T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YAMA TESTİ SONUÇLARININ YAPAY ZEKA KULLANILARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Dilayda Kayapınar

İSTANBUL, 2026

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YAMA TESTİ SONUÇLARININ YAPAY ZEKA KULLANILARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Dilayda Kayapınar

Tez Danışmanı

Prof.Dr.Zafer Türkoğlu

İSTANBUL, 2026

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanması sürecinde bilgi, deneyim ve yönlendirmeleriyle her aşamada yanımda olan değerli danışmanım Prof. Dr. Zafer Türkoğlu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yapay zeka modelinin tasarım ve geliştirme sürecine yaptıkları katkılar için Marmara Üniversitesi Teknoloji Fakültesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Abdulsamet Aktaş'a içtenlikle teşekkür ederim.

Dermatoloji kliniğinin değerli hekimleri kıymetli hocalarım Prof. Dr. Göknur Özaydın Yavuz, Dr. Öğr. Üyesi Harbiye Dilek Canat ve Doç. Dr. Halil İbrahim Yavuz'a eğitim sürecime olan katkıları için teşekkür ederim.

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum Prof. Dr. Derya Uçmak, Prof. Dr. Ezgi Aktaş, Doç. Dr. Defne Özkoca, Uzm. Dr. Onur Gökalp, Uzm. Dr. Hediye Eker, Uzm. Dr. Ozan Erdem,Uzm.Dr. İlayda Uysal ,Uzm Dr Dilay Yerlioğlu Ak'a teşekkür ederim.

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Dermatoloji Kliniği'nde birlikte çalıştığım tüm ekip arkadaşlarıma, veri toplama süreçlerindeki destekleri için kliniğimizin değerli hemşiresi Zeynep Portakal'a teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım boyunca her zaman yanımda olan eşkıdemlerim Dr. Zeynep Cansu Dündar, Dr. Merve Aktepe Yünlüel, Dr. Gamze Kıratlı, Dr. Ahmet Talha Cengiz ve Dr. Büşra Çarpan'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her aşamasında maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme ,hayatımın her döneminde olduğu gibi desteği ve inancıyla bana güç veren, tezimin oluşum sürecine büyük katkı sağlayan sevgili abim Fuat Kayapınar'a gönülden teşekkür ederim.

Dilayda Kayapınar

İstanbul, 05/2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

ÖZET

ABSTRACT

KISALTMALAR

TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alerjik Kontakt Dermatit

2.1.1. Tanım

2.1.2. Tarihçe

2.1.3. Epidemiyoloji

2.1.4. Etiyopatogenez

2.1.5. Histopatoloji

2.1.6. Klinik

2.1.7. Mesleki Alerjik Kontakt Dermatit Değerlendirmesi

2.1.8. Tanı

2.1.9. Seyir ve Prognoz

2.1.10. Tedavi

2.2. Yama Testi

2.2.1. Tanım

2.2.2. Tarihçe

2.2.3. Endikasyonları

2.2.4. Kontrendikasyonları

2.2.5. Uygulama Kriterleri

2.2.6. Yama Testi Alerjenleri

2.2.7. Yama Testi Uygulama Sistemleri ve Chamber Tipleri

2.2.8. Epikütan Test Modifikasyonları: Açık Test, Yarı-Açık Test ve Fotoyama Testi

2.2.9. Yama Testinin Değerlendirilmesi ve ICDRG Kriterleri

2.2.10. Klinik Relevans

2.3. Yapay Zekâ ve Dermatoloji

2.3.1. Dermatolojide Derin Öğrenmenin Gelişimi
2.3.2. Yapay Zekânın Dermatolojide Tarihçesi
2.3.3. Görüntü Sınıflandırmasında Kullanılan Derin Öğrenme Mimarileri
2.3.3.1. Evrişimli Sinir Ağları (CNN)
2.3.3.2. Residual Networks (ResNet)
2.3.3.3. EfficientNet
2.3.3.4. Vision Transformer (ViT)
2.3.4. Güncel Nesne Tespiti Mimarileri (SOTA Yaklaşımlar)
2.3.5. Patch Test Görüntülerinde Derin Öğrenme Yaklaşımları
2.3.5.1. Yama Testi Görüntülerinin Dijital Analizi ve Ön İşleme
2.3.6. Çift Yollu (Dual-Path) Model Yaklaşımı
2.3.7. Klinik Uygulamalar ve Gelecek Perspektifi

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma Tasarımı ve Etik Onay
3.2. Hasta Popülasyonu ve Dahil Edilme/Dışlanma Kriterleri
3.3. Yama Testi Uygulaması ve Standart Alerjen Serisi
3.4. Görüntü Edinme Protokolü
3.5. Uzman Dermatolog Değerlendirmeleri ve Karar Destek Sistemi
3.6. Görüntü Ön İşleme, Etiketleme ve Veri Artırma
3.7. Yapay Zekâ Modelinin Geliştirilmesi: İki Aşamalı Pipeline
3.7.1. Aşama 1: Patch Tespiti ve Model Karşılaştırması
3.7.2. Aşama 2: Çift Yollu Reaksiyon Sınıflandırma Stratejisi
3.7.2.1. Yol A — Tespit Modelinden Doğrudan Sınıflandırma
3.7.2.2. Yol B — Kırpma Tabanlı Özelleştirilmiş Sınıflandırma
3.7.2.3. Yol A ve Yol B Sonuçlarının Karşılaştırılması
3.8. Modelin Doğruluğunun Kıyaslanması
3.9. İstatistiksel Analiz

4. BULGULAR

4.1. Veri Seti ve Eğitim Konfigürasyonu
4.2. Senaryo 1 Sonuçları
4.3. Senaryo 2 Sonuçları
4.4. Senaryo 3 Sonuçları

4.5. Klinik Doğrulama: Dermatolog Karşılaştırma Analizi

5. TARTIŞMA

6. SONUÇ

KAYNAKLAR

ÖZET

Amaç:

Bu çalışmanın amacı, Avrupa Standart Yama Testi Serisi görüntülerinin otomatik değerlendirilmesine yönelik YOLO tabanlı nesne tespiti ve CNN tabanlı sınıflandırma modellerini içeren iki aşamalı bir derin öğrenme pipeline'ı geliştirmek; geliştirilen modelin dermatolog konsensüsüyle uyumunu istatistiksel olarak değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem:

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Dermatoloji Kliniği'nde Ocak 2024 – Nisan 2026 tarihleri arasında 30 alerjenlik Avrupa Standart Yama Testi Serisi uygulanan 200 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Görüntüler 48., 72. ve 96. saatlerde akıllı telefon kameraları ile elde edilmiştir. Üç aşamalı deneysel tasarımda; Senaryo 1'de tek geçişli (Yol A) YOLO mimarileri, Senaryo 2'de iki aşamalı patch düzeyi, Senaryo 3'te iç bölge düzeyi pipeline değerlendirilmiştir. Toplam 13 farklı model karşılaştırılmıştır. Model performansı, üç bağımsız dermatologun konsensüs değerlendirmesiyle Cohen's Kappa ve Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular:

Senaryo 1'de YOLOv10n 0,8832 mAP@0.5 ve 0,8370 makro F1 skoru elde ederek en yüksek performansı sergilemiştir. Senaryo 2'de YOLOv11s 0,9939 mAP@0.5 ile en yüksek patch tespit hassasiyetine, EfficientNet-B0 ise 0,831 makro F1 skoru ile en iyi sınıflandırma performansına ulaşmıştır. Klinik doğrulama analizinde (n = 1.161, 40 hasta, 30 alerjen), yapay zekâ modelinin dermatolog konsensüsüyle kuadratik ağırlıklı Cohen's Kappa değeri $\kappa = 0,946$ (%95 GA: 0,901–0,978) olarak hesaplanmıştır. Tüm 30 alerjende $\kappa \geq 0,80$ eşiği korunmuştur. Modelin makro F1 skoru 0,957, genel doğruluğu ise %98,97 olarak belirlenmiştir.

Sonuç:

Geliştirilen iki aşamalı yapay zekâ pipeline'ı, yama testi görüntülerinin değerlendirilmesinde dermatolog konsensüsüyle mükemmel düzeyde uyum sergilemiştir. CNN tabanlı mimariler (EfficientNet, ResNet) transformer tabanlı mimarilere kıyasla tutarlı biçimde üstün performans göstermiştir. Standart akıllı telefon görüntülerinin kullanılması, sistemin günlük klinik pratiğe ve teledermatoloji uygulamalarına entegrasyon potansiyelini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Alerjik kontakt dermatit, yama testi, derin öğrenme, nesne tespiti, YOLO, EfficientNet, Cohen's Kappa, yapay zekâ, dermatoloji, teledermatoloji

ABSTRACT

Objective:

The aim of this study was to develop a two-stage deep learning pipeline incorporating YOLO-based object detection and CNN-based classification models for automated evaluation of European Standard Patch Test Series images, and to statistically assess the agreement of the developed model with dermatologist consensus.

Materials and Methods:

200 patients who underwent the 30-allergen European Standard Patch Test Series at Başakşehir Çam ve Sakura City Hospital Dermatology Clinic between January 2024 and April 2026 were retrospectively evaluated. Images were captured at 48, 72, and 96 hours using smartphone cameras. Three experimental scenarios were assessed: Scenario 1 using single-pass YOLO architectures (Path A), Scenario 2 using a two-stage patch-level pipeline, and Scenario 3 using an inner-region-level pipeline. A total of 13 architectures were compared. Model performance was analyzed against consensus evaluations from three independent dermatologists using Cohen's Kappa and the Wilcoxon signed-rank test.

Results:

In Scenario 1, YOLOv10n achieved the highest performance with 0.8832 mAP@0.5 and a macro F1 score of 0.8370. In Scenario 2, YOLOv11s reached the highest patch detection precision (0.9939 mAP@0.5), while EfficientNet-B0 achieved the best classification performance (0.831 macro F1). In the clinical validation analysis (n = 1,161; 40 patients, 30 allergens), the quadratic weighted Cohen's Kappa between the AI model and dermatologist consensus was $\kappa = 0.946$ (95% CI: 0.901–0.978). The $\kappa \geq 0.80$ threshold was maintained across all 30 allergens. The model achieved a macro F1 score of 0.957 and an overall accuracy of 98.97%.

Conclusion:

The developed two-stage AI pipeline demonstrated excellent agreement with dermatologist consensus in patch test image evaluation. CNN-based architectures (EfficientNet, ResNet) consistently outperformed transformer-based models. The use of standard smartphone images supports the potential for integration into daily clinical practice and teledermatology applications.

Keywords: Allergic contact dermatitis, patch test, deep learning, object detection, YOLO, EfficientNet, Cohen's Kappa, artificial intelligence, dermatology, teledermatology

KISALTMALAR

2-HEMA	2-Hidroksietil Metakrilat
AKD	Alerjik Kontakt Dermatit
AI	Artificial Intelligence (Yapay Zekâ)
BIT	Benzisotiyazolinon
BN	Batch Normalization (Toplu Normalleştirme)
CNN	Convolutional Neural Network (Evrişimli Sinir Ağı)
CLAHE	Contrast Limited Adaptive Histogram Equalization
CPU	Central Processing Unit (Merkezi İşlem Birimi)
DGEBA	Bisfenol A Diglisidil Eter
DFL	Distribution Focal Loss
EBS	European Baseline Series (Avrupa Bazal Serisi)
ESCD	European Society of Contact Dermatitis
FC	Fully Connected (Tam Bağlantılı Katman)
FFN	Feed-Forward Network
FLOPs	Floating Point Operations Per Second
GPU	Graphics Processing Unit (Grafik İşlem Birimi)
Grad-CAM	Gradient-weighted Class Activation Mapping
HICC	Hydroxyisohexyl-3-cyclohexene Carboxaldehyde
ICDRG	International Contact Dermatitis Research Group
IL	İnterlökin
IPPD	N-izopropil-N-Fenil p-Fenilendiamin
IoU	Intersection over Union
IFN-γ	İnterferon Gama
JAK	Janus Kinase
JPEG	Joint Photographic Experts Group
mAP	Mean Average Precision
MBT	2-Merkaptobenzotiazol
MCI/MI	Metilkloroizotiyazolinon / Metilizotiyazolinon
MDBGN	Methyldibromoglutaronitrile

MHC	Major Histocompatibility Complex
ML	Machine Learning (Makine Öğrenmesi)
MLP	Multi-Layer Perceptron
NMS	Non-Maximum Suppression
PPD	p-Phenylenediamine (Parafenilendiamin)
ReLU	Rectified Linear Unit
ResNet	Residual Network
ROC	Receiver Operating Characteristic
RT-DETR	Real-Time Detection Transformer
SOTA	State-of-the-Art
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
Th1/Th17	T-helper 1 / T-helper 17 Hücre Popülasyonu
TYK2	Tirozin Kinaz 2
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
UV	Ultraviyole
ViT	Vision Transformer
VRAM	Video Random Access Memory
YOLO	You Only Look Once
YÖK	Yükseköğretim Kurulu
YZ	Yapay Zekâ

TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ

TABLOLAR

Tablo 1. Alerjik Kontakt Dermatit'te Sık Görülen Kimyasallar, Maruziyet Kaynakları ve Klinik Yerleşim Alanları

Tablo 2. 2023 Avrupa Bazal Yama Testi Serisi Alerjenleri (1-30)

Tablo 3. ICDRG Güncel Yama Testi Reaksiyon Sınıflaması

Tablo 4. Senaryo 1 — Tek geçişli tespit ve sınıflandırma model karşılaştırması

Tablo 5. Senaryo 2 — Patch tespit modeli karşılaştırması

Tablo 6. Senaryo 2 — Sınıflandırma modeli karşılaştırması

Tablo 7. Senaryo 3 — İç bölge tespit modeli karşılaştırması

Tablo 8. Senaryo 3 — Sınıflandırma modeli karşılaştırması

Tablo 9. Senaryolar arası nihai model karşılaştırması

Tablo 10. Dermatolog Nihai vs Yapay Zekâ — Çapraz Uyum Matrisi

Tablo 11. Cohen's Kappa Sonuçları

Tablo 12. Yapay Zekâ — Dermatolog Uyum Analizi

Tablo 13. Wilcoxon Signed-Rank Testi Sonuçları

Tablo 14. Alerjen Bazında Kappa Dağılımı — Özet

Tablo 15. Alerjen Bazında Kuadratik Ağırlıklı Cohen's Kappa Değerleri

ŞEKİLLER

Şekil 1. Evrişimli Sinir Ağı (CNN) Mimari Yapısı

Şekil 2. ResNet Mimarisi ve Artık Bağlantı (Residual Connection) Prensibi

Şekil 3. EfficientNet Bileşik Ölçekleme (Compound Scaling) Prensibi

Şekil 4. Vision Transformer (ViT) Mimari Yapısı

Şekil 5. Model Eğitiminde Kullanılan Görsel Veri Artırma (Augmentation) Teknikleri

Şekil 6. Geliştirilen Modelin İki Aşamalı Pipeline Mimarisi ve Çalışma Prensibi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alerjik kontakt dermatit (AKD), toplumda sık görülen ve yaşam kalitesi üzerinde belirgin etkileri olan inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). Tanıda altın standart yöntem olarak kabul edilen yama testi, çeşitli alerjenlere maruziyet sonrası gelişen eritem, infiltrasyon, papül ve vezikül gibi reaksiyonların değerlendirilmesine dayanmaktadır (2). Klinik pratikte ve kozmetik ürün güvenliği çalışmalarında yaygın olarak kullanılan bu yöntem, duyarlanmanın doğrulanmasında temel araçtır (2).

Bununla birlikte, yama testinin yorumlanması görsel değerlendirmeye dayalıdır ve gözlemciye bağlı değişkenlik riski taşımaktadır (2,3). Reaksiyonların ICDRG ve ESCD kriterlerine göre derecelendirilmesine rağmen, özellikle zayıf pozitif reaksiyonların ve irritan yanıtların ayrımı klinisyenler arasında farklılık gösterebilmektedir (2). Ayrıca deri fototipine bağlı olarak eritemin algılanmasındaki farklılıklar değerlendirme sürecini etkileyebilmektedir (3). Bu durum, yama testi değerlendirmesinde daha objektif ve standartlaştırılmış yöntemlere duyulan ihtiyacı ortaya koymaktadır.

Son yıllarda yapay zekâ, makine öğrenmesi ve derin öğrenme tabanlı sistemler dermatoloji pratiğinde tanısal destek aracı olarak öne çıkmıştır (1,4). Dermatolojinin görsel veriye dayalı bir uzmanlık alanı olması, görüntü analizine dayalı yapay zekâ uygulamaları için uygun bir zemin oluşturmaktadır (1). Yapay zekâ algoritmalarının geniş veri setlerinden örüntü tanıyabilme ve sınıflandırma yapabilme kapasitesi, dermatolojik değerlendirmelerde insan kaynaklı varyasyonu azaltma potansiyeli taşımaktadır (1,3).

Literatürde yama testi değerlendirmesinde kullanılan yapay zekâ modellerinin yüksek doğruluk oranlarına ulaştığı bildirilmiştir (1,2). Bununla birlikte mevcut çalışmaların çoğunda sınırlı örneklem büyüklüğü, görüntü standardizasyon eksiklikleri ve metodolojik heterojenite gibi kısıtlılıklar bulunmaktadır (1,5). Bu durum, alandaki çalışmaların geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir (1).

Yüksek çözünürlüklü görüntüler ve nesne tespiti temelli modeller kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalarda, yama testi görüntülerinin otomatik değerlendirilmesinin mümkün olduğu ve yüksek doğruluk oranları elde edildiği gösterilmiştir.Negatif reaksiyonların saptanmasında yüksek duyarlılık bildirilmiş olup, bu durum yapay zekâ

destekli sistemlerin klinik güvenilirliğini desteklemektedir. Ayrıca görüntülerin standart koşullarda elde edilmesi ve uzman dermatologlar tarafından skorlanarak referans veri oluşturulması metodolojik açıdan önem taşımaktadır (2).

Bununla birlikte tek merkezli veri kullanımı, sınırlı hasta popülasyonları ve gerçek yaşam koşullarındaki değişkenliğin yeterince temsil edilmemesi gibi sınırlılıklar devam etmektedir (1,5). Tüm bu veriler ışığında, yama testi değerlendirmesinde yapay zekâ uygulamalarının tanısal doğruluğu artırma, gözlemciye bağlı değişkenliği azaltma ve değerlendirme sürecini standardize etme potansiyeline sahip olduğu görülmektedir (1,2). Ancak bu alandaki literatür hâlen gelişim aşamasındadır ve daha geniş veri setlerine dayalı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (1).

Bu çalışmanın amacı, yama testi görüntülerinin yapay zekâ destekli yöntemlerle değerlendirilmesine ilişkin mevcut literatürü temel alarak, özellikle derin öğrenme ve nesne tespiti tabanlı modellerin klinik uygulamadaki potansiyelini incelemektir (1,2).

Ayrıca yapay zekâ temelli analizlerin yama testi yorumlamasında objektiflik, tekrarlanabilirlik ve tanısal tutarlılık sağlayıp sağlayamayacağının değerlendirilmesi ve klinik uygulamada karar destek sistemi olarak kullanılabilirliğinin ortaya konması hedeflenmektedir (2,3).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alerjik Kontakt Dermatit

2.1.1. Tanım

Alerjik kontakt dermatit (AKD), derinin düşük molekül ağırlıklı kimyasal maddelerle teması sonrası gelişen, kazanılmış ve antijene özgül bir immün yanıt sonucu ortaya çıkan inflamatuvar bir deri hastalığıdır (6). AKD, klinik olarak eritem, ödem, vezikülasyon ve kaşıntı ile karakterize olup, temas bölgesinde gelişen ekzematöz dermatit tablosu ile seyretmektedir (3). AKD, immünolojik olarak tip IV gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu kapsamında değerlendirilmekte ve hücresel immün yanıtın temel rol oynadığı bir tablo olarak tanımlanmaktadır (7,8).

