksidan savunma sistemine destek ve immün hücre fonksiyonlarının sürdürülmesi gibi çok yönlü görevler üstlenir. Aynı zamanda alfa-ketoglutarik asit düzeylerinin SCORAD indeksi ile negatif korelasyon göstermesi ($r=-0,466$, $p<0,005$) bu dönüşüm basamağında bir yavaşlama veya değişiklik olabileceğini desteklemektedir. Bu durum atopik dermatitli bireylerde enerji üretimi, inflamasyonun süreci ve doku onarımı gibi mekanizmaların etkin işlemediğini ortaya koyabilir.

Korelasyon analizlerinde SCORAD indeksi ile alfa-ketoglutarik asitin negatif korelasyonuna ek olarak ornitin düzeyi ile pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,473$, $p<0,005$). Hastalığın başlama yaşı ile lizin ($r=-0,510$, $p<0,005$) ve pirüvik asit ($r=-0,481$, $p<0,005$) düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Pirüvik asit glikoliz sürecinin son ürünü; süksinik asit, sitrik asit ve alfa-ketoglutarik asitin ise TCA döngüsünün temel ara ürünleridir. Bu metabolitlerde saptanan değişiklikler AD'li hastalarda hücresel enerji üretimi metabolizmasında değişiklik olabileceğini göstermektedir. Enerji metabolizmasındaki etkilenme ile uyumlu olarak soy geçmişinde alerji öyküsü bulunan AD'li hastalarda ketogenezin son ürünü olan aseton ($p=0,016$) ve beta hidroksibütirikasitte ($p=0,016$) artış saptanmıştır. Her iki keton cisminde artış saptanması AD'li hastalarda enerji ihtiyacının karşılanması için alternatif yolların kullanıldığını düşündürmektedir. Literatürde AD'li hastalarda enerji metabolizmasının farklı seviyelerinde saptanan değişiklikler ve alternatif enerji yollarının kullanıldığını gösteren çalışmalar vardır (81,103). Bu bileşiklerin serum düzeylerindeki değişikliklerin atopik dermatit ile ilişkili bulunması, hastalığın yalnızca immünolojik değil; aynı zamanda enerji metabolizmasını etkileyen sistemik bir biyokimyasal düzensizlikle seyrettiğini düşündürmektedir.

Aminoasitler hem protein sentezinde yapı taşı olarak görev yapan hem de enerji üretimi, azot dengesi, nörotransmitter sentezi ve bağışıklık yanıtı gibi birçok hayati metabolik süreçte rol alan temel moleküllerdir. Vücuttaki farklı aminoasitlerin metabolizması birbirine çok sayıda bağlı yolak üzerinden düzenlenir (104). Amino asitlerin katabolizması sonucunda amin grubundan oluşan azotlu atıklar karaciğerde gerçekleşen üre döngüsü aracılığıyla detoksifiye edilerek vücuttan uzaklaştırılır. Çalışmamızda AD'li çocukların farklı biyolojik işlevlere sahip amino asitlerinde anlamlı düzeyde değişiklikler saptanmıştır. Ornitin protein sentezine doğrudan

katılmayan ancak metabolik açıdan önemli bir serbest aminoasittir. Karaciğerde argininin parçalanması sonucu oluşur ve üre döngüsünün temel ara ürünlerinden biridir. Çalışmamızda amin taşıyıcısı glutamin düzeylerinin yüksek, ornitin düzeylerinin ise SCORAD indeksi ile pozitif korelasyonda olması inflamasyon sırasında artan azot yüküne karşı gelişen adaptif bir metabolik yanıt olarak değerlendirilebilir. Bunun yanı sıra fenilalanin düzeylerinin düşük ve esansiyel bir aminoasit olan lizinin hastalık başlama yaşı ile negatif korelasyonda bulunması atopik dermatitli hastalarda aminoasit metabolizması ve üre döngüsünde anlamlı değişiklikler olduğunu ortaya koymaktadır. Literatürde atopik dermatitli hastalar ile yapılan çalışmalarda aminoasit mekanizmasında farklılıklar saptanmıştır (103). Yapılan bir derleme çalışmasında glisin ve taurin düşük bulunurken glutamik asit, süksinik asit seviyeleri yüksek saptanmıştır (10). Başka bir derleme çalışmasında ise atopik dermatit ile triptofan metabolizması arasında ilişki saptanmıştır (87).

Sonuç olarak çalışmamız literatür ile benzer şekilde atopik dermatitin yalnızca immünolojik bir hastalık olmadığını göstermiştir. Sistemik düzeyde lipid profili, aminoasit metabolizması ve enerji üretim yollarında biyokimyasal değişikliklerle seyreden kompleks bir hastalıktır. Metabolik yolların klinik verilerle gösterdiği korelasyonlar atopik dermatitin nöroimmün ve metabolik süreçlerle yakından ilişkili olduğunu desteklemektedir. Bu bulgular hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayarak tanı ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde yol gösterici olabilir.

6. SONUÇLAR

‘Atopik Dermatitli Hastaların Metabolik Profilinin Değerlendirilmesi’ konulu çalışmanın sonuçları;

1. Çalışmaya katılan 21 hastanın %52,4’ü kız, %47,6’sı erkekti. Yaş ortalaması 7,5 ay olup tüm hastalar bir yaş altındadır.
2. Atopik dermatitli erkek çocuklarda kızlara kıyasla VLDL fraksiyonlarındaki trigliserit, serbest kolesterol ve fosfolipit düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulundu.
3. Atopik dermatitli hastaların beslenme tipleri ve doğum şekilleri ile metabolik profilleri arasında ilişki bulunmadı.
4. Atopik dermatitli hastaların besin spesifik IgE değerlendirmesinde; 9(%42,9) hastada yumurta spesifik IgE pozitif, 5(%23,8) hastada süt spesifik IgE pozitif saptandı. Süt ve yumurta dışında ise 6(%28,5) hastada besin serum spesifik IgE pozitifliği saptandı.
5. Yumurta alerjisi saptanan atopik dermatitli bebeklerde serum kreatin düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı.
6. İnek sütü alerjisi saptanan atopik dermatitli bebeklerde lipit profilindeki HDL türevlerinde azalma saptandı.
7. Süt ve yumurta dışındaki besinlere alerjisi saptanan atopik dermatitli bebeklerde LDL türevleri ve sitrik asit düzeyi yüksek saptandı.
8. Soygeçmişinde alerji öyküsü olan atopik dermatitli bebeklerde süksinik asit, 3-hidroksibutirik asit, aseton ve dimetilsüfon düzeyi yüksek saptandı.
9. Atopik dermatit başlama zamanı ile HDL alt fraksiyonları, lizin ve pirüvik asit arasında negatif korelasyon bulundu.
10. Atopik dermatitli hastaların metabolik profilinde IDL total partikül sayısı ve IDL-ApoB miktarları yüksek saptandı.