2.1.2. Tarihçe

Kontakt dermatit, dermatoloji disiplininin gelişiminde merkezi bir rol oynamış ve çevresel maruziyet ile deri hastalıkları arasındaki ilişkinin anlaşılmasına önemli katkılar sağlamış bir hastalık grubudur. Bu hastalığın kökeni insanlık tarihinin erken dönemlerine kadar uzanmakta olup, deri ile dış çevre arasındaki etkileşimin patolojik sonuçlarının çok eski çağlardan beri gözlemlendiği bilinmektedir (9,10).

Kontakt dermatite benzer tabloların ilk tanımları Antik Mısır papiruslarında yer almakta olup, çevresel ajanlar ile deri reaksiyonları arasındaki ilişki bu dönemde fark edilmiştir (9,10). Benzer gözlemler Çin ve Hindistan gibi farklı medeniyetlerde de bildirilmiş, özellikle bazı bitkilerle temas sonrası gelişen dermatit tabloları tanımlanmıştır. Bu durum, kontakt dermatitin tarihsel olarak farklı coğrafyalarda bağımsız biçimde tanındığını düşündürmektedir. Hipokrat döneminde hastalıkların doğaüstü nedenlerden ziyade çevresel faktörlerle açıklanabileceği anlayışının gelişmesi, bu ilişkinin bilimsel temellere oturtulmasında önemli bir adım olmuştur. Daha sonraki yüzyıllarda Aulus Cornelius Celsus'un deri hastalıklarını sistematik biçimde tanımlamasına katkı sağlamıştır (9).

17. yüzyılda Kuzey Amerika'nın kolonizasyonu sırasında Kaptan John Smith, deri ile temas ettiğinde günümüzde alerjik kontakt dermatit kapsamında değerlendirilen bulgulara yol açan bir bitkiyi tanımlamış ve bu bitkiyi "poison ivy" olarak adlandırmıştır. Bu isim günümüzde Toxicodendron radicans için kullanılmaya devam etmektedir. Söz konusu bitki ve deri üzerindeki etkileri, Hollandalı hekim J.P. Cornut ve İspanyol kâşif F.X. Clavijero tarafından da tanımlanmıştır (10).

Kontakt dermatitin mesleki maruziyetlerle ilişkisi 17. ve 18. yüzyıllarda daha belirgin hale gelmiş; Bernardo Ramazzini'nin çalışmaları bu alanda dönüm noktası oluşturmuştur. 19. yüzyıla gelindiğinde ise hastalığın klinik özellikleri daha ayrıntılı şekilde tanımlanmış ve morfolojik yaklaşımlar geliştirilmiştir. İngiliz hekimler Robert Willan ve Thomas Bateman, kontakt dermatiti morfolojik olarak tanımlamaya çalışmış ve belirli meslek gruplarında görülen dermatit olgularını raporlamışlardır. Fransız hekim Pierre Louis Alphée Cazenave ise hastalığı akut ve kronik formlar şeklinde sınıflandırmaya yönelik ilk girişimlerde bulunmuştur (9,10).

Tanısal yöntemlerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar da bu dönemde başlamış; 1847 yılında Städeler tarafından blotting-paper strip testi tanımlanmıştır. Bunu takiben Avusturyalı dermatolog Ferdinand von Hebra, kroton yağının normal deri üzerinde

ekzematöz reaksiyon oluşturduğunu göstererek hastalığın etiyolojisine yönelik deneysel kanıt sunmuştur. Bu gelişmelerin devamında Alman dermatolog Josef Jadassohn, 1895 yılında yama testi (patch test) tanımlamış ve bu yöntem, alerjik kontakt dermatitin tanısında devrim niteliğinde bir gelişme olmuştur (11,12,9).

2.1.3. Epidemiyoloji

AKD, dünya genelinde en sık görülen inflamatuvar deri hastalıklarından biridir ve erişkin popülasyonda yaşam boyu prevalansın %15–20 düzeyinde olduğu bildirilmektedir (6,3). Patch test uygulanan popülasyonlarda en az bir alerjene karşı pozitif reaksiyon oranının oldukça yüksek olduğu ve bu durumun toplum genelinde duyarlanmanın yaygınlığını gösterdiği belirtilmektedir.

Cinsiyet dağılımında kadınlarda daha yüksek prevalans bildirilmektedir. Bu durum özellikle nikel duyarlılığı ile ilişkilendirilmekte ve kozmetik ürünler ile takı kullanımına bağlı artmış maruziyetle açıklanmaktadır (3,13). Erkeklerde ise mesleki alerjen maruziyetlerinin daha belirgin olduğu bildirilmektedir (5,14).

AKD'nin epidemiyolojisinde ırksal farklılıklar da rol oynayabilmektedir. Epidermal bariyer yapısı, melanin miktarı ve genetik faktörler bu farklılıkların temelini oluşturmaktadır. Genel olarak koyu tenli bireylerde stratum corneum yapısının daha kompakt olması ve transepidermal su kaybının farklılık göstermesi, alerjen penetrasyonunu etkileyebilir. Koyu tenli bireylerde AKD daha az sıklıkta olduğu bildirilmiştir (3).

Mesleki kontakt dermatit, dermatolojik meslek hastalıkları içinde ilk sıralarda yer almakta olup, özellikle sağlık çalışanları, kuaförler, temizlik personeli, inşaat ve metal sektörü çalışanlarında AKD insidansının arttığı belirtilmektedir (5,14). İş ortamında tekrarlayan kimyasal maruziyet, duyarlanma riskini artırmaktadır.

En sık bildirilen kontakt alerjenler arasında nikel, krom, kobalt, koku karışımları ve çeşitli koruyucu maddeler yer almaktadır (3,8). Endüstriyel üretim süreçlerindeki değişiklikler ve kozmetik sektöründeki yeni formülasyonlar alerjen profilinin zaman içinde değişmesine neden olmaktadır (3).

Çocukluk çağında da AKD sıklığının arttığı ve erken yaşta alerjen maruziyetinin duyarlanma gelişiminde rol oynayabileceği bildirilmektedir (8). Bununla birlikte genetik

yatkınlık, bariyer fonksiyon bozukluğu ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir (7).

AKD, hem toplum genelinde hem de mesleki gruplarda önemli morbiditeye yol açan ve prevalansı giderek artan bir dermatolojik hastalık olarak değerlendirilmektedir (3,5).

2.1.4. Etiyopatogenez

Alerjik kontakt dermatit (AKD), gecikmiş tip (Tip IV) hipersensitivite reaksiyonu temelinde gelişen, doğuştan gelen ve kazanılmış immün yanıtın ardışık ve birbirini güçlendiren aktivasyonu ile ortaya çıkan kompleks bir inflamatuvar deri hastalığıdır. Hastalığın patogenezi yalnızca T hücre aracılı bir süreç olarak değerlendirilmemeli; epidermal bariyer bütünlüğü, keratinosit aktivasyonu, dendritik hücre fonksiyonu, sitokin ağı ve immün hafıza mekanizmalarının bütüncül etkileşimi çerçevesinde ele alınmalıdır (6–8).

AKD gelişiminin ilk basamağında düşük molekül ağırlıklı kimyasal ajanlar, yani haptenler, stratum korneumu geçerek epidermise penetre olur. Bu penetrasyon süreci epidermal bariyer bütünlüğü ile yakından ilişkilidir. Bariyer fonksiyonunda bozulma, filaggrin ekspresyonundaki değişiklikler, epidermal lipid organizasyonundaki düzensizlikler ve transepidermal su kaybındaki artış, hapten geçişini kolaylaştırarak sensitizasyon riskini artırmaktadır (7,15). Haptenler tek başlarına immünojenik değildir; epidermiste bulunan proteinlere kovalent bağlanarak hapten-protein kompleksleri oluşturur ve bu sayede immün sistem tarafından tanınabilir neoantijenler haline gelirler (3,16).

Hapten penetrasyonu yalnızca kimyasal bir bağlanma süreci değildir; aynı zamanda epidermal hücrelerin aktif katılımını gerektirir. Keratinositler bu aşamada pasif hedef hücreler değil, inflamatuvar yanıtın başlatıcı unsurlarıdır. Hapten maruziyeti sonrasında IL-1α, IL-1β, TNF-α ve GM-CSF gibi proinflamatuvar sitokinler salınır ve bu mediatörler dermal mikrosirkülasyonda adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak inflamatuvar hücre göçünü kolaylaştırır (17,16). Ayrıca tehlike sinyalleri ve reaktif oksijen türleri, inflamatuvar kaskadı güçlendirerek antijen sunucu hücrelerin maturasyonunu tetikler (18). İnnate immün sistemin bu erken fazdaki aktivasyonu, daha sonra gelişecek adaptif yanıtı belirleyen kritik bir eşik oluşturur (19).

Epidermiste bulunan Langerhans hücreleri ve dermal dendritik hücreler, hapten-protein komplekslerini internalize ederek işleme tabi tutar ve maturasyon sürecine girer. Bu süreçte ko-stimülatuvar moleküllerin ekspresyonu artar ve hücreler bölgesel lenf nodlarına göç eder (6,3). Lenf nodunda antijen sunumu MHC sınıf I ve II molekülleri aracılığıyla gerçekleşir ve naif T hücrelerin aktivasyonu başlatılır. Bu aşamada IL-12, IL-23 ve IL-6 gibi sitokinler T hücre farklılaşmasının yönünü belirleyerek Th1 ve Th17 ağırlıklı bir yanıtın gelişmesine zemin hazırlar (7,16). Özellikle dermal dendritik hücrelerin kronik inflamasyonda daha belirgin rol oynadığı ve Langerhans hücrelerinden fonksiyonel olarak ayrıştığı bildirilmiştir (15,17).

Adaptif fazda antijen-spesifik T hücreler merkezi rol oynar. AKD lezyonlarında baskın olarak Th1 ve Th17 hücre popülasyonlarının yer aldığı gösterilmiştir (18). Th1 hücreleri tarafından üretilen IFN-γ, keratinositlerde kemokin üretimini artırarak inflamatuvar hücre infiltrasyonunu sürdürür (3,16). Th17 hücreleri ise IL-17 ve IL-22 üretimi ile epidermal hiperplazi, nötrofil göçü ve inflamasyonun devamlılığına katkıda bulunur (16,19). Bu sitokin profili, AKD'nin yalnızca klasik Th1 hastalığı olmadığı, daha heterojen bir T hücre yanıtı içerdiğini göstermektedir.

CD8+ sitotoksik T hücreler epidermal hasarın doğrudan mediatörleri olarak kabul edilmektedir. Perforin ve granzim aracılı keratinosit apoptozu, klinik lezyonlarda görülen vezikülasyon ve epidermal hasarın temel mekanizmalarından biridir (6,7). Bununla birlikte regülatör T hücre fonksiyonundaki dengesizlik, inflamatuvar yanıtın kontrolsüz uzamasına katkıda bulunabilir (15).

AKD'nin kronikleşme eğilimi, yalnızca tekrar eden temas ile açıklanamaz. Epidermiste yerleşik hafıza T hücreleri, yeniden maruziyet durumunda hızlı ve güçlü bir inflamatuvar yanıt oluşturabilmektedir (7,19). Bu hücreler lokal immün hafızayı sürdürerek hastalığın rekürrens eğilimini artırır. Kronik lezyonlarda sitokin profilinin daha heterojen hale geldiği, Th2 bileşeninin de sürece eşlik edebileceği bildirilmiştir (15,16).

İrritan maruziyet ile alerjik mekanizmalar arasındaki etkileşim de patogenez açısından önemlidir. İrritan temasın epidermal bariyeri bozarak hapten penetrasyonunu artırabileceği ve böylece sensitizasyon riskini yükseltebileceği gösterilmiştir (16,20). Ayrıca subklinik inflamasyonun adaptif yanıtı eşik altı düzeyde aktive ederek immün

yanıtın güçlenmesine katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (6,3). Bu durum özellikle mesleki maruziyetlerde klinik önem taşımaktadır (3,20).

AKD'nin etiyopatogenezi, hapten penetrasyonu ile başlayan, innate immün sistem aktivasyonu ile şekillenen, dendritik hücre aracılı antijen sunumu ile adaptif faza ilerleyen ve T hücre hafızası ile sürdürülen çok basamaklı bir inflamatuvar süreçtir. Epidermal bariyer bütünlüğü, sitokin ağı, T hücre polarizasyonu ve immün hafıza mekanizmaları bu sürecin temel bileşenlerini oluşturmaktadır (3,7,19).

Atopik dermatit ile kontakt alerji arasındaki ilişki uzun süredir tartışmalı olmakla birlikte, mevcut veriler bu ilişkinin tek yönlü olmadığını göstermektedir. Atopik bireylerde epidermal bariyer fonksiyonunun bozulmuş olması, alerjen penetrasyonunu kolaylaştırarak sensitizasyon riskini artırabilmektedir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda atopik dermatitin kontakt alerji gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olmadığı da bildirilmiştir. Öte yandan, filaggrin mutasyonu gibi epidermal bariyer defektleri hem atopik dermatit hem de kontakt sensitizasyon gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular, AKD gelişiminde bariyer bütünlüğünün kritik rolünü desteklemektedir (15).

2.1.5. Histopatoloji

Alerjik kontakt dermatit (AKD), histopatolojik olarak spongiotik dermatit spektrumu içerisinde değerlendirilen inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Ancak lezyonun evresine, maruziyet süresine ve immün yanıtın yoğunluğuna bağlı olarak mikroskobik bulgular değişkenlik gösterebilmektedir (6,7). Histopatolojik inceleme, klinik tablo ile birlikte değerlendirildiğinde tanıya katkı sağlayabilmekte; ancak tek başına spesifik değildir ve diğer ekzematöz dermatitlerle örtüşen özellikler gösterebilir (3,8).

Akut faz AKD'de en belirgin bulgu epidermal spongiozdur. Spongioz, intersellüler ödem sonucu keratinositler arası mesafenin artması ile karakterizedir ve inflamatuvar hücrelerin epidermise göçü ile birlikte belirginleşir (7,17). Spongiozun şiddetlenmesi intraepidermal vezikül oluşumuna yol açabilir. Bu veziküller genellikle lenfosit ağırlıklı hücresel içerik taşır ve klinik olarak gözlenen vezikülasyonun histopatolojik karşılığını oluşturur (6,16). Epidermiste ekzositik lenfositler sıklıkla izlenir ve bu hücrelerin çoğunlukla CD4+ ve CD8+ T lenfositlerden oluştuğu bildirilmiştir (7,18).

Dermiste ise yüzeyel perivasküler lenfositik infiltrat tipiktir. İnfiltratın yoğunluğu inflamasyonun derecesine bağlı olarak artabilir ve bazı olgularda eozinofiller eşlik edebilir (3,21). Bununla birlikte eozinofil varlığı spesifik değildir ve diğer dermatit tiplerinde de görülebilir. Akut lezyonlarda papiller dermiste ödem ve damar dilatasyonu sık gözlenen bulgulardır (17).

Subakut evrede spongioz devam etmekle birlikte akantoz belirginleşmeye başlar. Epidermal kalınlaşma ve hiperkeratoz gelişebilir. İnflamatuvar infiltrat daha organize hale gelir ve epidermal değişiklikler daha belirginleşir (16). Bu evre, klinikte eritemli ve hafif skuamlı plakların histopatolojik karşılığını oluşturur.

Kronik AKD'de ise spongioz genellikle daha hafif olmakla birlikte belirgin akantoz, hiperkeratoz ve bazen parakeratoz izlenir. Epidermal kalınlaşma ve rete çıkıntılarında uzama dikkat çekicidir (21). Dermal infiltrat devam eder ancak genellikle daha az ödemlidir. Kronik lezyonlarda epidermal bariyer hasarının sürmesi ve tekrarlayan inflamasyon sonucu yapısal değişiklikler gelişmektedir (20).

CD8+ sitotoksik T hücrelerin epidermal hasara katkısı histopatolojik düzeyde keratinosit apoptozu ile ilişkilendirilmiştir (6). İmmünohistokimyasal çalışmalarda Th1 ve Th17 yanıtına ait sitokin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (16). Bu bulgular, histopatolojik değişikliklerin altta yatan immün yanıt profili ile uyumlu olduğunu göstermektedir.

İrritan kontakt dermatit ile AKD'nin histopatolojik ayrımı her zaman net değildir. Ancak irritan dermatitte genellikle daha belirgin nekrotik keratinositler ve daha az yoğun lenfositik infiltrat gözlenirken, AKD'de T hücre ağırlıklı inflamatuvar yanıt daha belirgindir (16). Bununla birlikte klinik korelasyon olmaksızın kesin ayrım yapmak güçtür.

Yama testi uygulama alanlarından alınan biyopsilerde de benzer spongiotik değişiklikler saptanabilmektedir. Pozitif reaksiyon alanlarında epidermal spongioz ve dermal lenfositik infiltrat izlenirken, negatif alanlarda bu bulgular görülmez (8). Bu durum, histopatolojik değişikliklerin antijene özgül immün yanıt ile ilişkili olduğunu desteklemektedir.

AKD'nin histopatolojisi, akut evrede belirgin spongioz ve vezikülasyon, subakut ve kronik evrelerde ise akantoz ve hiperkeratoz ile karakterize, T hücre ağırlıklı

inflamatuvar infiltrat içeren bir spongiotik dermatit tablosudur. Histolojik bulgular altta yatan immün yanıt ile paralellik göstermekte olup, tanı ve ayırıcı tanıda klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmelidir (7).

2.1.6. Klinik

Alerjik kontakt dermatitin klinik görünümü çoğu zaman sorumlu kimyasalın temas ettiği anatomik bölge ile doğrudan ilişkilidir. Klinik dağılım, etken maddeyi öngörmede tanısal değer taşır (22).

AKD'nin ortaya çıktığı anatomik bölgeler, stratum corneum kalınlığı ve bariyer özellikleri ile yakından ilişkilidir. Stratum corneum'un ince olduğu bölgelerde (örneğin yüz, göz kapakları ve fleksural alanlar) alerjen penetrasyonu daha kolay olmakta ve bu bölgelerde dermatit gelişimi daha sık görülmektedir (3). Buna karşılık palmar ve plantar bölgelerde stratum corneum'un daha kalın olması, alerjen penetrasyonunu kısmen sınırlayabilmektedir. Bununla birlikte, özellikle kronik maruziyet ve tekrarlayan irritasyon durumlarında bu koruyucu etkinin azalabildiği bildirilmektedir. Kontakt dermatitin en sık el yerleşimli olması (%80'e kadar) hem yoğun maruziyet hem de mekanik stres ile açıklanmakta olup, ellerin bariyer bütünlüğünün kolay bozulabilmesi bu durumu desteklemektedir (5).

AKD'nin klinik görünümü, maruz kalınan alerjenin tipi, konsantrasyonu ve maruziyet süresi ile doğrudan ilişkilidir. Akut AKD genellikle güçlü sensitizanlara veya yüksek doz maruziyete bağlı olarak gelişmekte olup eritem, vezikül ve ödem ile karakterizedir. Öte yandan kronik AKD daha çok düşük doz ancak tekrarlayan maruziyetler sonucunda ortaya çıkmakta ve likenifikasyon, skuam ve fissürler ile seyretmektedir (13).

Kimyasal ajanlar açısından değerlendirildiğinde; nikel gibi metaller, parfüm bileşenleri ve koruyucular en sık nedenler arasında yer almakta olup, bu ajanlar hem akut hem de kronik klinik tablolar oluşturabilmektedir. Özellikle parfüm ve kozmetik içerikli alerjenlere tekrarlayan maruziyet kronik dermatit gelişiminde önemli rol oynamaktadır (23). Endüstriyel kimyasallar ve mesleki maruziyetler ise daha ağır ve persistan klinik formlara yol açabilmektedir (5).

Nikel en sık duyarlanma nedenidir ve özellikle takılar, piercing materyalleri, saat kordonları, kemer tokaları, kot pantolon düğmeleri, metal fermuarlar, anahtarlar ve bazı

elektronik cihaz bileşenlerinde bulunur (20). Kulak memesi, boyun yan yüzleri, el bilekleri ve periumbilikal alan en tipik yerleşim bölgeleridir. Metal düğmeye bağlı periumbilikal dermatit keskin sınırlı, kronik eritemli plaklar şeklinde görülürken; takıya bağlı kulak memesi lezyonları daha akut ödemli ve eksudatif olabilir (24). El temasına bağlı nikel duyarlılığında kronik el dermatiti gelişebilir. Kobalt sıklıkla nikel ile birlikte metal alaşımlarında, çimento ve bazı boyalarda bulunur (16). Özellikle inşaat sektöründe çalışanlarda el dermatiti ile ilişkilidir. Çimento maruziyetinde hem kobalt hem krom bileşikleri birlikte rol oynayabilir (20).

Potasyum dikromat ve diğer krom bileşikleri çimento, deri tabaklama işlemleri ve bazı metal alaşımlarında bulunur. İnşaat işçilerinde el ve ön kol dermatiti tipiktir. Deri ayakkabı temasına bağlı ayak sırtı ve ayak bileği dermatiti de krom duyarlılığı ile ilişkilidir (20).

Parafenilendiamin (PPD) saç boyalarında, koyu renk tekstil boyalarında ve geçici dövmelerde bulunur (7,25). Saçlı deri kenar hattı, alın, kulak arkası ve boyun posteriorunda dermatit gelişebilir. Kuaförlerde el dermatiti mesleki maruziyet sonucu ortaya çıkabilir. Siyah kına içeren geçici dövmeler güçlü duyarlanma kaynağıdır (7).

Fragrans karışımları (Fragrance mix I-II), balsam of Peru ve esansiyel yağlar kozmetik ürünler, parfümler, sabunlar, şampuanlar, nemlendiriciler ve temizlik ürünlerinde bulunur. Yüz, göz kapakları ve boyun en sık tutulan alanlardır. Özellikle göz kapakları ince epidermis nedeniyle düşük doz maruziyete duyarlıdır (23). Balsam of Peru ayrıca bazı topikal ilaçlarda ve aromatik gıdalarda bulunabilir.

Lanolin kozmetik ürünler, merhemler ve bazı yara bakım ürünlerinde yer alır (6). Özellikle kronik ülser çevresinde kullanılan topikal ürünlere bağlı skar çevresinde dermatit görülebilir (26).

Neomisin ve basitrasin gibi topikal antibiyotikler reçetesiz yara bakım ürünlerinde ve kombine merhemlerde bulunur. Uygulama alanında sınırlı dermatit gelişir; kronik kullanım duyarlanma riskini artırır (26).

Kolofoni (rosin) yapışkan bantlarda, spor bandajlarında, hidrojel ve hidrokolloid pansumanlarda, bazı kozmetik ürünlerde bulunur (16). Pansuman sınırları ile uyumlu dermatit tipiktir (26).

Metilizotiyazolinon (MI) ve metilkloroizotiyazolinon (MCI) sıvı sabunlar, şampuanlar, ıslak mendiller, boyalar ve temizlik ürünlerinde koruyucu olarak kullanılır. El, yüz ve boyunda dermatit gelişebilir; özellikle ıslak mendil kullanımına bağlı perianal ve genital dermatit vakaları bildirilmiştir (15).

Akrilat ve metakrilat türevleri yapay tırnak uygulamaları, diş materyalleri ve bazı medikal yapıştırıcılarda bulunur. Periungual dermatit, el sırtında eritemli plaklar ve bazen göz kapağı dermatiti görülebilir (20).

Formaldehit ve formaldehit salıcı koruyucular tekstil ürünleri, kozmetikler ve temizlik maddelerinde bulunur. Boyun, koltuk altı ve fleksural alanlar sık etkilenir. Kıyafet temasına bağlı gövde dermatiti görülebilir (22).

Lateks kauçuk eldivenlerde, medikal ürünlerde ve bazı spor ekipmanlarında bulunur. Sağlık çalışanlarında el dermatiti gelişebilir. Kauçuk hızlandırıcıları (thiuram, karbamat, merkaptobenzotiyazol) özellikle eldiven temasına bağlı el dermatiti ile ilişkilidir (16).

Topikal kortikosteroid molekülleri dahi nadiren duyarlanma nedeni olabilir ve tedaviye dirençli dermatit tablosu oluşturabilir. Bu durumda genellikle uygulama alanında beklenen iyileşmenin olmaması dikkat çeker (16).

Yara bakım ürünlerinde bulunan yapıştırıcılar, antiseptikler ve modern pansuman materyalleri kronik yara hastalarında çoklu duyarlanma gelişimine yol açabilir. Özellikle alt ekstremite ülserli hastalarda periwound dermatit sıktır (26).

Mesleki maruziyetlerde; kuaförlerde saç boyaları ve persülfatlar, sağlık çalışanlarında lateks ve dezenfektanlar, inşaat işçilerinde çimento bileşikleri, metal işçilerinde nikel ve kobalt, temizlik çalışanlarında koruyucu kimyasallar ön plandadır (25).

AKD'nin klinik paterni çoğu zaman temas alanı ile sınırlı başlasa da tekrarlayan maruziyet, sistemik absorbsiyon veya immünolojik yayılım nedeniyle sekonder alanlara genişleyebilir (24).

Tablo 1. Alerjik Kontakt Dermatit'te Sık Görülen Kimyasallar, Maruziyet Kaynakları ve Klinik Yerleşim Alanları

Şüpheli Kimyasal / Allerjen	Maruziyet Ürünleri	Sıklıkla Görüldüğü Klinik Bölgeler
Parafenilendiamin (PPD)	Saç boyaları, koyu tekstil boyaları, geçici siyah kına dövmeler	Saçlı deri kenar hattı, alın, kulak arkası, boyun posterior
Nikel	Küpe, piercing materyali, saat kordonu, kemer tokası, kot pantolon düğmesi, fermuar, metal aksesuarlar	Kulak memesi, boyun, el bileği, periumbilikal alan, eller
Kobalt	Metal alaşımlar, çimento, boyalar, takılar	Eller, ön kol
Potasyum dikromat (Krom)	Çimento, deri ayakkabılar, metal alaşımlar	Eller, ön kol, ayak sırtı
Fragrance mix I-II	Parfüm, deodorant, krem, şampuan, sabun, temizlik ürünleri	Yüz, göz kapakları, boyun, eller
Balsam of Peru	Parfüm, aromatik kozmetikler, bazı topikal ilaçlar	Yüz, dudak çevresi, boyun
Lanolin ve türevleri	Nemlendirici kremler, dudak balmları, merhemler, yara bakım ürünleri	Dudaklar, yüz, kronik yara çevresi
Neomisin	Topikal antibiyotikli merhemler, kulak damlaları	Uygulama alanı, kulak çevresi
Basitrasin	Yara merhemleri, topikal kombinasyon preparatları	Uygulama alanı
Kolofoni (Rosin)	Yapışkan bantlar, spor bantları, hidrojel ve hidrokolloid pansumanlar, bazı kozmetikler	Pansuman sınırları, el sırtı
Metilizotiyazolinon (MI)	Sıvı sabun, ıslak mendil, şampuan, boya, temizlik ürünleri	Eller, yüz, boyun, perianal bölge
Metilkloroizotiyazolinon (MCI)	Kozmetikler, temizlik ürünleri	Eller, yüz
Formaldehit ve formaldehit salıcılar	Tekstil ürünleri, kozmetikler, temizlik maddeleri, dezenfektanlar	Boyun, fleksural alanlar, gövde
Akrilat / Metakrilat	Yapay tırnak ürünleri, jel oje, diş materyalleri, medikal yapıştırıcılar	Periungual bölge, el sırtı, göz kapakları
Lateks	Tıbbi eldivenler, balonlar, spor ekipmanları	Eller
Thiuram	Kauçuk ayakkabı, lastik eldiven, spor ekipmanları	Ayak sırtı, eller
Karbamat türevleri	Kauçuk eldivenler, endüstriyel kauçuk ürünler	Eller
Benzalkonyum klorid	Antiseptikler, göz damlaları, dezenfektanlar	Yüz, göz kapakları
Tiomersal	Aşı preparatları, göz damlaları, bazı antiseptikler	Göz çevresi, uygulama alanı

2.1.7. Mesleki Alerjik Kontakt Dermatit Değerlendirmesi

Mesleki alerjik kontakt dermatit (AKD), hastanın maruz kaldığı çevresel ve özellikle iş yeri kaynaklı ajanların dikkatli şekilde değerlendirilmesini gerektiren kompleks bir klinik durumdur. Kontakt dermatitin mesleki kökenli olup olmadığının belirlenmesi, ayrıntılı anamnez, maruziyet analizi ve uygun tanısal testlerin birlikte değerlendirilmesini gerektirir (5).

Mathias tarafından 1989 yılında tanımlanan kriterler, mesleki kontakt dermatitin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan sistematik bir yaklaşım sunmaktadır. Yedi kriterden en az dördünün pozitif olması durumunda dermatitin mesleki kökenli olma olasılığının anlamlı derecede arttığı bildirilmektedir. Bu kriterlerin yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterdiği ve günümüzde de klinik ve medikolegal değerlendirmelerde geçerliliğini koruduğu gösterilmiştir (27).

- Klinik görünüm kontakt dermatitle uyumlu mu?
- Lezyon yerleşimi şüpheli madde ile temas yerine uyuyor mu?
- Lezyon başlangıcıyla şüpheli madde teması arasında zamansal ilişki var mı?
- İşyerinde potansiyel iritan veya alerjen maddelerle temas var mı?
- Lezyonlar şüpheli madde ile temas kesilince düzeliyor ve yeniden temas edince alevleniyor mu?
- Yama testi veya çok tekrarlı açık test gibi provokasyon testlerinde lezyonlardan sorumlu olabilecek bir madde saptanmış mı?
- Meslek dışı nedenler dışlanabiliyor mu?

Mesleki temasın değerlendirilmesinde standart seri tek başına yetersiz kalabilmektedir. Wang ve ark. (2011), kuaförlük kimyasallarına şüpheli duyarlanma nedeniyle başvuran 210 hastanın verilerini incelemiş; ek olarak kullanılan 18 kimyasal içeren özel “kuaför serisi” sayesinde standart seri ile saptanamayan 13 ilave hastada (%6,4) alerji tespit ettiğini ortaya koymuştur. En sık saptanan alerjenlerin amonyum persülfat (%14,4), 4-aminoazobenzen (%13,4) ve pirogallol (%9,1) olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, saçsal dermatiti olan hastalarda — yalnızca meslek sahibi kuaförler değil, kuaför müşterileri dahil — standart seriye ek olarak uzmanlaşmış seri uygulanmasının tanı kapasitesini belirgin biçimde artırdığını göstermektedir(1).

2.1.8. Tanı

Alerjik kontakt dermatit (AKD) tanısı, öncelikle ayrıntılı klinik değerlendirme ve temas öyküsünün dikkatli sorgulanmasına dayanır. Lezyonların morfolojisi, yerleşim alanı, başlangıç zamanı ve mesleki veya kişisel maruziyet öyküsü tanısal yaklaşımın temelini oluşturur (3,20). Özellikle dermatitin anatomik dağılımı, olası allerjen kaynağına dair önemli ipuçları sağlar. El, yüz, göz kapakları, boyun, umbilikal alan ve ayak sırtı gibi spesifik lokalizasyonlar belirli kimyasallarla ilişkilendirilebilir (24).

Tanıda ilk adım, irritan kontakt dermatit ile alerjik kontakt dermatit ayrımının yapılmasıdır. İrritan dermatitte genellikle maruziyet süresi ile doğru orantılı, daha erken başlangıçlı ve çoğunlukla ellerle sınırlı bir tablo izlenirken; AKD'de duyarlanma sonrası daha geç başlangıçlı ve bazen temas alanı dışına yayılabilen lezyonlar görülebilir (16). Bununla birlikte klinik olarak iki tablo sıklıkla örtüşebilir ve yalnızca morfolojiye dayanarak kesin ayrım yapmak güçtür (3).

AKD'nin ayırıcı tanısında atopik dermatit, seboreik dermatit, numüler dermatit, dishidrotik egzama, psoriazis ve fungal enfeksiyonlar yer alır (6). Atopik dermatitte genellikle kişisel veya ailesel atopi öyküsü bulunurken, AKD'de lezyonların temas paternine uyması daha belirgindir. Psoriazis ile ayırıcı tanıda keskin sınırlı plaklar ve tipik lokalizasyonlar yol gösterici olabilir; ancak bazı kronik AKD olguları psoriaziform özellik gösterebilir (8). Dishidrotik egzama ile özellikle veziküler el dermatiti ayırıcı tanısında güçlük yaşanabilir.

Histopatolojik inceleme, tanıyı destekleyici olmakla birlikte spesifik değildir. Spongioz, intraepidermal vezikülasyon ve yüzeyel perivasküler lenfositik infiltrat AKD'de tipiktir; ancak bu bulgular diğer spongiotik dermatitlerle örtüşebilir (6). Kronik olgularda akantoz ve hiperkeratoz belirginleşebilir (21). Bu nedenle histopatoloji, klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmelidir ve tek başına tanı koydurucu değildir.

AKD tanısında altın standart yöntem yama testidir. Klinik değerlendirme ve histopatolojik bulgular güçlü şüphe oluşturabilir; ancak sorumlu allerjenin objektif olarak saptanabilmesi için yama testi gereklidir (3). Yama testi uygulanmaksızın kesin etken madde belirlenemeyeceğinden, yalnızca klinik bulgulara dayanarak kesin tanı koymak mümkün değildir (8). Bu nedenle klinik şüphe varlığında yama testi planlanmalı ve sonuçlar klinik korelasyon içinde yorumlanmalıdır (20).

2.1.9. Seyir ve Prognoz

AKD'nin prognozunu belirleyen en önemli faktörlerden biri, sorumlu alerjenin tanımlanması ve maruziyetin tamamen ortadan kaldırılmasıdır. Alerjen eliminasyonunun sağlanamadığı veya yetersiz olduğu durumlarda, hastalık kronikleşme eğilimi göstermektedir. Özellikle günlük yaşamda yaygın bulunan metaller, parfümler ve koruyucular gibi alerjenlere tekrarlayan maruziyet, inflamatuvar sürecin devamlılığını sağlayarak kronik dermatit gelişimine yol açabilmektedir (24).

Kronikleşmeye katkıda bulunan bir diğer önemli faktör ise çapraz reaksiyonlardır. Kimyasal yapı benzerliği gösteren maddeler arasında gelişebilen çapraz reaksiyonlar, hastanın farkında olmadan farklı kaynaklardan aynı immün yanıtı tetikleyen ajanlara maruz kalmasına neden olabilmektedir. Özellikle parfüm bileşenleri ve çeşitli kimyasal gruplar arasında bu durumun sık görüldüğü ve hastalığın kontrolünü zorlaştırdığı bildirilmektedir (23).

AKD'nin seyri üzerinde epidermal bariyer bütünlüğü de belirleyici bir rol oynamaktadır. Stratum corneum'un hasar gördüğü veya bariyer fonksiyonunun bozulduğu durumlarda alerjen penetrasyonu artmakta ve inflamatuvar yanıt daha kolay tetiklenmektedir. Bu nedenle özellikle eller gibi sık travmaya maruz kalan veya irritanlarla temas eden bölgelerde hastalık daha dirençli ve uzun süreli seyredebilir. Bariyer fonksiyonunun bozulmuş olması aynı zamanda tedaviye yanıtı da olumsuz yönde etkileyerek iyileşme sürecini uzatabilmektedir (15).

Bununla birlikte, uygun alerjenin belirlenmesi ve etkili şekilde kaçınılması durumunda AKD'nin prognozu genellikle iyidir. Yama testi ile sorumlu alerjenin saptanması ve hastanın bu ajanlardan korunması, hastalığın kontrol altına alınmasında temel yaklaşımı oluşturmaktadır. Ancak özellikle mesleki maruziyetin devam ettiği durumlarda hastalığın persiste etme veya rekürrens gösterme olasılığı yüksektir (5).

2.1.10. Tedavi

AKD'li hastalarda kozmetik ve kişisel bakım ürünleri önemli maruziyet kaynaklarıdır. Bu nedenle hastalara ürün içeriklerini dikkatle incelemeleri, bilinen alerjenleri içeren ürünlerden kaçınmaları ve alternatif ürünler tercih etmeleri önerilmektedir. Ayrıca yeni ürünlerin sınırlı alanlarda denenmesi ve potansiyel reaksiyonların gözlenmesi, hastalığın kontrolü açısından önem taşımaktadır (23).

Bununla birlikte, özellikle mesleki ve günlük yaşamda maruziyetin tamamen ortadan kaldırılamadığı durumlarda, koruyucu önlemler ve hasta eğitimi hastalığın kontrolünde kritik rol oynamaktadır. Koruyucu eldiven kullanımı, kimyasal maruziyetin azaltılmasında temel bir yöntemdir. Ancak eldiven seçimi, maruz kalınan ajanların özelliklerine ve hastanın duyarlılık durumuna göre yapılmalıdır. Doğal kauçuk lateks içeren eldivenler, özellikle lateks proteinlerine karşı duyarlı bireylerde reaksiyonlara neden olabileceğinden, bu hastalarda alternatif materyallerin tercih edilmesi önerilmektedir. Bu bağlamda sentetik eldivenler (örn. nitril ve vinil/polivinil türevleri), lateks içermemeleri nedeniyle uygun seçenekler olarak değerlendirilmektedir (28). Bariyer kremler, irritan ve alerjen maddelerin deri ile temasını azaltmaya yardımcı olmakla birlikte, tek başına yeterli koruma sağlamaz. Bu nedenle bariyer kremler, alerjen eliminasyonunun yerine geçmeyen, destekleyici bir yaklaşım olarak değerlendirilmelidir (27).

Nikel, en sık kontakt alerjenlerden biri olup yalnızca deri teması ile değil, sistemik maruziyet yoluyla da dermatit gelişimine neden olabilmektedir. Duyarlı bireylerde nikel içeren gıdaların tüketimi, dermatit bulgularının devamına veya alevlenmesine katkıda bulunabilir. Bu nedenle özellikle dirençli ve yaygın dermatit olgularında diyetle alınan nikelin değerlendirilmesi önerilmektedir (24).

AKD'nin tedavisinde temel ilke sorumlu allerjenin saptanması ve eliminasyonudur. Bununla birlikte pratikte özellikle mesleksel maruziyetlerde allerjen kaçınmasının çoğu zaman mümkün olmaması, farmakolojik tedavinin önemini artırmaktadır. Ayrıca yama testinin altın standart tanı yöntemi olmakla birlikte, test sürecinin tedaviyi geciktirmemesi gerektiği ve klinik olarak uygun hastalarda tedaviye erken başlanabileceği vurgulanmaktadır (29).

Topikal kortikosteroidler, akut inflamasyonun baskılanmasında temel tedaviyi oluşturmaktadır. Bu ajanlar inflamatuvar sitokin üretimini baskılayarak eritem, ödem ve pruritus üzerinde hızlı yanıt sağlar. Ancak uzun süreli kullanımda epidermal atrofi, bariyer bozukluğu ve olası rebound fenomeni gibi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (30). Bu nedenle kronik ve tekrarlayan AKD olgularında steroid-sparing stratejiler gündeme gelmektedir.