11. Atopik dermatitli hastaların metabolik profilinde HDL içeriğindeki kolesterol, serbest kolesterol, fosfolipit ve apoprotein oranları düşük; trigliserit oranı fazla saptanmıştır.
12. Atopik dermatitli hastaların metabolik profilinde VLDL alt fraksiyonlarının içerdği trigliserit, kolesterol, serbest kolesterol ve fosfolipit düzeyleri yüksek saptanmıştır.
13. Atopik dermatitli hastaların metabolik profilinde LDL alt fraksiyonlarında LDL1 trigliserit düzeyi yüksek, LDL3 trigliserit düzeyi düşük saptanmıştır.
14. Atopik dermatitli hastaların metabolik profilinde glutamin düzeyi yüksek; fenilalanin ve kolin düzeyi düşük saptanmıştır.
15. Hastalık şiddeti ile VLDL5 içeriğindeki kolesterol oranı ve alfa-ketoglutarik asit negatif korelasyonda; ornitin pozitif korelasyonda saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, Arents BWM, Karimkhani C, Langan SM, Dellavalle RP, Flohr C. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990–2017. *Br J Dermatol*. 2021;184(2):304–9. doi:10.1111/bjd.19580
2. Kurtuluş A, Arga M, Asilsoy S, Avcil S, et al. Diagnosis and management of atopic dermatitis: National Guideline 2018. *Asthma Allergy Immunol*. 2018;16(Suppl 2):1–95.
3. Uysal Soyer Ö, Dibek Mısırlıoğlu E. Çocukluk çağı atopik dermatit tedavisinde güncel durum raporu. 2023.
4. Leung DYM, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest*. 2004;113(5):651–7.
5. Wang Q, Liu L, Gao S, Su S. Guidelines for the management of atopic dermatitis in children: A systematic review. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;184(2):132–41.
6. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology*. 1993;186:23–31.
7. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1980;92(Suppl):44–7.
8. Mastroianni C, Caffarelli C, Hoffmann-Sommergruber K. Food allergy and atopic dermatitis: Prediction, progression, and prevention. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017. doi:10.1111/pai.12831
9. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, de Las Vecillas L, Aalberse RC, Acevedo N, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023;34(Suppl 28):e13854. doi:10.1111/pai.13854
10. Zhang L, Zeng Y, Sun J. Progress of metabolomics in atopic dermatitis: a systematic review. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2023;21(3):229–36.
11. Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, Ong PY. Update on atopic dermatitis: diagnosis, severity assessment, and treatment selection. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):91–101.
12. Tilles G, Wallach D, Taïeb A. Topical therapy of atopic dermatitis: controversies from Hippocrates to topical immunomodulators. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(2):295–302.
13. Hill LW, Sulzberger MB. Evolution of atopic dermatitis. *Arch Dermatol Syph*. 1935;32:451–63.

14. Kramer ON, Strom MA, Ladizinski B, Lio PA. The history of atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2017;35(4):344–8. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.03.005
15. Pawankar R, Akdis CA. Climate change and the epithelial barrier theory in allergic diseases: a one health approach to a green environment. *Allergy*. 2023;78(11):2829–34. doi:10.1111/all.15885
16. Bingol A, Uygun DFK, Akdemir M, Erengin H, Buyuktiryaki B, Sackesen C, et al. Clinical phenotypes of childhood food allergies based on immune mechanisms: a multicenter study. *Allergy Asthma Proc*. 2021;42(3):e86–95. doi:10.2500/aap.2021.42.210005
17. Doğruel D, Bingöl G, Altıntaş DU, Seydaoğlu G, Erkan A, Yılmaz M. The trend of change of allergic diseases over the years: three repeated surveys from 1994 to 2014. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;173:178–82.
18. Akcay A, Aydoğan M, Ozturkcan S, et al. Prevalence and risk factors of atopic eczema in Turkish adolescents. *Turk J Pediatr*. 2014;31(3):319–25.
19. Civelek E, Sahiner UM, Yüksel H, Boz AB, Orhan F, Uner A, et al. Prevalence, burden, and risk factors of atopic eczema in schoolchildren aged 10–11 years: a national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:270–7.
20. Ergin Ş, Altıntaş DU, Güneşer Kendirli S, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in primary schoolchildren in Turkey. *Turk J Pediatr*. 2008;25(3):399–401.
21. Karaman O, Uzuner N, Uzuner S, et al. The determination of asthma, rhinitis, eczema, and atopy prevalence in 9- to 11-year-old children in the city of Izmir. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27(4):367–74.
22. Baççioğlu A, Söğüt A, Kılıç Ö, Beyhun E. The prevalence of allergic diseases and associated risk factors in school-age children and adults in Erzurum, Turkey. *Turk Thorac J*. 2015;16:68–72.
23. Topal E, Kaplan F, Türker K, Kutlutürk K, Bağ HK. Malatya’da yaşayan 6–7 yaş grubu çocuklarında alerjik hastalıkların sıklığı ve ilişkili risk faktörleri. *Asthma Allergy Immunol*. 2017;15:129–34.
24. Cetemen A, Yenigün A. Aydın il merkezinde okul çocuklarında astım ve alerjik hastalıkların prevalansı. *Asthma Allergy Immunol*. 2012;10:84–92.
25. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2003;361:151–60.
26. 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.
27. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365:1315–27.