Topikal kalsinörin inhibitörleri, T hücre aktivasyonunu azaltarak inflamasyonu baskılamakta ve özellikle steroid kullanımının sınırlı olduğu alanlarda alternatif

oluşturmaktadır. Ancak hiperkeratotik ve şiddetli el dermatitinde etkinliklerinin sınırlı olduğu bildirilmektedir (29).

Akut inflamasyonun belirgin olduğu yaygın olgularda sistemik kortikosteroidler tercih edilmekte olup prednizolon genellikle 0.5–1 mg/kg/gün dozunda başlanmakta ve kademeli olarak azaltılarak kesilmektedir. Kronik, yaygın veya tedaviye dirençli olgularda ise siklosporin 3–5 mg/kg/gün dozunda kullanılabilen etkili bir immünsüpresif ajan olarak öne çıkmaktadır (3).

Alitretinoin özellikle hiperkeratotik kronik el ekzemasında etkinlik göstermiştir; ancak teratojenite ve metabolik yan etkiler nedeniyle dikkatli hasta seçimi gerektirmektedir. Siklosporin ve metotreksat gibi klasik immünsüpresifler inflamasyonu baskılayabilmekle birlikte uzun dönem toksisite riskleri nedeniyle genellikle kısa süreli veya seçilmiş vakalarda tercih edilmektedir (30).

Bununla birlikte, kronik ve dirençli AKD olgularında tedavi seçenekleri sınırlı olup, immün yanıtın baskılanmasına yönelik farklı yaklaşımlar gündeme gelebilmektedir. Fototerapi, özellikle kronik ekzematöz dermatitlerde kullanılan bir yöntem olmakla birlikte, AKD'de kullanımı seçilmiş olgularla sınırlıdır ve bu konuda kanıtlar daha sınırlıdır.

AKD'de epidermal bariyer bütünlüğünün bozulması, sekonder enfeksiyon gelişimine zemin hazırlayabilmektedir. Özellikle ekskoriasyon, fissür ve kronik inflamasyon varlığında bakteriyel süperenfeksiyon gelişebileceği bildirilmiştir. Bu gibi durumlarda klinik bulgular doğrultusunda sistemik antibiyotik tedavisi gerekebilir; ancak antibiyotik kullanımı rutin olmayıp yalnızca enfeksiyon varlığında endikedir (13).

AKD tedavisi, hastalığın şiddeti ve klinik seyrine göre bireyselleştirilmiş bir yaklaşım gerektirmekte olup, topikal tedaviler ilk basamağı oluştururken, sistemik kortikosteroidler ve siklosporin gibi ajanlar seçilmiş olgularda kullanılmaktadır; dirençli durumlarda ise alternatif yaklaşımlar ve komplikasyonların yönetimi göz önünde bulundurulmalıdır.

AKD patogenezinde IFN-γ, TNF-α, IL-17 ve IL-22 gibi sitokinlerin rolü bilinmektedir ve bu sitokinlerin önemli bir kısmı JAK-STAT yolakları üzerinden sinyal iletmektedir. Bu nedenle JAK inhibitörleri, birden fazla inflamatuvar ekseni eş zamanlı baskılama potansiyeline sahiptir (30).

Bu bağlamda geliştirilen topikal pan-JAK inhibitörü delgocitinib, JAK1, JAK2, JAK3 ve TYK2'yi inhibe ederek Th1, Th2, Th17 ve Th22 yolaklarını eş zamanlı modüle etmektedir. DELTA 1 ve DELTA 2 faz 3 çalışmalarında orta-şiddetli kronik el ekzemasında anlamlı klinik iyileşme gösterilmiş ve Investigator Global Assessment skorlarında plaseboya göre üstünlük bildirilmiştir (31). Alt grup analizlerinde alerjik komponent içeren olgularda da etkinlik gözlenmiştir (29). Delgocitinib'in Avrupa Birliği ve Birleşik Krallık'ta kronik el ekzeması için onay almış olması, hedefe yönelik tedaviler açısından önemli bir gelişme olarak değerlendirilmektedir (31).

Biyolojik tedaviler özellikle atopik zeminli veya karma etiyolojili el dermatitinde araştırılmaktadır. Dupilumab, IL-4 reseptör alfa blokajı yoluyla IL-4 ve IL-13 sinyalizasyonunu inhibe ederek Th2 eksenini baskılamaktadır. El ve ayak tutulumlu atopik dermatitte yapılan faz 3 çalışmalarda belirgin klinik iyileşme sağlandığı bildirilmiştir. Gerçek yaşam verilerinde de uzun dönem takipte el dermatitinde anlamlı düzelme gözlenmiştir (29). Bununla birlikte saf Th1/Th17 baskın AKD olgularında etkinliğin değişken olabileceği belirtilmektedir (18).

Tralokinumab gibi IL-13 spesifik inhibitörler için el dermatitinde erken dönem veriler bulunmakta olup, devam eden faz 3 çalışmalar mevcuttur (29). Bununla birlikte bu ajanların saf AKD alt tiplerinde etkinliğini gösteren randomize kontrollü çalışmalar henüz sınırlıdır.

Güncel literatür, kronik el ekzemasında tanısal süreçlerin tedaviyi geciktirmemesi gerektiğini ve hasta merkezli, pragmatik bir yaklaşımın benimsenmesini önermektedir. Özellikle karma etiyolojili ve allerjen eliminasyonunun mümkün olmadığı olgularda, hedefe yönelik tedavilerin erken dönemde devreye alınması hastalık kontrolünü iyileştirebilmektedir (29).

2.2. Yama Testi

2.2.1. Tanım

Alerjik kontakt dermatit (AKD), spesifik bir allerjenle temas sonrası duyarlanmış bireylerde 24–72 saat içinde gelişen, hücresel immün yanıt aracılı inflamatuvar bir reaksiyondur (2). Klinik öykü çoğu zaman etiyoloji konusunda yol gösterici olsa da,

sorumlu allerjenin objektif olarak belirlenmesinde temel tanısal yöntem yama testidir (32).

2.2.2. Tarihçe

Epikütan testlerin tarihsel gelişimi, kontakt dermatitin etiyolojisinin anlaşılmasıyla paralel ilerlemiş olup, deri ile temas eden maddelerin reaksiyon oluşturma potansiyelini ortaya koymaya yönelik erken gözlemlerle başlamıştır. Literatürde epikütan testin ilk ayrıntılı tanımı, 1847 yılında Göttingen Üniversitesi'nde kimyager olan Städeler tarafından yapılmış olup, bu çalışma modern yama testinin öncüsü olarak kabul edilmektedir (12,9). Städeler'in tanımladığı blotting-paper (kurutma kağıdı) yöntemi, belirli bir maddenin deri üzerine uygulanarak lokal reaksiyonun gözlemlenmesine dayanmaktaydı. Epikütan testlerin modern anlamda kullanılmaya başlanması ise 1895 yılında Josef Jadassohn'un "application method" olarak tanımladığı yöntem ile olmuştur. Jadassohn'un bu yaklaşımı, belirli maddelerin kontrollü şekilde deri üzerine uygulanmasını ve gelişen reaksiyonların sistematik olarak değerlendirilmesini içermekteydi ve günümüzde kullanılan yama testinin temelini oluşturmuştur (12,9). Daha sonraki yıllarda bu yöntem geliştirilmiş ve "patch test" terimi 1916 yılında kullanılmaya başlanmıştır (12,9).

2.2.3 Endikasyonları

1-Alerjik kontakt dermatit şüphesi bulunan hastalar:

- Özellikle akut veya kronik ekzematöz dermatit varlığında tanının doğrulanması ve sorumlu alerjenin belirlenmesi amacıyla uygulanır.Tedaviye dirençli veya etiyolojisi açıklanamayan kronik dermatit olguları; standart tedavilere yanıt alınamayan durumlarda altta yatan kontakt alerjinin araştırılması için kullanılır .

- Mesleki kontakt dermatit şüphesi olan hastalar; iş yeri maruziyetleri ile dermatit arasındaki ilişkinin ortaya konmasında önemli bir tanısal araçtır.

- Mukozal reaksiyonlar; stomatit, konjonktivit ve vulvit gibi mukozal yüzeyleri etkileyen ve gecikmiş tip hipersensitivite ile ilişkili olabilecek durumlarda kullanılabilir

- Fotoalerjik kontakt dermatit şüphesi bulunan olgular; uygun modifikasyonlarla (fotoyama testi) ışıkla aktive olan alerjenlerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

2-İlaç erüpsiyonları:

Özellikle gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarının söz konusu olduğu bazı ilaç reaksiyonlarında tanısal amaçla uygulanabilir.

3-Atipik veya farklı morfolojik özellikler gösteren dermatolojik tablolar:

Eritema multiforme benzeri, liken planus benzeri veya psoriazis benzeri lezyonlarda kontakt alerjinin dışlanması amacıyla kullanılabilir.

4-İmmünolojik tip kontakt ürtiker ve protein kontakt dermatit gibi durumlar:

Temel tanı yöntemleri farklı olmakla birlikte, bazı olgularda ek değerlendirme aracı olarak epikütan testlerden yararlanılabilir (22).

2.2.4 Kontrendikasyonları

1-Test materyaline bağlı irritan ve toksik özellikler
Yama testinde kullanılacak maddelerin irritan potansiyeli dikkate alınmalıdır. Deriyi tahriş etme potansiyeli yüksek olan kuvvetli asitler ve alkaliler yama testinde kullanılmaya uygun değildir. Benzer şekilde, yüksek derecede toksik maddeler de sistemik emilim riski nedeniyle test edilmemelidir. Test materyallerinin uygun konsantrasyon ve taşıyıcı içinde hazırlanması, irritan reaksiyonların önlenmesi ve güvenilir sonuç elde edilmesi açısından önem taşımaktadır.

2-İlaç kullanımı
Yama testi sonuçları çeşitli topikal ve sistemik tedavilerden etkilenebilmektedir. Test uygulanacak alanda topikal kortikosteroidler ve topikal kalsinörin inhibitörlerinin en az 1 hafta öncesinden kesilmesi önerilmektedir. Sistemik kortikosteroidler test yanıtını baskılayabilir; ancak düşük dozlarda (≤20 mg/gün) bu etkinin sınırlı olabileceği

bildirilmektedir. Sistemik immünsüpresanlar ve immünomodülatör ajanlar, gecikmiş tip hipersensitivite yanıtını tamamen ortadan kaldırmamakla birlikte, özellikle zayıf reaksiyon oluşturan haptenlere karşı gelişen yanıtı baskılayarak testin duyarlılığını azaltabilir. Bu nedenle mümkün olduğunda bu tedavilerin kesilmesi veya en düşük etkili dozda kullanılması önerilmektedir. Sistemik ajanlar açısından değerlendirildiğinde, farklı immünsüpresif ilaçların yama testi üzerindeki etkileri değişkenlik göstermektedir. Biyolojik ajanlar (anti-TNF, anti–IL-17/23) ile yapılan çalışmalarda yama testi reaksiyonlarının tamamen baskılanmadığı ve testin uygulanabileceği bildirilmiştir. Metotreksatın ise kontakt alerji gelişimini engellemediği ve test yapılabileceği gösterilmiştir. Buna karşılık azatioprin, siklosporin ve mikofenolat mofetil gibi ajanların mümkün olan en düşük dozda kullanılması önerilmektedir(28).Antihistaminiklerin ise yama testi reaksiyonlarını belirgin şekilde baskılamadığı belirtilmektedir. İkinci nesil H1 antihistaminikler de test reaktivitesinde azalmaya yol açabileceğinden, bunlar da mümkünse yama testine başlamadan önce yeterli bir süre içinde kesilmelidir. Ampirik olarak, beş yarı ömürlük bir gecikme (aktif maddeye bağlı olarak, yaklaşık 2-5 gün) yeterli kabul edilebilir.

3-Aktif ekzematöz dermatit varlığı

Yaygın veya şiddetli aktif dermatit varlığında yama testi uygulanması önerilmez. Bu durumda “angry back” veya “excited skin” fenomeni gelişebilir ve test alanında çok sayıda non-spesifik pozitif reaksiyon ortaya çıkabilir. Genellikle birden fazla (çoğunlukla üç veya daha fazla) zayıf pozitif reaksiyonun birlikte görülmesi, klinik olarak bu durumu düşündürmektedir. Bu durum testin özgüllüğünü azaltarak yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir.

4-Ultraviyole (UV) maruziyeti

Test uygulanacak bölgenin yakın dönemde UV ışınına maruz kalması lokal immün yanıtı baskılayarak yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle test öncesinde güneş maruziyeti veya fototerapi öyküsü olan hastalarda işlem ertelenmelidir (33).

5-Gebelik

Yama testinde kullanılan maddelerin küçük miktarlarda ve sınırlı alanlarda uygulanması nedeniyle sistemik etkilerinin minimal olduğu ve ciddi advers olayların nadir olduğu

bildirilmektedir . Bununla birlikte işlem elektif olduğundan gebelik döneminde genellikle ertelenmesi tercih edilmektedir.

2.2.5 Uygulama Kriterleri

Yama testinin doğru ve güvenilir sonuçlar verebilmesi için uygulama öncesi ve uygulama sırasında çeşitli teknik ve klinik faktörlere dikkat edilmesi gerekmektedir. Testte kullanılan alerjenlerin stabilitesinin korunması büyük önem taşımakta olup, bu maddelerin uygun koşullarda saklanması ve hazırlanması gerekmektedir. Alerjen preparatlarının kalitesi; aktif maddenin özellikleri, hazırlanma süreci ve saklama koşullarından etkilenebilmekte, bu durum hem yanlış pozitif hem de yanlış negatif sonuçlara yol açabilmektedir. Ayrıca bazı haptenlerin irritan özellik göstermesi ve uygun olmayan konsantrasyonlarda kullanılması test sonuçlarının yorumlanmasını güçleştirebilmektedir. Alerjenlerin 2–8°C'de (buzdolabında), ışıktan korunarak saklanması gerektiği belirtilmiştir (34).

Testin uygulanacağı bölgenin uygun şekilde hazırlanması da kritik bir aşamadır. Test alanının dermatit içermemesi, skar ve irritasyondan uzak olması ve mümkünse sırt bölgesinin tercih edilmesi önerilmektedir. Gerekli durumlarda bölgenin temizlenmesi ve alerjenlerin deri ile yeterli temasının sağlanması testin doğruluğunu artırmaktadır. Aynı zamanda test süresince hastanın aşırı fiziksel aktiviteden, terlemeden ve test alanını etkileyebilecek dış faktörlerden kaçınması gerekmektedir; aksi takdirde test materyalinin yerinden oynaması ve sonuçların etkilenmesi söz konusu olabilir (28).

Alerjen seçimi ve yerleşimi de testin başarısını belirleyen önemli faktörlerdendir. Çok sayıda potansiyel alerjen bulunması nedeniyle, hastanın maruziyet öyküsüne dayalı olarak uygun alerjenlerin seçilmesi gerekmekte, aksi halde tanısal değer azalabilmektedir.Bunun yanı sıra, aynı anda çok sayıda alerjenin test edilmesi, çapraz reaksiyonlar ve irritan yanıtlar nedeniyle yorum güçlüğüne yol açabilmektedir (34).

Son olarak, testin uygulanması ve değerlendirilmesi sürecinde hasta uyumu önemli bir rol oynamaktadır. Hastanın test süreci hakkında bilgilendirilmesi, test alanının korunması ve önerilere uyum göstermesi, doğru sonuç elde edilmesi açısından gereklidir . Ayrıca test sonuçlarının yorumlanmasında zamanlama, okuma teknikleri ve

irritan ile alerjik reaksiyonların ayırt edilmesi gibi faktörler deneyim gerektirmekte olup bu süreçte hatalar tanısal doğruluğu etkileyebilmektedir (35).

Test uygulaması dermatitin akut fazı kontrol altına alındıktan ve test uygulanacak sırt bölgesi lezyonsuz hale geldikten sonra gerçekleştirilmelidir (32). Yama testi, standardize edilmiş konsantrasyonda hazırlanmış haptenlerin uygun bir taşıyıcı (genellikle petrolatum veya su) içinde küçük hazneler aracılığıyla sağlam deriye uygulanması esasına dayanır (28).

2.2.6.YAMA TESTİ ALERJENLERİ

AKD'e neden olabilecek yaklaşık 5000 den fazla kontakt alerjen tanımlanmasına rağmen %70'e yakınından belli başlı 20-30 alerjenin sorumlu olduğu bilinmektedir. Farklı coğrafi bölgelerde maruziyetlerin değişiklik göstermesi nedeniyle çeşitli standart seriler geliştirilmiştir. Bunlar arasında Avrupa bazal (baseline) serisi, Kuzey Amerika Kontakt Dermatit Grubu tarafından önerilen Amerikan serisi ve Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu tarafından standardize edilen yaklaşımlar yer almaktadır.Yama testi uygulamalarının standardizasyonunda Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu (ICDRG) önemli rol oynamakta olup, Avrupa standart (baseline) yama testi serisi Avrupa Kontakt Dermatit Derneği tarafından oluşturulmakta ve güncellenmektedir (32).

Avrupa Bazal Serisi (European Baseline Series, EBS), en sık ve klinik olarak anlamlı kontakt alerjenleri içerecek şekilde düzenlenmiş standart bir tarama panelidir. Seri, Avrupa kontakt dermatiti verilerine dayalı olarak belirli aralıklarla güncellenmektedir. European Baseline Series 2023 temel alındığında bazal seri 32 ayrı test preparatından oluşmaktadır.

2023 Avrupa Bazal Serisi'nde yer alan başlıca alerjen grupları şunlardır.

1. Metaller: Nikel sülfat, kobalt klorür, potasyum dikromat
2. Koruyucular: Metilizotiyazolinon, metilkloroizotiyazolinon/methylisothiazolinone kombinasyonu, benzisotiyazolinon, sodyum metabisülfit
3. Akrilatlar: 2-hidroksietil metakrilat (2-HEMA)

4. Kauçuk hızlandırıcıları: Thiuram mix, mercapto mix
5. Rezinler: Epoksi reçine, kolofonyum
6. Koku bileşenleri: Fragrance mix I ve II
7. Topikal ilaç belirteçleri: Neomisin sülfat, budesonid, tiksokortol pivalat
8. Glukozitler: Decyl glucoside (32).

1-Potasyum dikromat, çimento, deri ve endüstriyel maruziyetlerle ilişkili klasik bir alerjendir ve erkek popülasyonda mesleki dermatitin önemli nedenlerinden biridir. EBS'de 0.5% petrolatum konsantrasyonda yer almaktadır . Asıl duyarlandırıcı kromat tuzlarıdır. Metalik krom duyarlandırıcı kabul edilmemektedir. 6 değerli kromun deriden penetrasyonu, 3 değerli kromun ise hapten özelliği kuvvetlidir. 6 değerli kromun deriye penetre olup burada 3 değerli forma indirgendiği, bunun da immunojen mekanizmaları başlattığı düşünülmektedir. Yama testi kliniklerinde potasyum dikromata pozitif reaksiyon oranı %2 civarında bulunurken, inşaat işçilerinin başvurduğu mesleksel kontakt dermatit kliniklerinde bu oran %31,9 olarak saptanmıştır. Krom alerjisinin en sık mesleksel sebebi çimento ile temastır. Son yıllarda çimento dermatitinin azalması, çimentoya demir sülfat eklenmesine bağlanmaktadır. Demir sülfat, kromu 6 değerli formundan, 3 değerli forma çevirerek deriden emilimini azaltır ve böylece duyarlanma riski de azalır Krom, çimento dışında da krom ile tabaklanan deri, pas önleyici boyalar, kereste koruyucuları, matbaa ve litografi kimyasalları, kül, galvanize levha, kibrit ucu, soğutma sıvısı ve makine yağı, tutkal, dökümhane kumu, manyetik bantlar (kromdioksit), deterjanlar ve çamaşır suyunda bulunur. Ayrıca kaynakçılık, fotoğrafçılık, kürkçülük, kağıt hamuru endüstrisi, boya sanayi (boya maddesi veya indirgeyici ajan olarak), televizyon üretimi ve krom kaplama işinde de kullanılır (36).