28. Kim Y, Lim KM. Skin barrier dysfunction and filaggrin. *Arch Pharm Res.* 2021;44:36–48.
29. Gao PS, Rafaels NM, Hand T, Murray T, Boguniewicz M, Hata T, et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(3):507–13.
30. Brown SJ, Kroboth K, Sandilands A, Campbell LE, Pohler E, Kezic S, et al. Intragenic copy number variation within filaggrin contributes to the risk of atopic dermatitis with a dose-dependent effect. *J Invest Dermatol.* 2012;132(1):98–104.
31. Kusunoki T, Okafuji I, Yoshioka T, Saito M, Nishikomori R, Heike T, et al. SPINK5 polymorphism is associated with disease severity and food allergy in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(3):636–8.
32. Leung DY. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergy.* 2013;62(2):151–61.
33. Brandner J, Zorn-Kruppa M, Yoshida T, Moll I, Beck LA, De Benedetto A. Epidermal tight junctions in health and disease. *Tissue Barriers.* 2015;3(1–2):e974451.
34. Hülpmusch C, Tremmel K, Hammel G, et al. Skin pH-dependent *Staphylococcus aureus* abundance as predictor for increasing atopic dermatitis severity. *Allergy.* 2020;75(11):2888–98. doi:10.1111/all.14461
35. Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int.* 2017;66:398–403.
36. Guttman-Yassky E, Waldman A, Ahluwalia J, Ong PY, Eichenfield L. Atopic dermatitis: pathogenesis. *Semin Cutan Med Surg.* 2017;36:100–3.
37. Malik K, Heitmiller KD, Czarnowicki T. An update on the pathophysiology of atopic dermatitis. *Dermatol Clin.* 2017;35:317–26.
38. Kader HA, Azeem M, Jwayed SA, Al-Shehhi A, Tabassum A, Ayoub MA, et al. Current insights into immunology and novel therapeutics of atopic dermatitis. *Cells.* 2021;10(6):1392. doi:10.3390/cells10061392
39. Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, Kempkes C, Savinko T, Antal A, et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):448–60.
40. Esche C, de Benedetto A, Beck LA. Keratinocytes in atopic dermatitis: inflammatory signals. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004;4(4):276–84.

41. Souwer Y, Szegedi K, Kapsenberg ML, de Jong EC. IL-17 and IL-22 in atopic allergic disease. *Curr Opin Immunol*. 2010;22(6):821–6.
42. Hinz D, Bauer M, Röder S, Olek S, Huehn J, Sack U, et al. Cord blood Tregs with stable FOXP3 expression are influenced by prenatal environment and associated with atopic dermatitis at the age of one year. *Allergy*. 2012;67(3):380–9.
43. Arga M, Harmancı K. Çocuklarda atopik dermatit. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*. 2020;12(2):66–78.
44. Bieber T, D’Erme AM, Akdis C, 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;139:58–64.
45. Deleuran M, Vestergaard C. Clinical heterogeneity and differential diagnosis of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2014;170(Suppl 1):2–6. doi:10.1111/bjd.12933
46. Engin B, Bülbül Başkan E, Borlu M, et al. Türkiye Atopik Dermatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2018. *Dermatoz*. 2018;9(Ek):1–40.
47. Eichenfield LF. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Allergy*. 2004;59:86–92.
48. Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V. Confirmation of the association between high levels of IgE food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:161–8.
49. 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.
50. Sampson HA. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2003;21:183–92.
51. Schneider L, Tilles S, Lio P, Boguniewicz M, et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):295–9.
52. Perez-Chada L, Taliercio VL, Gottlieb A, et al. Achieving consensus on patient-reported outcome measures in clinical practice for inflammatory skin disorders: on behalf of International Dermatology Outcome Measures and the American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2019;S0190-9622:32745–8.
53. Clark GW, Pope SM, Jaboori KA. Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis. *Am Fam Physician*. 2015;91(3):185–90.
54. Mowad CM. Contact dermatitis: practice gaps and challenges. *Dermatol Clin*. 2013;31(4):641–8.