2- p-Phenylenediamine (PPD), saç boyalarında kullanılan en önemli oksidatif boya bileşenlerinden biri olup alerjik kontakt dermatitin en sık nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Wang ve ark.'nın çalışmasında, saç kimyasalları ile yama testi yapılan hastalarda PPD'ye karşı alerjik reaksiyon oranı %23.8 olarak saptanmış ve bu oran çalışmadaki en yüksek duyarlılık oranlarından biri olmuştur. PPD yalnızca kuaförlerde mesleki maruziyet yoluyla değil, saç boyası kullanan genel popülasyonda da klinik olarak anlamlı duyarlılığa yol açmaktadır. Çalışmada saçlı deri, yüz ve eller en sık tutulum bölgeleri olarak bildirilmiş olup, bu lokalizasyonlar saç boyası uygulaması sırasında doğrudan veya sekonder temasla etkilenebilmektedir. Ayrıca literatür

verileriyle uyumlu olarak, PPD'nin yalnızca tek başına değil, diğer aromatik amin türevleri ile birlikte duyarlılık oluşturabileceği ve bu nedenle standart seri dışında yer alan bazı boya ara maddelerinin de test edilmesinin klinik açıdan önemli olduğu vurgulanmıştır. Bu bulgular, özellikle saçlı deri ve yüz dermatiti olan hastalarda PPD'nin mutlaka değerlendirilmesi gereken temel alerjenlerden biri olduğunu göstermektedir.Saç boyalarında kullanılan kimyasallara karşı alerjiler yaygındı. Bu bulgu, kafa derisi dermatiti olan 1.320 hastadan elde edilen verileri inceleyen ve saç boyama ürünlerinin bileşenlerinin en yaygın alerjenler olduğunu bildiren Hillen ve meslektaşlarının gözlemleriyle tutarlıdır (37).

3- Thiuramlar, kauçuk vulkanizasyon sürecinde hızlandırıcı olarak kullanılan düşük molekül ağırlıklı kükürtlü bileşikler olup, alerjik kontakt dermatitin önemli nedenlerinden biridir. Avrupa Temel Yama Testi Serisi'nde (European Baseline Series) thiuram mix %1 petrolatum içinde yer almakta olup, her biri genellikle %0,25 konsantrasyonda bulunan dört thiuram türevinden oluşur: tetrametiltiuram disülfid (TMTD), tetrametiltiuram monosülfid (TMTM), tetraetiltiuram disülfid (TETD) ve dipentametilentiuram disülfid (DPTD) (38). Thiuramlar en sık doğal kauçuk lateks ürünlerde ve endüstriyel kauçuk materyallerde bulunur; özellikle lastik eldivenler (sağlık çalışanları ve temizlik personelinde), elastik bantlar, ayakkabı tabanları, spor ekipmanları, kablo kaplamaları, kondomlar ve bazı pestisit/fungisit formülasyonları günlük ve mesleki maruziyet kaynaklarıdır (39). Klinik olarak el dermatiti ve mesleki kontakt dermatit olgularında thiuram duyarlılığı önemli bir yer tutmaktadır.Thiuram mix'in tanısal performansına ilişkin olarak Phuamorngul ve ark.'nın 300 hastalık prospektif çalışmasında, hastaların %4,3'ünde en az bir thiuram allerjenine pozitif reaksiyon saptanmış; thiuram mix (%1) ile %3,3 oranında pozitiflik elde edilmiştir. Ancak miks pozitif olguların %20'sinde bireysel thiuram testleri negatif bulunmuş, ayrıca %1 oranında olguda bireysel thiuramlara pozitiflik saptanırken miks negatif kalmıştır; bu durum miks içindeki her bir bileşenin daha düşük konsantrasyonda (%0,25) bulunmasıyla açıklanmıştır Çalışma, yalnızca thiuram mix ile test etmenin bazı duyarlılıkları kaçırabileceğini ve gerekli durumlarda bireysel thiuram allerjenlerinin de eklenmesinin yama testinin duyarlılığını artırabileceğini göstermektedir (40).

4-Neomisin, aminoglikozid grubu bir topikal antibiyotik olup alerjik kontakt dermatitin klasik ve uzun süredir bilinen nedenlerinden biridir. Avrupa Temel Yama Testi Serisi'nde (European Baseline Series) neomisin sülfat %20 petrolatum içinde yer

almakta olup, özellikle topikal antibiyotik preparatların yaygın kullanımı nedeniyle toplumda duyarlanma oranı devam (38). Neomisin; kombinasyonlu antibiyotikli pomatlar, göz ve kulak damlaları, yanık ve yara tedavi ürünleri ile bazı topikal kortikosteroid-antibiyotik kombinasyon preparatlarında bulunur. Günlük pratikte özellikle kronik alt ekstremite ülserleri, staz dermatiti, cerrahi yara bakımı ve ekzamatöz dermatozların tedavisinde reçetesiz veya uzun süreli kullanım sonrası duyarlanma gelişebilmektedir (39). Klinik olarak neomisin kontakt alerjisi en sık kronikleşen, tedaviye dirençli dermatit tablosu şeklinde ortaya çıkar ve paradoksal olarak "tedavi edilen" lezyonlarda kötüleşme ile dikkat çeker. Ayrıca diğer aminoglikozidlerle (örneğin gentamisin, framisetin) çapraz reaksiyon potansiyeli bulunduğundan, pozitif yama testi sonucunda hastaların bu grup ilaçlardan da kaçınması önerilmektedir (41).

5-Kobalt, geçiş metalleri arasında yer alan ve alerjik kontakt dermatitin önemli nedenlerinden biri olan bir metaldir. Avrupa Temel Yama Testi Serisi'nde (European Baseline Series) kobalt klorür %1 petrolatum içinde yer almakta olup, özellikle metal maruziyetinin yaygın olduğu toplumlarda anlamlı pozitiflik oranları bildirilmiştir (38). Kobalt günlük yaşamda sıklıkla metal alaşımlarında (takı, saat, düğme, fermuar), sert metal endüstrisinde, dental alaşımlarda, ortopedik implantlarda, pigmentlerde (seramik ve cam boyaları), çimento ve bazı manyetik materyallerde bulunur.Mesleki olarak metal işçileri, inşaat çalışanları ve seramik/pigment endüstrisinde çalışanlarda maruziyet daha yüksektir. Klinik olarak kobalt alerjisi en sık el dermatiti ve metal temas alanlarında lokalize dermatit şeklinde ortaya çıkar; sistemik maruziyetlerde nadiren yaygın ekzamatöz reaksiyonlar görülebilir.Kobalt duyarlılığı sıklıkla nikel pozitifliği ile birlikte izlenir; birçok çalışmada kobalt pozitif hastaların önemli bir kısmında eşlik eden nikel alerjisi saptanmış, bunun hem eş maruziyet hem de olası çapraz reaktivite ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ancak kobalt duyarlılığı nikelden bağımsız olarak da gelişebilmekte ve özellikle sert metal endüstrisinde primer allerjen olarak rol oynayabilmektedir (41).

6- Caine mix, topikal lokal anesteziklere karşı gelişen alerjik kontakt dermatiti saptamak amacıyla Avrupa Temel Yama Testi Serisi'nde yer alan bir karışımdır ve genellikle %10 petrolatum içinde uygulanır (22). Klasik olarak benzokain, tetrakain ve dibukain (sinhokain) gibi ester ve amid yapılı lokal anestezikleri içerir. Lokal anestezikler günlük pratikte hem reçeteli hem de reçetesiz ürünlerde yaygın olarak bulunmaktadır; özellikle

hemoroid preparatları, aft ve oral mukozal ağrı jelleri, boğaz pastilleri, topikal analjezik kremler, güneş yanığı ve böcek ısırığı ürünleri ile bazı yara bakım ve kozmetik ürünlerinde yer alırlar (39). Ayrıca dental uygulamalar ve dermatolojik girişimlerde kullanılan topikal anestezik preparatlar da duyarlanma açısından potansiyel kaynaklardır.Caine mix pozitifliği toplumda nispeten düşük oranlarda bildirilmekle birlikte, kronik perianal dermatit, oral mukozal dermatit ve tedaviye dirençli yüz dermatiti olgularında klinik olarak anlamlı olabilir . Özellikle benzokain içeren hemoroid ve topikal ağrı giderici preparatların uzun süreli ve tekrarlayan kullanımı duyarlanma riskini artırmaktadır. Ester tipi lokal anestezikler arasında yapısal benzerlik nedeniyle çapraz reaksiyon görülebilmekte, bu nedenle miks pozitifliğinde bireysel ajanların değerlendirilmesi ve hastaya uygun alternatif anestezik seçiminin yapılması önem taşımaktadır. Bu bağlamda caine mix, düşük prevalansa rağmen klinik olarak özgül lokalizasyonlu ve persistan dermatit tablolarında tanısal değeri olan bir temel seri alerjenidir (38). Caine mix pozitifliği toplumda nispeten düşük oranlarda bildirilmekle birlikte, kronik perianal dermatit, oral mukozal dermatit ve tedaviye dirençli yüz dermatiti olgularında klinik olarak anlamlı olabilir.Özellikle benzokain içeren hemoroid ve topikal ağrı giderici preparatların uzun süreli ve tekrarlayan kullanımı duyarlanma riskini artırmaktadır (39). Ester tipi lokal anestezikler arasında yapısal benzerlik nedeniyle çapraz reaksiyon görülebilmekte, bu nedenle miks pozitifliğinde bireysel ajanların değerlendirilmesi ve hastaya uygun alternatif anestezik seçiminin yapılması önem taşımaktadır. Bu bağlamda caine mix, düşük prevalansa rağmen klinik olarak özgül lokalizasyonlu ve persistan dermatit tablolarında tanısal değeri olan bir temel seri alerjenidir (38).

7-Nikel, alerjik kontakt dermatitin en sık nedenlerinden biri olup Avrupa Temel Yama Testi Serisi’nde nikel sülfat hekzahidrat %5 petrolatum içinde standart konsantrasyonda yer almaktadır. Avrupa ve Kuzey Amerika’da toplum temelli çalışmalarda nikel duyarlılığı prevalansı kadınlarda %10–20, erkeklerde %2–5 arasında bildirilmiş; özellikle genç kadınlarda kulak delme ve takı kullanımı ile güçlü ilişki gösterilmiştir. Avrupa Birliği’nde nikel salınımını sınırlayan düzenlemeler sonrasında yeni duyarlanma oranlarında azalma bildirilmiş olmakla birlikte, nikel halen en sık pozitif çıkan yama testi allerjenidir.

Günlük yaşamda nikel; takılar (küpe, kolye, yüzük), saat ve kemer tokaları, fermuar ve düğmeler, gözlük çerçeveleri, cep telefonları, madeni paralar ve bazı elektronik cihazlarda bulunur. Mesleki maruziyet ise metal işçileri, kuaförler, kasiyerler ve inşaat sektöründe çalışanlarda daha belirgindir. Klinik olarak en sık temas alanında lokalize ekzamatöz plaklar görülmekle birlikte, sistemik nikel maruziyetine bağlı yaygın dermatit tabloları da tanımlanmıştır. Nikel duyarlılığı sıklıkla kobalt ile birlikte pozitiflik gösterebilmekte olup, bunun eş maruziyet ve alaşım içeriği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (20). Nikelin yüksek prevalansı ve günlük maruziyetin yaygınlığı nedeniyle, kronik el dermatiti ve takı temasına bağlı lokalize dermatit olgularında mutlaka sorgulanması ve standart konsantrasyonda test edilmesi önerilmektedir (3). Sivertsen ve ark. tarafından yayımlanan çalışmada, Danimarka'da nikel salınımını sınırlayan mevzuatın) yürürlüğe girmesinden sonra genç kadınlarda yeni nikel duyarlanma oranlarında anlamlı azalma olduğu gösterilmiş (42).

8- Metakrilatlar, özellikle düşük molekül ağırlıklı reaktif monomer yapıları nedeniyle güçlü duyarlaştırıcı potansiyele sahip olup, son yıllarda hem mesleki hem kozmetik maruziyetlerde artan sıklıkta alerjik kontakt dermatit nedeni olarak bildirilmektedir. Avrupa yama testi serilerinde sık test edilen metakrilat türevleri arasında 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) genellikle %2 petrolatum**,** etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) %2 petrolatum, metil metakrilat (MMA) ise %2 petrolatum konsantrasyonda yer almaktadır). .Maruziyet açısından metakrilatlar en sık dental kompozit rezinler, protez materyalleri, ortodontik yapıştırıcılar, yapısal ve anaerobik yapıştırıcılar, UV ile kürlenen baskı mürekkepleri, endüstriyel kaplamalar ve son yıllarda jel tırnak uygulamalarında bulunmaktadır. (43).

2-Hydroxyethyl methacrylate (2-HEMA) 2% pet.**,** özellikle ev tipi jel tırnak uygulamalarına bağlı artan akrilat alerjileri nedeniyle bazal seriye dahil edilmiştir (Avrupa Birliği'nin 2020 yılında HEMA kullanımını profesyonel kullanımla sınırlandırması, bu alerjenin halk sağlığı açısından önemini ortaya koymaktadır

Özellikle dental personel, diş teknisyenleri, maniküristler ve endüstriyel baskı işçileri riskli gruplar olarak tanımlanmıştır . Klinik olarak metakrilat alerjisi en sık el dermatiti şeklinde ortaya çıkmakta; dental çalışanlarda parmak uçlarında pulpit, maniküristlerde parmak ve yüz dermatiti, yapıştırıcı maruziyetinde ise periorbital ve airborne dermatit

tabloları görülebilmektedir. Özellikle kısmi polimerize monomerlerle temas duyarlanma açısından kritik olup, UV-kürlü ürünlerde yeterli polimerizasyon sağlanmaması riski artırmaktadır Bu nedenle metakrilat temas öyküsü olan olgularda yalnızca temel seri ile yetinilmeyip, şüpheli mesleki veya kozmetik maruziyete göre genişletilmiş metakrilat serisi ile test yapılması önerilmektedir (44).

9-Kolofoni çam ağaçlarından elde edilen ve yüzün üzerinde bileşen içeren kompleks bir reçine karışımıdır ve Avrupa'da colophonium, Kuzey Amerika'da rosin olarak adlandırılmaktadır. Epidemiyolojik veriler kolofoni duyarlılığının genel popülasyonda nispeten düşük olmakla birlikte yama testi kliniklerinde sık saptandığını göstermektedir; Özellikle mesleki maruziyetlerde, ahşap işçileri, mobilya sektörü çalışanları, boya ve kağıt endüstrisi işçileri ile kronik bacak ülseri olan hastalarda daha yüksek oranlar bildirilmiştir Kolofoninin ana yapısını yaklaşık %90 oranında reçine asitleri oluşturmaktadır, geri kalan yaklaşık %10'luk kısım ise terpenler, seskiterpenler ve diterpen türevlerinden oluşan nötral fraksiyondur.Özellikle 15-hidroperoksiabietik asit ve dehidroabietik asidin oksidasyon ürünleri gibi hidroperoksit ve epoksit türevlerinin güçlü kontakt allerjenler olduğu bildirilmektedir Taze tall oil rosin ile okside olmuş rosin karşılaştırıldığında oksidasyon sonrası allerjenitenin belirgin arttığı ve havaya maruz kalmış örneklerde daha fazla pozitiflik saptandığı gösterilmiştir Kolofoni çok geniş kullanım alanına sahiptir. Lehim akıları, yapıştırıcılar, izolasyon materyalleri, baskı mürekkepleri, vernikler ve kağıt üretimi başlıca endüstriyel kullanım alanlarıdır Kozmetik ürünlerde özellikle modifiye kolofoni türevleri, örneğin hidrojene abietik asit türevi olan Abitol, maskara ve diğer makyaj ürünlerinde bulunabilmektedir . Ev içi maruziyet kaynakları arasında yapışkan bantlar, yara kapatma materyalleri, döşeme malzemeleri, zemin cilaları, piyango biletleri, saç spreyleri ve kumaş apre maddeleri yer almaktadır. Tıbbi alanda ise cerrahi bant yapıştırıcıları, hidrojel pansumanlar ve dental materyaller kolofoni içerebilmektedir Yama tesNti açısından kolofoni genellikle %20 petrolatum içinde test edilmektedir; geçmişte %60 konsantrasyonla daha fazla pozitiflik saptandığı bildirilmiş olmakla birlikte irritasyon artışı nedeniyle tekrar %20'ye dönülmesi önerilmiştir Bununla birlikte yalnızca standart kolofoni preparatına güvenilmesi bazı olguların atlanmasına yol açabilmekte, özellikle modifiye rosin türevleri ile test yapılmadığında duyarlılık gözden kaçabilmektedir . Ayrıca kolofoninin

oksidasyon derecesinin test sonucunu etkileyebileceği ve havaya maruz kalmış preparatlarla daha fazla pozitiflik görülebileceği vurgulanmaktadır (45).

10-Paraben mix %16 petrolatum (pet.)içinde test edilmektedir ve en sık kozmetik ürünler, topikal farmasötikler, kişisel bakım ürünleri ve bazı gıda maddelerinde yaygın olarak kullanılan para-hidroksibenzoik asit esterleridir ve en sık kullanılan türevleri metil, etil, propil ve bütil parabendir. Allerjik kontakt dermatit açısından paraben duyarlılığı toplumda görece düşük oranlarda bildirilmekle birlikte bazal seri içinde yer alması klinik pratikte önemini sürdürmektedir (46).

11-N-ızopropil-N-Fenil P-Fenilendiamin (IPPD): kauçuk ürünlerde antioksidan ve antiozonan olarak kullanılan aromatik amin türevi bir bileşiktir ve özellikle siyah kauçuk içeren ürünlere bağlı alerjik kontakt dermatit etkeni olarak tanımlanmıştır. Avrupa bazal serisinde genellikle %0,1 petrolatum konsantrasyonunda test edilmektedir. IPPD maruziyeti en sık lastik eldivenler, ayakkabılar, spor ekipmanları, bisiklet ve motosiklet tutacakları, otomotiv lastikleri ve endüstriyel kauçuk ürünler aracılığıyla gerçekleşmektedir. Kauçuk hızlandırıcıları ve antioksidanlarına bağlı duyarlılık özellikle mesleki el dermatiti olgularında önem taşımakta olup, kauçuk içeren kişisel koruyucu ekipman kullanımı olan hastalarda değerlendirilmelidir (39). Ağır lastik sanayi dışında, dalgıç maskesi, çizme, saat kayışı, gözlük zinciri ve ortopedik bandaj gibi lastik ürünlerinde de kullanılabilir (36).

12-Lanolin, koyun yününden elde edilen kompleks bir yağ alkolü karışımı olup kozmetik ürünler, nemlendiriciler, topikal kortikosteroid preparatları ve yara bakım ürünlerinde emoliyan ve taşıyıcı olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Avrupa bazal serisinde genellikle lanolin alkolü %30 petrolatum konsantrasyonunda test edilmektedir. Duyarlılık oranı genel popülasyonda düşük olmakla birlikte kronik staz dermatiti, bacak ülseri ve bariyer bütünlüğü bozulmuş hastalarda daha yüksek pozitiflik oranları bildirilmiştir. Lanolin allerjisinin özellikle hasarlı deride daha kolay ortaya çıktığı ve klinik relevansın dikkatle değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (22).