55. Fonacier LS, Aquino MR. The role of contact allergy in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30:337–50.
56. Gül Ü. Psoriasis. *Sağlığın Başkenti Dergisi*. 2010;(16):18–21.
57. Johnston G, Sladden M. Scabies: diagnosis and treatment. *BMJ*. 2005;331(7517):619–22.
58. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med*. 2007;357:1608–19.
59. Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, et al. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N Engl J Med*. 2009;361:2046–55.
60. Ricci G, Dondi A, Patrizi A. Useful tools for the management of atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10:287–300.
61. Emerson RM, Charman CR, Williams HC. The Nottingham Eczema Severity Score: preliminary refinement of the Rajka and Langeland grading. *Br J Dermatol*. 2000;142:288–97.
62. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol*. 2007;157:645–8.
63. Longo G, Berti I, Burks AW, et al. IgE-mediated food allergy in children. *Lancet*. 2013;382:1656–64.
64. Roerdink EM, Flokstra-de Blok BM, et al. Association of food allergy and atopic dermatitis exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116:334–8.
65. Doğruel D, Bingöl G, Altıntaş DU, Yılmaz M, Güneşer Kendirli S. Clinical features of food allergy during the first year of life: the ADAPAR birth cohort study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(3):171–80. doi:10.1159/000444639
66. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Dharmage SC, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):255–64.
67. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1071–8.
68. Hill DA, Spergel JM. The atopic march: critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):131–7. doi:10.1016/j.anai.2017.10.037

69. 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.
70. 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.
71. Galli E, Neri I, Ricci G, Baldo E, Barone M, Belloni Fortina A, et al. Consensus Conference on Clinical Management of pediatric atopic dermatitis. *Ital J Pediatr.* 2016;42:26. Wollenberg
72. 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.
73. Saeki H, Nakahara T, Tanaka A, Kabashima K, Sugaya M, Murota H, et al. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2016. *J Dermatol.* 2016;43:1117–45.
74. Ohtsuki M, Morimoto H, Nakagawa H. Tacrolimus ointment for the treatment of adult and pediatric atopic dermatitis: review on safety and benefits. *J Dermatol.* 2018;45(8):936–42. doi:10.1111/1346-8138.14501
75. Ertam İ, Su Ö, Alper S, Sarıcaoğlu H, Karadağ AS, Demirsoy EO, et al. The Turkish guideline for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Turk J Dermatol.* 2018;12(3):100–10. doi:10.4274/turkderm.87143
76. Nguyen HL, Anderson KR, Tollefson MM. New and emerging therapies for pediatric atopic dermatitis. *Paediatr Drugs.* 2019;21(4):239–60.
77. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375:2335–48.
78. Geba GP, Li D, Xu M, Mohammadi K, Attre R, Ardeleanu M, et al. Attenuating the atopic march: meta-analysis of the dupilumab atopic dermatitis database for incident allergic events. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(3):756–66. doi:10.1016/j.jaci.2022.08.026
79. Nakajima S, Nakamizo S, Nomura T, Ishida Y, Sawada Y, Kabashima K. Integrating multi-omics approaches in deciphering atopic dermatitis pathogenesis and future therapeutic directions. *Allergy.* 2024;79(9):2366–79. doi:10.1111/all.16183

80. Zeng Y, Fan N, Gu X, Zhang Y, Min W, Mao Q, Qian Q. Characteristics of gut microbiota and serum metabolism in patients with atopic dermatitis. *Skin Res Technol.* 2024;30(7):e13792. doi:10.1111/srt.13792
81. Ottas A, Fishman D, Okas TL, Püssa T, Toomik P, Märtson A, et al. Blood serum metabolome of atopic dermatitis: altered energy cycle and the markers of systemic inflammation. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188580. doi:10.1371/journal.pone.0188580
82. Muggli R. Systemic evening primrose oil improves the biophysical skin parameters of healthy adults. *Int J Cosmet Sci.* 2005;27(4):243–9. doi:10.1111/j.1467-2494.2005.00274.x
83. De Spirt S, Stahl W, Tronnier H, Sies H, Bejot M, Maurette JM, et al. Intervention with flaxseed and borage oil supplements modulates skin condition in women. *Br J Nutr.* 2009;101(3):440–5. doi:10.1017/S0007114508020321
84. Huang Y, Chen G, Liu X, Shao Y, Gao P, Xin C, et al. Serum metabolomics study and eicosanoid analysis of childhood atopic dermatitis based on liquid chromatography-mass spectrometry. *J Proteome Res.* 2014;13(12):5715–23. doi:10.1021/pr5007069
85. Töröcsik D, Weise C, Gericke J, Szegedi A, Lucas R, Mihaly J, et al. Transcriptomic and lipidomic profiling of eicosanoid/docosanoid signalling in affected and non-affected skin of human atopic dermatitis patients. *Exp Dermatol.* 2019;28(2):177–89. doi:10.1111/exd.13867
86. Hotze M, Baurecht H, Rodríguez E, Chapman-Rothe N, Ollert M, Fölster-Holst R, et al. Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type filaggrin status and higher serum levels of phosphatidylcholines. *Allergy.* 2014;69(1):132–5. doi:10.1111/all.12234
87. Schjødt MS, Gürdeniz G, Chawes B. The metabolomics of childhood atopic diseases: a comprehensive pathway-specific review. *Metabolites.* 2020;10(12):511. doi:10.3390/metabo10120511
88. Richards M, Ferber J, Chen H, Swor E, Quesenberry CP, Li DK, Darrow LA. Caesarean delivery and the risk of atopic dermatitis in children. *Clin Exp Allergy.* 2020;50(7):805–14. doi:10.1111/cea.13668
89. Reh binder EM, Advocaat Endre KM, Lødrup Carlsen KC, Asarnoj A, Stensby Bains KE, Berents TL, et al. Predicting skin barrier dysfunction and atopic dermatitis in early infancy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):664–73.e5. doi:10.1016/j.jaip.2019.09.014
90. Shepherd J. Lipoprotein metabolism. An overview. *Drugs.* 1994;47(Suppl 2):1–10. doi:10.2165/00003495-199400472-00003

91. Dotterud LK, Kvammen B, Bolle R, Falk ES. A survey of atopic diseases among school children in Sør-Varanger community: possible effects of subarctic climate and industrial pollution from Russia. *Acta Derm Venereol.* 1994;74(2):124–8. doi:10.2340/0001555574124128
92. Kanda N, Hoashi T, Saeki H. The roles of sex hormones in the course of atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4660. doi:10.3390/ijms20194660
93. Fievet C, Fruchart JC. Measurement of lipoprotein particles. *Methods Mol Biol.* 1998;110:153–66. doi:10.1385/1-59259-582-0:153
94. Krauss RM, Remaley AT, Chapman MJ. Concerns regarding NMR lipoprotein analyses performed on the Nightingale Health platform: focus on LDL subclasses. *J Clin Lipidol.* 2022;16(3):250–2. doi:10.1016/j.jacl.2022.02.007
95. Corvilain B. Métabolisme des lipoprotéines [Lipoprotein metabolism]. *Rev Med Brux.* 1997;18(1):3–9. French. PMID:9132915
96. Feingold KR. Thematic review series: skin lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis. *J Lipid Res.* 2007;48(12):2531–46. doi:10.1194/jlr.R700013-JLR200
97. Mohammad S, Karim MR, Iqbal S, Lee JH, Mathiyalagan R, Kim YJ, et al. Atopic dermatitis: pathophysiology, microbiota, and metabolome – a comprehensive review. *Microbiol Res.* 2024;281:127595. doi:10.1016/j.micres.2023.127595
98. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 6140, Phenylalanine. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2025
99. Ma EZ, Deng J, Parthasarathy V, Lee KK, Pritchard T, Guo S, et al. Integrated plasma metabolomic and cytokine analysis reveals a distinct immunometabolic signature in atopic dermatitis. *Front Immunol.* 2024;15:1354128. doi:10.3389/fimmu.2024.135412
100. Cottrill KA, Chandler JD, Kobara S, Stephenson ST, Mohammad AF, Tidwell M, et al. Metabolomics identifies disturbances in arginine, phenylalanine, and glycine metabolism as differentiating features of exacerbating atopic asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Glob.* 2023;2(3):100115. doi:10.1016/j.jacig.2023.100115
101. Pondeljak N, Lugović-Mihić L. Stress-induced interaction of skin immune cells, hormones, and neurotransmitters. *Clin Ther.* 2020;42(5):757–70. doi:10.1016/j.clinthera.2020.03.008
102. Smith RJ. Glutamine metabolism and its physiologic importance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1990;14(4 Suppl):40S–4S. doi:10.1177/014860719001400402