13-Mercapto mix, Merkapto karışımı ve merkaptobenzotiazol yama testindeki merkapto karışımı; 2-merkaptobenzotiazol, n-sikloheksil-2-benzotiazol sülfonamid (CBS), 2,2-dibenzotiazil disülfid (MBTS), morfolinil merkaptobenzotiazol (MMBT)' ün her

birinden %0.5 konsantrasyonda alınmasıyla oluşur. En önemli bileşeni MBT olup, karışım içinde test etmek yanlış negatif sonuçlara yol açabileceğinden ayrı bir test maddesi olarak da standart seride yer almaktadır.Kauçuk vulkanizasyonunda kullanılan merkaptobenzotiyazol ve türevlerini içeren bir karışımdır ve Avrupa bazal serisinde genellikle %2 petrolatum konsantrasyonunda yer almaktadır. Bu grup alerjenler özellikle lastik eldivenler, ayakkabılar, spor ekipmanları ve endüstriyel kauçuk ürünler aracılığıyla maruziyete yol açmaktadır. Kauçuk kimyasallarına bağlı kontakt dermatit olgularında karışım preparatlarının tanısal duyarlılığı artırdığı, ancak bazı hastalarda bireysel bileşenlere karşı izole pozitiflik görülebileceği bildirilmiştir Klinik olarak en sık el ve ayak dermatiti şeklinde ortaya çıkmakta ve mesleki temas öyküsü bulunan hastalarda değerlendirilmesi önerilmektedir (39)lastik dışında kesme yağları, makine yağları, antifriz, fungisid, yapıştırıcılar, tekstil ürünleri koruyucuları ve veteriner ilaçlarında da bulunabilir (36).

14-Epoksi reçineleri, bisfenol A diglisidil eter (DGEBA) temelli sistemler başta olmak üzere yapıştırıcılar, kaplamalar, kompozit materyaller ve endüstriyel boyalarda kullanılan güçlü sensitize edicilerdir. Avrupa bazal serisinde genellikle epoksi reçine %1 petrolatum konsantrasyonunda test edilmektedir. Özellikle inşaat, zemin kaplama ve endüstriyel boya sektöründe çalışanlarda mesleki maruziyet ön plandadır ve el dermatiti en sık klinik bulgudur. Epoksi reçinelerine bağlı duyarlılığın çoğunlukla mesleki kaynaklı olduğu ve kronik el dermatiti olgularında mutlaka araştırılması gerektiği bildirilmektedir (36).

15-Peru balsamı, Myroxylon pereirae ağacından elde edilen doğal bir reçine olup çok sayıda aromatik bileşen içerir ve koku maddeleri ile flavor ajanlarında yaygın şekilde kullanılmaktadır. Avrupa bazal serisinde genellikle %25 petrolatum konsantrasyonunda test edilmektedir. Peru balsamı duyarlılığı parfümler, kozmetikler, topikal ilaçlar ve bazı gıda ürünleri ile ilişkilidir ve özellikle yüz, perioral bölge ve el dermatitlerinde klinik önem taşımaktadır. Ayrıca parfüm karışımı ve diğer aromatik reçinelerle eş zamanlı pozitiflik gösterebildiği ve koku allerjilerinin taranmasında önemli bir gösterge alerjen olduğu bildirilmektedir (36).

16- P-Tert-Bütilfenol-Formaldehid Reçinesi, yapıştırıcı ve bağlayıcı olarak özellikle ayakkabı sanayiinde, deri ürünlerinde, mobilya kaplamalarında ve endüstriyel

yapıştırıcılarda kullanılan bir fenol-formaldehid reçinesidir. Avrupa bazal serisinde genellikle %1 petrolatum konsantrasyonunda test edilmektedir. Maruziyet en sık ayakkabı yapıştırıcıları ve deri eşyalar aracılığıyla olmakta, klinik olarak özellikle ayak dorsumu ve ayakkabı temas bölgelerinde egzamatöz lezyonlarla ortaya çıkmaktadır. Fenol-formaldehid reçineleri ile diğer reçineler arasında eş zamanlı duyarlılık görülebileceği ve özellikle mesleki ayakkabı üretiminde çalışanlarda klinik önem taşıdığı bildirilmektedir (45).

17-2-mercaptobenzothiazole, kauçuk vulkanizasyon sürecinde hızlandırıcı olarak kullanılan bir benzotiyazol türevidir ve Avrupa bazal serisinde genellikle %2 petrolatum konsantrasyonunda yer almaktadır.En sık maruziyet kaynakları lastik eldivenler, ayakkabılar, spor ekipmanları ve kauçuk içeren endüstriyel ürünlerdir. Kauçuk kimyasallarına bağlı alerjik kontakt dermatit özellikle el ve ayak dermatiti şeklinde görülmekte ve mesleki temas öyküsü olan hastalarda değerlendirilmesi önerilmektedir. Karışım preparatları ile test duyarlılığının artırılabileceği, ancak bazı olgularda bireysel bileşenlere özgü pozitiflik saptanabileceği bildirilmiştir (39).

18-Formaldehit, güçlü bir koruyucu ve dezenfektan olup kozmetik ürünler, temizlik maddeleri, tekstil ürünleri ve çeşitli endüstriyel materyallerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Avrupa bazal serisinde genellikle %1 sulu solüsyon şeklinde test edilmektedir. Ayrıca formaldehit salıcı koruyucular aracılığıyla dolaylı maruziyet de söz konusudur. Klinik olarak yüz, boyun ve el dermatitlerinde sık rol oynayabilmekte ve özellikle tekstil ve kozmetik maruziyeti olan hastalarda değerlendirilmelidir. Düşük konsantrasyonlarda bile duyarlılık gelişebildiği ve klinik relevansın ayrıntılı maruziyet öyküsü ile birlikte yorumlanması gerektiği bildirilmektedir (22).

19-Fragrance mix, en sık duyarlılık oluşturan sekiz koku bileşenini içeren bir tarama karışımıdır ve Avrupa bazal serisinde genellikle %8 petrolatum konsantrasyonunda test edilmektedir. Kozmetikler, parfümler, kişisel bakım ürünleri, temizlik maddeleri ve bazı topikal ilaçlar başlıca maruziyet kaynaklarıdır. Koku alerjileri özellikle yüz, periorbital ve perioral bölgede egzamatöz lezyonlarla ortaya çıkmakta olup fragrance mix pozitifliği çoğu zaman klinik olarak anlamlıdır. Ayrıca Peru balsamı ve diğer aromatik reçinelerle eş zamanlı pozitiflik görülebileceği bildirilmektedir (23).

20-Sesquiterpene lactone mix, özellikle Asteraceae ailesine ait bitkilerde bulunan lakton türevlerini içeren bir karışımdır ve Avrupa bazal serisinde genellikle %0,1 petrolatum konsantrasyonunda yer almaktadır. Maruziyet bitkilerle doğrudan temas, bitkisel kozmetik ürünler ve bazı topikal preparatlar aracılığıyla gerçekleşmektedir. Klinik olarak daha çok açık alanlarda yerleşimli kontakt dermatit şeklinde görülmekte ve bahçıvanlık veya bitkisel ürün kullanımı öyküsü olan hastalarda değerlendirilmesi önerilmektedir. Bitki kökenli alerjenlere bağlı duyarlılığın özellikle mesleki veya hobi amaçlı temaslarda önem taşıdığı bildirilmektedir (23).

21-Quaternium-15, formaldehit salıcı bir koruyucu olup kozmetik ürünler, nemlendiriciler, şampuanlar ve bazı topikal farmasötik preparatlarda kullanılmaktadır. Avrupa bazal serisinde genellikle %1 petrolatum konsantrasyonunda test edilmektedir. Maruziyet özellikle kişisel bakım ürünleri yoluyla olmakta ve yüz ile el dermatitlerinde klinik önem taşımaktadır. Formaldehit duyarlılığı ile birlikte pozitiflik gösterebileceği ve pozitif reaksiyonların klinik relevansının dikkatle değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir (23).

22-Propolis, arı ürünlerinden elde edilen doğal bir reçine karışımı olup kozmetik ve alternatif tıbbi ürünlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Avrupa bazal serisine 2019 güncellemesi ile dahil edilmiş olup genellikle %10 petrolatum konsantrasyonunda test edilmektedir. Propolis duyarlılığı özellikle doğal kozmetik ürünler, dudak balsamları, merhemler ve topikal “doğal” tedaviler kullanan hastalarda saptanmaktadır (32). Kolofoni ve bazı balsam bileşenleri ile kimyasal benzerlik göstermesi nedeniyle eş zamanlı pozitiflikler görülebilmektedir (45).

23-Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (MCI/MI), yaygın olarak kullanılan bir koruyucu karışım olup güçlü bir duyarlılaştırıcıdır. Avrupa bazal serisinde uzun süre 100 ppm sulu konsantrasyonda yer almakla birlikte, 200 ppm (0,006 mg/cm²) konsantrasyonun anlamlı derecede daha fazla olguyu yakaladığı gösterilmiştir. 3300 hastalık çok merkezli çalışmada 100 ppm ile %1,2 pozitiflik saptanırken, 200 ppm ile bu oran %2,1’e yükselmiştir.MCI/MI özellikle şampuanlar, sıvı sabunlar, ıslak mendiller, nemlendiriciler ve endüstriyel temizlik ürünlerinde bulunmaktadır ve hem kozmetik hem mesleki maruziyet açısından önem taşımaktadır (47).

24-Budesonide, topikal ve inhaler kortikosteroid olup aynı zamanda kortikosteroid duyarlılığının taranmasında kullanılan bir marker ajandır. Avrupa bazal serisinde genellikle %0,01 petrolatum konsantrasyonunda yer almaktadır. Budesonide pozitifliği, özellikle grup B kortikosteroidlere karşı duyarlılığı gösterebilir ve topikal kortikosteroid tedavisi sonrası paradoksal kötüleşme gösteren olgularda klinik olarak anlamlıdır. Maruziyet kaynakları arasında topikal dermatolojik preparatlar, inhaler tedaviler ve bazı nazal spreyler bulunmaktadır (22).
25-Tixocortol-21-pivalate, hidrokortizon türevlerini temsil eden bir diğer kortikosteroid markerıdır ve genellikle %0,1 petrolatum konsantrasyonunda test edilmektedir. Özellikle grup A kortikosteroidlere duyarlılığın göstergesi olarak kabul edilir ve kortikosteroid tedavisine dirençli veya tedavi ile alevlenen dermatit olgularında değerlendirilmesi önerilmektedir. En sık maruziyet kaynakları topikal hidrokortizon içeren kremler ve merhemlerdir (22).

26-Methyldibromoglutaronitrile (MDBGN), geçmişte kozmetik ve nemlendirici ürünlerde yaygın olarak kullanılan bir koruyucu olup yüksek duyarlılık oranları nedeniyle Avrupa'da kozmetiklerde kullanımı kısıtlanmıştır. Bazal seride genellikle %0,5 petrolatum konsantrasyonunda test edilmiştir. Özellikle nemlendiriciler, bebek bakım ürünleri ve ıslak mendiller maruziyet kaynağı olarak bildirilmiştir. Kullanımının kısıtlanması sonrası duyarlılık oranlarında azalma gözlenmiştir (22).

27-Fragrance Mix II, Fragrance Mix I'e ek olarak koku duyarlılığını artırılmış duyarlılıkla taramak amacıyla geliştirilmiş bir karışımdır ve genellikle %14 petrolatum konsantrasyonunda test edilmektedir. Lyral, citral, farnesol ve coumarin gibi bileşenleri içeren bu karışım özellikle kozmetik ürünler, parfümler, deodorantlar ve temizlik ürünleri ile ilişkilidir (32). Kolofoni, balsam of Peru ve diğer fenolik bileşiklerle eş zamanlı pozitifliklerin görülebileceği bildirilmiştir Fragrance Mix II'nin bazal seriye eklenmesi ile koku duyarlılığının saptanma oranının arttığı belirtilmektedir (32).

28- Hydroxyisohexyl-3-cyclohexene carboxaldehyde (HICC, ticari adıyla Lyral), sentetik bir koku bileşeni olup özellikle deodorantlar, parfümler, nemlendiriciler ve diğer kozmetik ürünlerde yaygın olarak kullanılmıştır. Artan duyarlılık oranları nedeniyle Avrupa bazal serisine 2005 yılında dahil edilmiş ve genellikle %5 petrolatum konsantrasyonunda test edilmiştir. Koku alerjisi prevalansındaki artışın önemli

nedenlerinden biri olarak bildirilmiş, özellikle kozmetik kaynaklı yüz ve aksilla dermatitlerinde klinik olarak anlamlı bulunmuştur. Daha sonraki yıllarda Avrupa Birliği'nde kozmetiklerde kullanımı yasaklanmış olmakla birlikte, geçmiş maruziyetlere bağlı pozitiflikler yama test kliniklerinde bildirilmeye devam etmiştir (3).

29-Methylisothiazolinone (MI), başlangıçta MCI/MI karışımının bir bileşeni olarak kullanılmış, ancak 2000'li yıllarda tek başına koruyucu olarak yüksek konsantrasyonlarda kozmetiklere eklenmesi sonrasında belirgin bir duyarlılık artışı gözlenmiştir.Artan epidemiyolojik veriler üzerine MI, Avrupa bazal serisine 2013 yılında tek başına dahil edilmiş ve genellikle 2000 ppm (0,2%) sulu konsantrasyonda test edilmesi önerilmiştir (22)Maruziyet kaynakları arasında ıslak mendiller, şampuanlar, sıvı sabunlar, temizlik ürünleri ve boyalar yer almakta olup hem kozmetik hem mesleki maruziyetle ilişkili yaygın yüz ve el dermatitleri bildirilmiştir.

30-Textile Dye Mix, tekstil boyalarına bağlı kontakt dermatiti taramak amacıyla geliştirilmiş bir karışım olup disperse boyaları içermektedir. Avrupa bazal serisine 2015 güncellemesi ile dahil edilmiş ve genellikle %6,6 petrolatum konsantrasyonunda test edilmektedir (32)Bu karışım özellikle sentetik tekstillerle temas eden gövde, boyun ve fleksural bölgelerde görülen dermatitlerde klinik önem taşımaktadır. Disperse boyalara bağlı duyarlılığın özellikle koyu renkli sentetik giysiler, iç çamaşırları ve spor kıyafetleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tekstil boyası duyarlılığı olan hastalarda giysiyle temas eden alanlarda simetrik, tekrarlayıcı dermatit paterni tanımlanmış olup, bazal seriye eklenmesi ile daha önce saptanamayan olguların tanınabildiği belirtilmektedir (32).

2019 revizyonunda bazı alerjenler düşük pozitiflik oranı ve sınırlı klinik anlamlılık nedeniyle seriden çıkarılmıştır**.** Primin 0.01% pet. ve clioquinol 5% pet., infrekans pozitiflik ve azalan klinik relevans nedeniyle çıkarılmıştır.

Benzokain tek başına test edildiğinde lokal anestezik alerjilerini yeterince yakalayamadığı için, daha duyarlı bir tarama sağlayan Caine mix III 10% pet**.** ile değiştirilmiştir .Bu değişiklik, duyarlılık artışı ve tanısal verimlilik amacıyla yapılmıştır.

Propolis 10% pet.**,** doğal ve alternatif ürün kullanımının artmasıyla birlikte artan pozitiflik oranları nedeniyle seriye eklenmiştir .Bu durum, kozmetik ve doğal ürün maruziyetlerinin epidemiyolojik etkisini yansıtmaktadır (32).

Sodium metabisulfite 1% pet.**,** geniş coğrafi dağılımda saptanan anlamlı pozitiflik oranları nedeniyle bazal seriye dahil edilmiştir.

Benzisothiazolinone (BIT) 0.1% pet.**,** artan pozitiflik sıklığı nedeniyle bazal seriye eklenmiştir .Methylisothiazolinone epidemisi sonrası izotiyazolinon türevlerine karşı duyarlılığın artışı bu kararda etkili olmuştur. Özellikle endüstriyel temizlik ürünleri, boyalar ve bazı kozmetik ürünlerle ilişkilidir.

Decyl glucoside 5% pet.**,** özellikle kozmetik ürünlerde yaygın kullanımına paralel olarak anlamlı pozitiflik oranları göstermesi nedeniyle bazal seriye alınmıştır (32).

Lauryl glucoside ile sık çapraz reaksiyon görülmekle birlikte, ek tanısal katkısı sınırlı olduğundan yalnızca decyl glucoside dahil edilmiştir Özellikle "doğal", "hassas cilt" etiketli kozmetiklerde yaygın yüzey aktif maddedir. Avrupa verilerinde anlamlı pozitiflik oranına ulaşmıştır.

Çalışmamızda kullanılan yama testi serisi 2019 kılavuzlarını temel aldığından, güncel 2023 Avrupa Bazal Serisi'ne zorunlu olarak eklenen decyl glukozit, sodyum metabisülfit ve benzizotiyazolinon gibi maddeleri içermemektedir. Buna karşın, Avrupa'da pozitif reaksiyon oranlarının çok düşmesi nedeniyle 2023 yılında standart seriden çıkarılan kuaternyum-15, panelimizde 21. sırada değerlendirilmeye devam edilmiştir.

Tablo 2. 2019 Avrupa Bazal Yama Testi Serisi Alerjenleri

No	Alerjen	Konsantrasyon
1	Potasyum Dikromat	0,5% pet.
2	p-Phenylenediamine (PPD)	1% pet.
3	Thiuram Mix	1% pet.
4	Neomisin Sülfat	20% pet.
5	Kobalt Klorür	1% pet.
6	Caine Mix III	10% pet.

No	Alerjen	Konsantrasyon
7	Nikel Sülfat Hekzahidrat	5% pet.
8	2-HEMA (Metakrilat)	2% pet.
9	Kolofoni (Rosin)	20% pet.
10	Paraben Mix	16% pet.
11	IPPD (N-izopropil-N-Fenil PPD)	0,1% pet.
12	Lanolin Alkol	30% pet.
13	Mercapto Mix	2% pet.
14	Epoksi Reçine	1% pet.
15	Peru Balsamı	25% pet.
16	p-tert-Bütilfenol-Formaldehid Reçinesi	1% pet.
17	2-Merkaptobenzotiazol (MBT)	2% pet.
18	Formaldehit	1% aq.
19	Fragrance Mix I	8% pet.
20	Sesquiterpene Lactone Mix	0,1% pet.
21	Quaternium-15	1% pet.
22	Propolis	10% pet.
23	MCI/MI (Kathon CG)	200 ppm aq.
24	Budesonid	0,01% pet.
25	Tixocortol-21-Pivalat	0,1% pet.
26	MDBGN (Methyldibromoglutaronitrile)	0,5% pet.
27	Fragrance Mix II	14% pet.
28	HICC (Lyral)	5% pet.
29	Metilizotiyazolinon (MI)	2000 ppm aq.
30	Textile Dye Mix	6,6% pet.

pet.: petrolatum; aq.: sulu solüsyon; HEMA: hidroksietil metakrilat; MBT: merkaptobenzotiazol; MCI/MI: metilkloroizotiyazolinon/metilizotiyazolinon; IPPD: N-izopropil-N-fenil-p-fenilendiamin; HICC: hidroksiizoheksil-3-sikloheksen karboksaldehit; MDBGN: metildibromoklütaronitrile. Kaynak: Johansen JD ve ark (32).