103. Ilves L, Soomets U, Kingo K, et al. Metabolomic analysis of skin biopsies from patients with atopic dermatitis reveals hallmarks of inflammation, disrupted barrier function and oxidative stress. *Acta Derm Venereol.* 2021;101(2):adv00407. doi:10.2340/00015555-3696
104. Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids.* 2009;37(1):1–17. doi:10.1007/s00726-009-0269-0

8.EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı



ACIBADEM
ÜNİVERSİTESİ

SAYI: ATADEK-2024/8

16.05.2024

KONU: Etik Kurul Kararı

Sayın Prof. Dr. Gülbin BİNGÖL,

Sorumluluğunu yürüttüğünüz “**Atopik dermatitli çocukların metabolik profilinin incelenmesi ve serum IL 4, IL 13, IL 18, Ig E, Eozinofil, Periotin değerleri ile birlikte değerlendirilmesi**” başlıklı proje 16 Mayıs 2024 tarih 2024/8 sayılı ATADEK toplantısında görüşülmüş olup 2024-8/300 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.

ATADEK Başkanı

EK 2. Etik Kurul Onayı 2



SAYI: ATADEK-2025/01

09.01.2025

KONU: Etik Kurul Kararı

Sayın Prof. Dr. Gülbin Bingöl

Sorumluluğunu yürüttüğünüz “**Atopik Dermatitli Çocukların Metabolik Profilinin Değerlendirilmesi**” başlıklı proje 09 Ocak 2025 tarih 2025/01 sayılı ATADEK toplantısında görüşülmüş olup, 2025-01/66 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.

ATADEK Başkanı

EK 3. Ebeveyn Aydınlatılmış Onam Formu

Atopik Dermatitli Çocuklarda Metabolik Profilin Değerlendirilmesi Başlıklı Araştırma

Katılımcı Veli/Vasisi İçin Bilgi ve Aydınlatılmış Onam Formu

Sayın katılımcı veli/vasisi,

Atopik dermatitli çocuklarda metabolik profilin değerlendirilmesi başlıklı çalışma, bir araştırma projesidir. Bu proje Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD ile Tıbbi Biyokimya AD tarafından yapılacaktır.

Sizin de çocuğunuzda atopik dermatit saptanmış olduğu için bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunuyorsunuz. Çocuğunuzun bu çalışmada yer almasını kabul etmeden önce, araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme çerçevesinde özgürce vermeniz gerekmektedir.

Bu araştırma için çocuğunuzdan planlanan kan tetkiklerine ek olarak 2,5 ml daha kan örneği alınacak ve yurtiçi bir laboratuvarda tetkik edilecektir. Fazladan herhangi bir girişimsel işlem yapılmayacak, standart kan örneği alımı prosedürü uygulanacaktır. Kan alınırken çok nadir de olsa olabilecek kanama zamanının uzaması ve enfeksiyon gelişmesi riski olabilir. Araştırma sürecinde çocuğunuza ait tetkiklerde, tedavi ve izleminde değişiklik olmayacaktır. Araştırmaya katılmamanız veya ayrılmanız halinde çocuğunuzun tetkikleri, tedavi ve izlemi hiçbir şekilde etkilenmeyecektir. Çocuğunuzun bu araştırmaya katılmasından dolayı sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Aynı şekilde size de bir ödeme yapılmayacaktır. Örnekler gönüllülük esasına dayalı olarak toplanmaktadır.