2.2.7. Yama Testi Uygulama Sistemleri ve Chamber Tipleri

Yama testinde alerjenler, deri üzerinde okluzyon sağlayan standart test odacıkları (chamber) aracılığıyla uygulanmaktadır. Bu sistemler, alerjeni belirlenen süre boyunca sabit bir deri alanıyla temas halinde tutarak reprodüksibl ve karşılaştırılabilir koşullar altında elicitation reaksiyonunun ortaya çıkmasını sağlamaktadır. (2).

Klinik pratikte en yaygın kullanılan chamber sistemleri arasında üç temel model öne çıkmaktadır. Finn Chambers® (Almirall), küçük alüminyum disklerden oluşan ve non-okluzif bant üzerine monte edilmiş 8 mm çapında hazneleri kapsayan bir sistemdir. 8 mm'lik Finn Chamber için standart doz petrolatum bazlı alerjenler için 20 mg (˜40 mg/cm²), sulu tabanlı alerjenler için ise 15 µl olarak belirlenmiştir. Van der Bend™ sistemi 0,64 cm² alana sahip kare plastik odacıklardan oluşmakta olup bu sistemde petrolatum bazlı alerjenler için 25 mg, sıvı alerjenler için 20 µl uygulanması önerilmektedir. (2).

Petrolatum bazlı test maddelerinin uygulamadan kısa süre önce (en fazla birkaç saat) chamber'lara yüklenmiyor olması önerilmektedir. Sıvı ve bazı uçucu petrolatum bazlı maddeler (akrilat gibi) ise uygulanma anında yüklenmesi gereklidir. Dozajın standardizasyonu, alınan reaksiyonun güç ve sıklığını doğrudan etkilediğinden chamber tipine göre uygun miktarların kullanılması kritik önem taşımaktadır. Farklı chamber sistemlerinin birbirlerine genel olarak üstünlüğünü kanıtlayan bir çalışma mevcut olmadığından klinik tercih deneyim ve geleneğe dayanmaktadır. (2).

Hazır paketlenmiş test sistemleri (pre-packaged) de mevcuttur; ancak bu sistemler sınırlı sayıda alerjeni kapsamakta olup 2023 Avrupa Bazal Serisi'nin tüm bileşenlerini içermemektedir. Bu sistemler, hidrojel bazlı taşıyıcı (hidroksipropilselüloz veya povidon) içinde homojen dağılım sağlayan alerjenler içermektedir; ancak herhangi bir sistemin diğerlerine genel üstünlüğünü gösteren kontrollü klinik çalışma yoktur. (3).

Uygulama bölgesi olarak genün üst sırt bölgesi tercih edilmektedir. Sırt, düz bir yüzey sağlaması nedeniyle okluzyon için uygun olup güneş ışığına daha az maruz kalan, deri hastalığı ile daha az etkilenen ve kasmaya karşı daha dayanıklı bir bölgedir. Gerekli durumlarda üst kol ve uyluklara bölge olarak başvurulabilir. Farklı anatomik bölgeler arasında reaktivite farklılıkları bilinmekte; sırt bölgesinin özellikle ön koldan daha reaktif olduğu gösterilmiştir. Standartizasyon açısından aynı anatomik bölgenin kullanılması önem taşımaktadır.

2.2.8. Epikütan Test Modifikasyonları: Açık Test, Yarı-Açık Test ve Fotoyama Testi

Standart kapalı yama testine ek olarak, belirli klinik durumlarda kullanılan çeşitli epikütan test modifikasyonları mevcuttur. Bu teknikler, iritan potansiyeli yüksek

ürünlerin veya şüpheli fotoreaktif maddelerin değerlendirilmesinde tamamlayıcı bir rol üstlenmektedir. (2).

Açık Test: Açık testte ("open test") ürün veya kimyasal madde deri üzerine damlatarak kuruması beklenir; okluzyon uygulanmaz. Genellikle volar önkol veya üst kol tercih edilmekle birlikte bu bölgeler sırta kıyasla daha az reaktif olabilir. Uygulama sonrası ilk 30–60 dakika içinde ani reaksiyonlar (kontakt ürtiker) değerlendirilir; ikinci okuma D3–D4'te yapılır. Negatif açık test sonucu, yetersiz penetrasyona bağlı olabilir; ancak bunun ardından kapalı yama testine geçiş kararlarının alınmasına zemin hazırlar. (4).

Yarı-Açık Test: Yarı-açık test ("semi-open test"), özellikle iritan özellik gösterebilecek hastaya ait ürünlerin test edilmesinde kullanılmaktadır. Yak. 15 µl ürün pamuk svıpla 1 cm^2'lik bir deri alanına uygulanır, kuruması beklenir, kontakt ürtiker belirtileri kontrol edildikten sonra geçirgen bantla kapatılır. Okuma standart yama testi ile aynı şekilde yapılır; ani reaksiyonlar uygulamadan 20–30 dakika sonra değerlendirilir, dermatit reaksiyonu ise D2–D4'te okunur. Bu teknik deneyim gerektirmekte olup şampúnlar, deterjanlar, boyalar, verníkler, soğutma sıvıları gibi iritan ürünlerin şüpheli alerjen içerip içermediğini değerlendirmek amacıyla kullanılır. (4).

Fotoyama Testi: Fotoyama testi ("photopatch test"), özellikle UV ışığına bağlı fotoalerjik kontakt dermatitin araştırılmasında endikedir .Test sırasında aynı alerjenler ikili set halinde sırtın iki farklı alanına uygulanır. 1–2 günlük okluzyon sonrasında setlerden biri 5 J/cm^2 UVA ile ışınlanırken diğeri tamamen karanlıkta muhafaza edilir. Irradyasyon öncesi ve sonrası, en az 2 gün sonrasında ve mümkünse daha geç bir zamanda ek okuma yapılır. Sonucıların yorumlanmasında irradye ve non-irradye alanlar karşılaştırılır: non-irradye alanda negatif, irradye alanda pozitif reaksiyon (+–+++) foto-kontakt alerji; her iki alanda da pozitif reaksiyon ise kontakt alerji olarak değerlendirilir. Mevcut Avrupa Fotoyama Testi bazal serisi ağırlıklı olarak UV filtreleri, NSAİİ'ler ve bazı klasik foto-sensitizanları kapsamaktadır . Bu tekniklerin tümü, yalnızca patch test konusunda yeterli deneyime sahip klinisyenler tarafından uygulanmalıdır. (5).

2.2.9. Yama Testinin Değerlendirilmesi ve ICDRG Kriterleri

Test materyalleri genellikle sırt bölgesine oklüzyon altında uygulanmakta ve yaklaşık 48 saat süreyle deride bırakılmaktadır. Bu sürenin sonunda test materyalleri

çıkarılmakta ve ilk değerlendirme yapılmadan önce, basıya bağlı geçici eritemin kaybolması amacıyla yaklaşık 20–30 dakika beklenmesi önerilmektedir (22).

Yama testinde reaksiyonların değerlendirilmesi zaman içinde değişebildiğinden, tek bir okuma yeterli değildir. İlk okuma genellikle 48. saatte yapılmakta, bunu takiben 72. saat ve 96. saat değerlendirmeleri önerilmektedir. Gecikmiş reaksiyonların saptanabilmesi amacıyla bazı olgularda 7. gün ek değerlendirme yapılması da önerilmektedir. Özellikle bazı alerjenlerin geç reaksiyon oluşturabilmesi nedeniyle geç okumalar tanısal değeri artırmaktadır (38).

Test sonuçlarının değerlendirilmesinde Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu (ICDRG) kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterlere göre reaksiyonlar; negatif (-), şüpheli (+/-), zayıf pozitif (+), güçlü pozitif (++) ve aşırı pozitif (+++) olarak sınıflandırılmaktadır. Şüpheli reaksiyonlar yalnızca hafif eritem ile karakterize iken, pozitif reaksiyonlarda eriteme ek olarak infiltrasyon, papül veya vezikül oluşumu izlenmektedir. Güçlü ve aşırı pozitif reaksiyonlarda vezikül ve bül oluşumu daha belirgindir. Ayrıca irritan reaksiyonlar morfolojik özellikleri ve dağılım paternleri ile alerjik reaksiyonlardan ayırt edilmelidir. Ancak zaman içinde özellikle zayıf reaksiyonların yorumlanmasında belirgin farklılıklar olduğu ve "zayıf pozitif" ile "şüpheli" reaksiyonlar arasındaki eşik değerin net olmadığı gösterilmiştir (32).

Deneyimli okuyucular arasında dahi zayıf alerjik reaksiyon, irritan reaksiyon ve şüpheli reaksiyon ayrımında önemli varyasyonlar bulunduğu bildirilmiştir. Bu durum hem klinik karar verme süreçlerini hem de epidemiyolojik verilerin güvenilirliğini etkileyebilmektedir. Bu nedenle ICDRG sınıflaması güncellenmiş ve yeni (üçüncü) sınıflamada zayıf alerjik reaksiyonun test alanının tamamını kaplayan eritem ve infiltrasyon ile karakterize olması gerektiği vurgulanmıştır (32).

Güncel sınıflamada reaksiyonlar negatif, şüpheli (+?), zayıf alerjik (+), orta şiddette alerjik (++), güçlü alerjik (+++) ve irritan reaksiyon (IR) olarak kategorize edilmektedir. Şüpheli reaksiyon, alerjik reaksiyona benzer morfolojik özellikler taşımasına rağmen minimum kriterleri karşılamayan durum olarak tanımlanmakta ve bu ayrımın hem klinik hem de epidemiyolojik açıdan önemli olduğu belirtilmektedir (32).

Tablo 3. ICDRG Güncel Yama Testi Reaksiyon Sınıflaması

Reaksiyon	Sembol	Klinik Bulgular	Yorum
Negatif	−	Herhangi bir reaksiyon yok	Kontakt alerji yok
Şüpheli	**+?**	Hafif, sınırlı eritem; infiltrasyon yok; minimum kriterleri karşılamayan reaksiyon	Kesin değerlendirme yapılamıyor; gerekirse tekrar test önerilir
Zayıf alerjik	+	Test alanının tamamını kaplayan eritem + infiltrasyon; papül olabilir	Kontakt alerji pozitif; klinik relevans değerlendirilmeli
Orta şiddette alerjik	++	Eritem + infiltrasyon + papül + veziküller	Güçlü kontakt alerji; klinik açıdan anlamlı
Güçlü alerjik	+++	Çoğalan veziküller, bül oluşumu, test alanı dışına yayılan (spreading) reaksiyon	Çok güçlü kontakt alerji; yaygın maruziyet kaynağı araştırılmalı
İrritan reaksiyon	**IR**	Eritem (parlak kırmızı), kabuk, püstül, erozyon; kenar hattında sert sınır; infiltrasyon genellikle minimal	Alerjik reaksiyon değil; konsantrasyon / taşıyıcı gözden geçirilmeli

ICDRG: International Contact Dermatitis Research Group. Kaynak: Johansen JD ve ark (32).

ICDRG sınıflaması tarihsel süreç içinde üç kez gözden geçirilmiştir. 1970 yılındaki birinci sınıflamadan günümüze kadar gelen reform sürecinde en önemli adım, Bruze ve Svedman (2025) tarafından ICDRG adına yayımlanan üçüncü ICDRG sınıflamasıdır. Bu sınıflamada; zayıf alerjik reaksiyon (+) tanımına test alanının tamamını kaplayan eritem ve infiltrasyon koşulu açıkça eklenmiş, reaksiyon boyutu tüm alerjik kategorilerde (+, ++, +++) giriş kriteri olarak belirlenmiştir. Orta şiddette alerjik reaksiyon (++) tanımında "muhtemelen birkaç vezikül" ifadesi eklenmiş; sınırı aşan şiddetli reaksiyonlar için yeni bir kategori olan "Henüz Sınıflandırılamayan Reaksiyon" (Presently Unclassifiable Reaction – PUR) getirilmiştir. PUR, birden fazla test alanını etkileyerek belirli bir alerjene kontakt alerji varlığını derlemeyi olanaksız kılan, lokalize "angry back" olgularını kapsayan bir kategori olarak tanımlanmıştır. Şüpheli reaksiyon (+?) ile negatif reaksiyon arasındaki eşik de analitik kimya standartlarına paralel biçimde, reaksiyonun çevre deriden en az 2 kat fazla bulgu içermesi şeklinde operasyonel olarak tanımlanmıştır. Bu güncellemeler, çok merkezli çalışmalarda okuyucular arası varyasyonu azaltmayı ve epidemiyolojik verilerin tutarlılığını artırmayı hedeflemektedir(3).

Reaksiyonların zaman içindeki seyri, klinik açıdan önemli bilgiler sunmaktadır. "Crescendo" patern olarak adlandırılan tabloda reaksiyon şiddeti okuma zamanları boyunca artış göstermekte; örneğin D2'de ?+ veya + iken D3–4'te ++ veya +++'e ulaşmaktadır. Crescendo patern güvenilir bir alerjik reaksiyon göstergesi olup klinik anlamlılık olasılığını artırmaktadır. Buna karşın "decrescendo" yani azalan patern

genellikle iritan reaksiyona işaret eder.Bununla birlikte, okuma zamanları arasında tek başına crescendo/decrescendo paterni görülmesinin alerjik ve iritan reaksiyon ayrımında kesin tanı kriteri olmadığı, morfolojik bulgular ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. (2).

Geç pozitifleşen reaksiyonlar, bazı alerjenlerin kendine özgü önemli bir özelliğini yansıtmaktadır. Kortikosteroidler, aminoglikozid antibiyotikler (neomisin), altın bileşikleri ve bazı implant materyalleri geç pozitifleşmeyle en sık ilişkilendirilen grup olup bu alerjenler ek okuma yapılmaksızın duyarlanmaların %7–30'unun gözden kaçabileceği bildirilmiştir (6).

Reaksiyon şiddetinin klinik anlamlılıkla ilişkisi de dikkate alınmalıdır. Kuvvetli pozitif (++ veya +++) reaksiyonlar genel olarak daha yüksek klinik anlamlılıkla ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte, şüpheli (+?) reaksiyonların da bazı olgularda klinik açıdan anlamlı olabildiği ve ek araştırmalar gerektirebileceği bildirilmiştir ."Angry back" ya da "excited skin" fenomeni ise yaygın aktif dermatit varlığında non-spesifik pozitif reaksiyonların sayısının artmasıyla tanımlanır; bu nedenle test alanında üç veya daha fazla zayıf pozitif reaksiyonun birlikte bulunması bu fenomeni akıla getirmelidir. (2).

Morfolojik değerlendirme sonrasında reaksiyonların klinik relevansı ayrıca analiz edilmelidir. Klinik relevans; kesin, olası, mümkün, geçmiş veya bilinmeyen olarak sınıflandırılabilmektedir (32). Bazı merkezlerde ise reaksiyonlar irritan, alerjik ancak ilgisiz, şüpheli, geçmişte ilgili veya mevcutta ilgili olarak kodlanmaktadır (48). Bu yaklaşım, pozitif test sonucunun tek başına klinik tanı koydurucu olmadığını ve mutlaka hasta öyküsü ile korele edilmesi gerektiğini göstermektedir.

2.2.10. Klinik Relevans

Yama testinde pozitif bir reaksiyonun saptanması tek başına tanı koydurucu olmayıp, bu reaksiyonun klinik olarak anlamlı olup olmadığının değerlendirilmesi gerekmektedir. Klinik relevans, saptanan alerjen ile hastanın mevcut veya geçmiş dermatiti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini ifade etmektedir. Bu değerlendirme; hastanın maruziyet öyküsü, dermatitin lokalizasyonu, zaman ilişkisi ve alerjenin bilinen duyarlılık profili göz önünde bulundurularak yapılmalıdır (3).

Klinik hikaye ile birlikte, hasta ve dermatolog pozitif reaksiyonun dermatitle ilişkisini birlikte anlamaya çalışırlar. Klinik relevans belirlenirken kişinin o maddeyle temasın önlenmesi mümkünse, bunu takiben lezyonlarda gerileme meydana gelip gelmediğini araştırmak gerekir. Mevcut relevans, alerjenin hastanın mevcut dermatitinden sorumlu olduğunu gösterirken, geçmiş relevans daha önceki maruziyetlerle ilişkili duyarlanmayı ifade etmektedir. Bazı durumlarda ise pozitif reaksiyonun klinik karşılığı saptanamayabilir. Bu nedenle yama testi sonuçlarının doğru yorumlanabilmesi için ayrıntılı anamnez ve klinik değerlendirme büyük önem taşımaktadır (28).

2.3. Yapay Zekâ ve Dermatoloji

Dermatoloji, tanısal sürecin büyük ölçüde görsel değerlendirmeye dayandığı bir tıp dalı olması nedeniyle yapay zekâ (YZ) uygulamaları için en uygun alanlardan biri olarak kabul edilmektedir. Bilgisayar tabanlı görüntü analizi, gözlemciler arası ve gözlemci içi öznel değişkenliği azaltarak parametrelerin objektif olarak değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır (49). Özellikle dermoskopi ve klinik görüntüleme tekniklerinin yaygınlaşması ile birlikte, görüntü tabanlı analizler üzerinden çalışan derin öğrenme algoritmaları dermatolojik hastalıkların tanı ve sınıflandırılmasında önemli bir rol üstlenmiştir. Yapay zekâ sistemlerinin geniş veri setlerinden örüntü tanıyabilme ve karmaşık görsel özellikleri ayırt edebilme kapasitesi, dermatolojide gözlemciye bağlı değişkenliğin azaltılması ve tanısal doğruluğun artırılması açısından önemli avantajlar sunmaktadır. Dermatolojide görsel örüntü tanımanın diğer tıbbi uzmanlık dallarına kıyasla daha belirleyici bir rol oynaması, makine öğrenmesinin bu alandaki erken klinik uygulamalarının temel nedeni olmuştur (50).

2.3.1. Dermatolojide Derin Öğrenmenin Gelişimi

Son yıllarda derin öğrenme tabanlı modeller, özellikle deri lezyonlarının sınıflandırılması, malign-benign ayrımı ve dermoskopik analizlerde yüksek performans göstermiştir. Dermoskopik görüntüler üzerinde eğitilen yapay zekâ modellerinin bazı çalışmalarda deneyimli dermatologlarla benzer hatta daha yüksek doğruluk oranlarına ulaştığı bildirilmiştir. Evrişimli sinir ağı tabanlı sınıflandırıcıların performansı, hem dermoskopik hem de klinik görüntülerde ortalama dermatolog performansının üzerinde seyretmiş; bazı çalışmalarda dermatologların büyük çoğunluğunun algoritma ROC eğrisinin altında kaldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmaların önemli bir kısmı

yalnızca sınıflandırma problemlerine odaklanmış olup, lezyonların otomatik lokalizasyonu ve çoklu lezyon içeren görüntülerin analizi sınırlı düzeyde ele alınmıştır (50).

2.3.2. Yapay Zekânın Dermatolojide Tarihçesi

Yapay zekânın dermatolojide kullanımı, tıbbın diğer alanlarına paralel olarak 20. yüzyılın ikinci yarısında gelişmeye başlamıştır. Yapay zekâ kavramı ilk olarak 1956 yılında John McCarthy tarafından tanımlanmış olup, akıllı makinelerin geliştirilmesini amaçlayan bir bilim dalı olarak ifade edilmiştir. 1950 yılında Alan Turing tarafından ortaya konan Turing testi ise makinelerin insan benzeri davranış sergileyebilme kapasitesini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir (49).