Size ve çocuğunuza ait kişisel ve tıbbi bilgiler şifreli bir bilgisayarda korunacaktır ve bu bilgisayara erişim sadece yetkilendirilmiş araştırmacılar tarafından sağlanabilecektir. Bu araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Biyolojik örnekler kodlanarak saklanacaktır; çocuğunuzu ya da sizi tanımlayıcı kişisel bilgiler (isim, soyadı gibi kimlik bilgileri) laboratuvar çalışmalarında ve araştırma sonuçlarının çıktılarında kullanılmayacaktır.

Çocuğunuzla ilgili kişisel ve tıbbi bilgiler çalışmayı denetleyen görevliler, etik kurullar ya da yasalarla zorunlu tutulan haller dışında iş yeri, eğitim kurumu ve sigorta şirketi gibi üçüncü şahıslarla kesinlikle paylaşılmayacaktır. Çocuğunuzla ilgili tıbbi bilgiler kimlik belirtilmeden bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Kayıtlar bu amaçlar dışında kullanılmayacak ve başkalarıyla paylaşılmayacaktır.

Çocuğunuzun araştırmaya katılmasını kabul etmek zorunda olmadığınız gibi araştırmaya katılmasını kabul ettiğinizde, istediğiniz anda ayrılma hakkınız da bulunmaktadır. Çalışmadan ayrılmaya karar vererseniz araştırmacılar Prof. Dr. Gülbin BİNGÖL veya Dr. Eda ERDEM ile iletişime geçerek bildirmeniz yeterli olacaktır. Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından araştırmadan çıkarılmanız halinde, çocuğunuzla ilgili bilimsel veriler kullanılmayacak, çocuğunuzun planlanan tedavisi bundan etkilenmeyecektir.

Bu çalışmaya katılmayı kabul ederseniz sizden sadece ebeveyni olduğunuz bireyin tanı anında alınan kan örneğinin tetkik edilmesi ve elde edilen verilerin “Atopik dermatitli çocuklarda metabolik profilin değerlendirilmesi” başlıklı bilimsel araştırmada kullanılmasına izni vermeniz beklenmektedir. Bunun dışında herhangi bir sorumluluk altına girmeniz beklenmemektedir.

Yapılan işlem çocuğunuzun planlanan tedavisini, tedavi sürecini ve rutin bakım uygulamalarını aksatmayacaktır ve çocuğunuza zarar vermeyeceği gibi, elde edilecek bilgiler tıbbi literatürün gelişimine katkı sağlayacaktır.

Araştırma ile ilgili irtibat

1) Profesör Doktor Gülbin BİNGÖL

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Alerji ve İmmünoloji BD

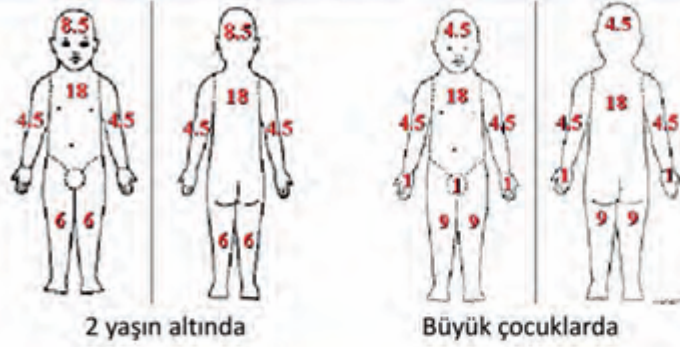
2) Doktor Eda ERDEM

EK 4. SCORAD İndeksi

SCORAD: Atopik Dermatitin Ağırlığını Skorlama Endeksi

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

Skor:



B. Yoğunluk

	Yok	Hafif (1)	Orta (2)	Ağır (3)
Eritem (kızarıklık)				
Ödem / Şişlik / papül				
Sulanma /krutlanma				
Ekskoriasyon (kaşıntı izi)				
Likenifikasyon (kalınlaşma)				
Kuruma (iktiyoz)				

Skor:

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