Tıpta yapay zekâ uygulamaları 1950'li yıllarda bilgisayar destekli tanı sistemleri ile başlamış, 1970'li yıllarda cerrahi karar destek sistemleri ile gelişimini sürdürmüştür. Dermatolojide yapay zekâ uygulamaları ise özellikle 1980'li yıllarda malign melanom insidansındaki artış ile birlikte hız kazanmıştır. Bu dönemde geliştirilen bilgisayar destekli görüntü analiz sistemleri, pigmente deri lezyonlarının otomatik sınıflandırılmasına yönelik ilk girişimleri oluşturmuştur. 1987 yılında Cascinelli ve arkadaşları tarafından pigmente lezyonların bilgisayar destekli sınıflandırılması üzerine yapılan çalışma, bu alandaki öncü araştırmalardan biri olmuştur (49). Dermatolojide otomatik tanı geliştirme çabaları 30 yılı aşkın bir geçmişe sahip olmakla birlikte, önceki girişimler yalnızca sınırlı düzeyde doğruluk elde edebilmiştir (50).

Günümüzde ise yapay zekâ uygulamaları yalnızca melanom ile sınırlı kalmayıp, çok sayıda dermatolojik hastalığı kapsayacak şekilde genişlemiştir. Derin öğrenme algoritmalarının gelişmesi ve büyük veri setlerinin erişilebilir hale gelmesi ile birlikte dermatolojide yapay zekâ kullanımı hızla artmıştır (49).

Psoriasis alanında yapay zekâ, hem görüntü analizi hem de tedavi yanıtının öngörülmesi amacıyla kullanılmaktadır. Makine öğrenmesi modelleri, lezyon görüntülerinden hastalık şiddetini sınıflandırabilmekte ve biyolojik ajanlara yanıtı tahmin edebilmektedir. Akne vulgaris değerlendirmesinde geliştirilen görüntü işleme sistemleri, lezyon sayımı ve sınıflandırmasında kullanılmaktadır. Otomatik lezyon tespit sistemlerinin, dermatolog değerlendirmesi ile karşılaştırıldığında papül, püstül ve komedon sayımında %70'in üzerinde doğruluk sağladığı bildirilmiştir (49).

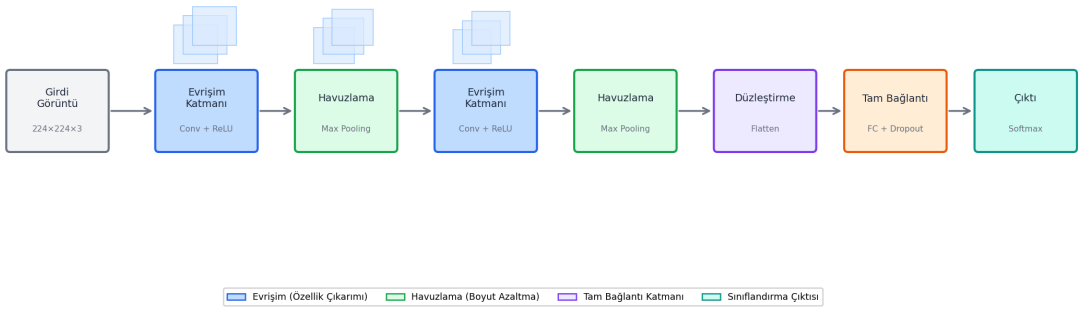
Yama testi değerlendirmesine yönelik çalışmalarda da benzer şekilde derin öğrenme yaklaşımlarının başarılı sonuçlar verdiği gösterilmiştir. CNN tabanlı modeller kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalarda %90,1 ile %99,5 arasında değişen yüksek doğruluk oranları elde edilmiş ve modellerin klinik değerlendirme ile yüksek uyum gösterdiği bildirilmiştir (51). Başka bir çalışmada ise derin öğrenme modeli ile alerjik kontakt dermatit reaksiyonlarının saptanmasında yüksek özgüllük ve kabul edilebilir duyarlılık değerlerine ulaşıldığı rapor edilmiştir. Bu bulgular, yapay zekânın dermatolojide yalnızca teorik değil, aynı zamanda klinik olarak uygulanabilir bir araç haline geldiğini göstermektedir (50).

2.3.3. Görüntü Sınıflandırmasında Kullanılan Derin Öğrenme Mimarileri

Medikal görüntü analizi, hastalıkların tanı ve sınıflandırılmasında kritik bir rol oynamakta olup, son yıllarda derin öğrenme tabanlı yaklaşımlar bu alanda önemli ilerlemeler sağlamıştır. Derin öğrenme modelleri, görüntülerdeki karmaşık ve çok boyutlu örüntüleri otomatik olarak öğrenebilme yetenekleri sayesinde klasik makine öğrenmesi yöntemlerine kıyasla üstün performans göstermektedir. Özellikle sınıflandırma, segmentasyon ve nesne tespiti gibi görevlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Medikal görüntü analizinde temel işlem basamakları; görüntü ön işleme, segmentasyon, özellik çıkarımı ve sınıflandırma aşamalarından oluşmakta olup, derin öğrenme modelleri bu sürecin büyük bir kısmını uçtan uca öğrenebilmektedir (52).

2.3.3.1. Evrişimli Sinir Ağları (CNN)

Şekil 1. Evrişimli Sinir Ağı (CNN) Mimari Yapısı



Evrişimli sinir ağları (CNN), medikal görüntü sınıflandırmasında en yaygın kullanılan derin öğrenme mimarisidir. CNN, görüntüleri piksel düzeyinde analiz ederek anlamlı özellikler çıkarabilen çok katmanlı bir yapıdır. Bu mimariler evrişim katmanları,

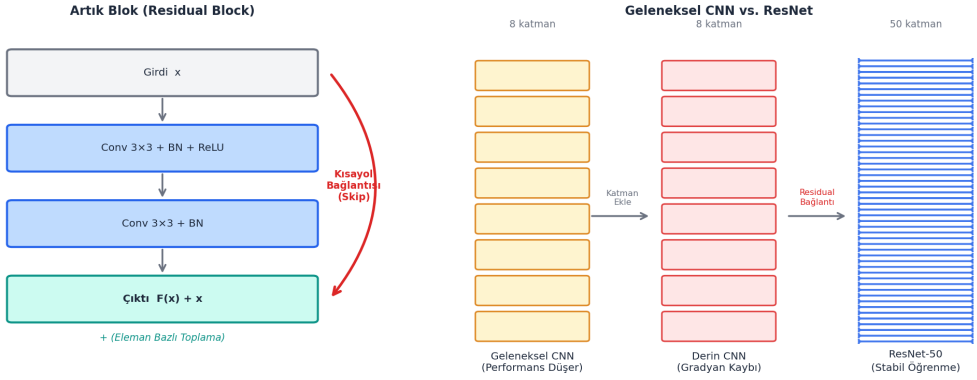
havuzlama katmanları ve tam bağlantılı katmanlardan oluşmakta olup; evrişim ve havuzlama katmanları özellik çıkarımı işlevini yerine getirirken, tam bağlantılı katmanlar bu özellikleri kullanarak nihai sınıflandırma işlemini gerçekleştirmektedir. Evrişim katmanlarında doğrusal olmayan dönüşüm için ReLU aktivasyon fonksiyonu kullanılırken, tam bağlantılı katmanlarda sınıflandırma çıktısı için softmax fonksiyonu tercih edilmektedir (52).

CNN'lerin en önemli avantajı, manuel özellik çıkarımına ihtiyaç duymadan doğrudan ham görüntü verisinden öğrenme yapabilmesidir. Bu sayede medikal görüntülerde gizli kalmış karmaşık örüntüler ortaya çıkarılabilmektedir. Derin öğrenme modellerinin hiyerarşik yapısı sayesinde, ilk katmanlar kenar ve doku gibi temel özellikleri tespit ederken üst katmanlar giderek daha soyut ve karmaşık temsillemelere ulaşır. CNN'lerin dermatolojik görüntülerdeki sınıflandırma performansı, yama testi dahil çeşitli deri reaksiyonlarının tanımlanmasında geniş bir uygulama alanı bulmuştur; bu alanda gerçekleştirilen çalışmalarda CNN tabanlı modeller %90'ın üzerinde doğruluk oranları sergilemiştir (51).

GPU (Grafik işlem birimi: çok sayıda işlemi aynı anda paralel olarak gerçekleştirebilen derin öğrenme ve yapay zekâ uygulamalarında yaygın olarak kullanılan işlem birimi) teknolojisinin 2013 yılı civarında sinir ağı eğitiminde yaygın biçimde kullanılmaya başlanması, derin öğrenmenin pratikte uygulanabilirliğini büyük ölçüde artırmıştır. CNN mimarilerinin görüntü sınıflandırma yarışmalarındaki üstün performansı, bu yöntemlerin medikal görüntüleme alanında benimsenmesinin önünü açmıştır (49).

2.3.3.2. Residual Networks (ResNet)

Şekil 2. ResNet Mimarisi ve Artık Bağlantı (Residual Connection) Prensibi

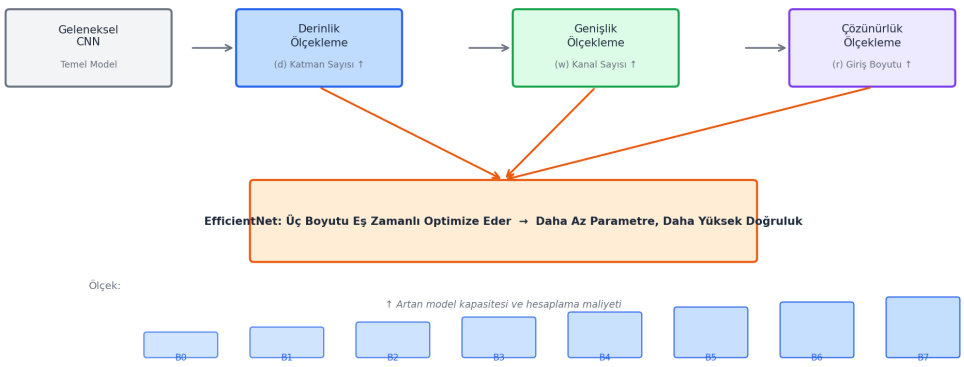


ResNet mimarisi, derin sinir ağlarının eğitiminde karşılaşılan "vanishing gradient" problemini çözmek amacıyla geliştirilmiş bir CNN türevidir. Bu mimarinin temel özelliği, katmanlar arasında artık bağlantılar (residual connections) kullanarak bilginin doğrudan ileri katmanlara aktarılmasını sağlamasıdır. 152 katmana ulaşabilen bu derin yapı, kısayol bağlantıları aracılığıyla gradyan akışını koruyarak çok katmanlı ağların etkin şekilde eğitilmesini mümkün kılmaktadır (52).

Bu yapı sayesinde çok daha derin ağların eğitilmesi mümkün hale gelmiş ve model performansı önemli ölçüde artırılmıştır. Geleneksel CNN mimarilerinde katman sayısı arttıkça performans düşebilirken, ResNet bu sorunu aşarak daha stabil ve yüksek doğruluklu sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır. ResNet mimarisi, dermoskopik melanom görüntülerinin sınıflandırılmasında eğitildiği ve dermatologların büyük çoğunluğunun performansını geride bıraktığı bildirilmiştir (50). ResNet mimarileri, medikal görüntü analizinde özellikle sınıflandırma ve özellik çıkarımı görevlerinde yaygın olarak kullanılmakta olup, transfer öğrenme ile birlikte küçük veri setlerinde dahi etkili sonuçlar verebilmektedir (53).

2.3.3.3. EfficientNet

Şekil 3. EfficientNet Bileşik Ölçekleme (Compound Scaling) Prensibi



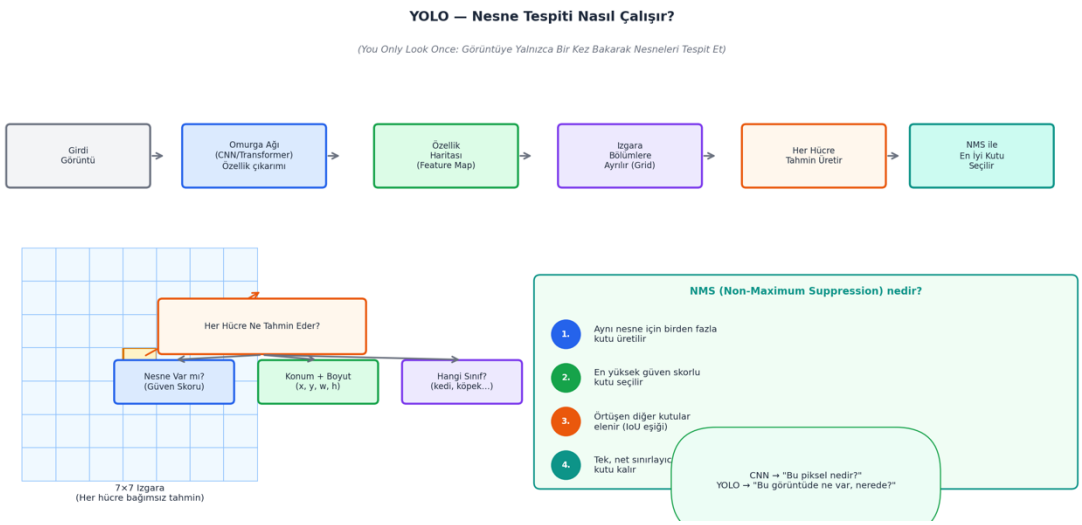
EfficientNet, CNN mimarilerinde model performansını artırmak amacıyla geliştirilen ölçekleme (scaling) tabanlı bir yaklaşımdır. Bu model, ağ derinliği, genişliği ve giriş görüntü çözünürlüğünü dengeli bir şekilde artırarak optimal performans elde etmeyi hedeflemektedir. Geleneksel CNN modellerinde bu parametreler bağımsız olarak artırılırken, EfficientNet bu üç bileşeni birlikte optimize ederek daha az parametre ile daha yüksek doğruluk elde etmektedir. Bu yaklaşım, özellikle medikal görüntü analizinde sınırlı hesaplama kaynakları ile yüksek performans elde edilmesini mümkün kılmakta;

yüksek çözünürlüklü görüntülerde ince detayların yakalanmasında başarılı olmaktadır (53).

2.3.3.4. Vision Transformer (ViT)

Vision Transformer (ViT), görüntü analizinde CNN'lerden farklı olarak Transformer mimarisine dayanan bir yaklaşımdır. Bu modelde görüntüler, küçük parçalara (patch) bölünerek sıralı veri haline getirilmekte ve self-attention mekanizması ile analiz edilmektedir. CNN'ler lokal özelliklere odaklanırken, Vision Transformer tüm görüntüyü bütünsel olarak değerlendirebilmekte ve bu sayede daha kapsamlı bir temsil öğrenimi gerçekleştirmektedir (53).

2.3.4. Güncel Nesne Tespiti Mimarileri (SOTA Yaklaşımlar)



Klasik CNN tabanlı sınıflandırma modellerinin aksine, modern nesne tespiti (object detection) mimarileri görüntü içerisinde birden fazla nesnenin hem lokalizasyonunu hem de sınıflandırmasını eş zamanlı olarak gerçekleştirebilmektedir. Bu alanda en yaygın kullanılan mimarilerden biri YOLO (You Only Look Once) ailesidir. YOLOv8 gibi güncel modeller, anchor-free yaklaşım ve CSPNet tabanlı backbone yapısı sayesinde yüksek hız ve doğruluk sağlamaktadır. YOLOv10 ile birlikte Non-Maximum Suppression (NMS) gereksinimi ortadan kaldırılarak uçtan uca öğrenme mümkün hale gelmiş ve çıkarım süresi önemli ölçüde azaltılmıştır. Daha yeni nesil YOLO mimarilerinde daha az parametre ile daha yüksek doğruluk elde edilmesini sağlayan gelişmiş bottleneck yapıları ve dikkat (attention) mekanizmaları kullanılmaktadır.

Bunun yanı sıra, CNN ve Transformer mimarilerinin birleşiminden oluşan RT-DETR (Real-Time Detection Transformer) modeli, global bağlam bilgisini de dikkate alarak nesne tespitinde yüksek performans göstermektedir. RT-DETR ve geliştirilmiş versiyonları, NMS gerektirmeyen uçtan uca yapıları sayesinde özellikle gerçek zamanlı uygulamalarda avantaj sağlamaktadır. Dermatolojik görüntülerde, özellikle yama testi gibi çoklu küçük lezyonların bulunduğu durumlarda bu modeller, patch alanlarının otomatik olarak tespit edilmesini mümkün kılmaktadır. Böylece manuel işaretleme ihtiyacı ortadan kalkmakta ve analiz süreci hızlanmaktadır (54).

2.3.5. Patch Test Görüntülerinde Derin Öğrenme Yaklaşımları

Yama testi değerlendirmesinde kullanılan derin öğrenme modelleri genellikle çok aşamalı bir pipeline yapısına sahiptir. Literatürde yer alan çalışmalarda, sırt bölgesine uygulanan patch test panellerinin görüntüleri öncelikle bölünerek her bir test alanı ayrı bir örnek olarak işlenmiştir. Benzer şekilde, geniş alan görüntülerden bireysel patch bölgelerinin kırpılarak analiz edilmesi yaklaşımı da kullanılmıştır. Yapay zekâ uygulamalarının yama testine entegrasyonu, tanı süreçlerini standardize etmek, gözlemciler arası değişkenliği azaltmak ve genel tanı doğruluğunu artırmak açısından önemli bir potansiyele sahiptir (51).

Bu çalışmalardan elde edilen bulgular doğrultusunda, patch test görüntülerinin analizinde genel yaklaşım şu aşamalardan oluşmaktadır: (1) görüntü elde edilmesi ve ön işleme, (2) patch alanlarının tespiti veya bölünmesi, (3) her bir patch'in ayrı görüntü olarak işlenmesi, (4) CNN tabanlı model ile sınıflandırma, (5) sonuçların klinik değerlendirme ile karşılaştırılması. Bu yapı, görüntüdeki her bir test alanının bağımsız olarak değerlendirilmesine olanak tanımakta ve modelin daha hassas sonuçlar üretmesini sağlamaktadır.

2.3.5.1. Yama Testi Görüntülerinin Dijital Analizi ve Ön İşleme (Preprocessing)

Yama testi sonuçlarının bilgisayarlı görü (computer vision) yöntemleriyle analiz edilmesi, görüntülerin ham halinden modelin işleyebileceği optimize edilmiş verilere dönüştürülmesini gerektiren çok aşamalı bir süreçtir. Standart görüntüleme protokollerinin yokluğu, görüntü kalitesindeki değişkenlik ve görüntülerin ne zaman ve nasıl elde edildiğine ilişkin tutarsızlıklar, yapay zekâ modellerinde önemli bir hata

kaynağı oluşturmaktadır (51). Literatürde bu süreç, tanısal doğruluğu artırmak ve çevresel değişkenleri minimize etmek adına şu alt başlıklar altında ele alınmaktadır.

Görüntü Standardizasyonu ve Renk Sabitliği (Color Constancy): Dermatolojik görüntülemede ışık kaynağının tipi, açısı ve şiddeti reaksiyonun algılanmasını doğrudan etkileyebilir. Görüntü geliştirme işlemlerinde en kritik adım renk kalibrasyonudur; bu işlem fotoğraflanan lezyonun gerçek renklerinin geri kazanılmasını, ışık düzeltmesini ve kontrast ile kenar iyileştirmesini kapsamaktadır (49). Farklı kliniklerde çekilen görüntülerin aynı renk skalasına dönüştürülmesi için "renk sabitliği" algoritmaları kullanılır. Modellerin hesaplama kapasitesini verimli kullanabilmesi için görüntüler 1064x1064 640×640 veya 224×224 piksel gibi standart boyutlara getirilir.

Yama Alanı Lokalizasyonu (Segmentation & Localization): Yama testi, sırt bölgesinde çok sayıda test odacığını içerdiğinden, tüm sırt görüntüsü üzerinden analiz yapmak "arka plan gürültüsüne" neden olabilir. Geniş alan görüntüleri önce panellere, ardından bireysel test sahalarına bölünür. Modern mimariler, görüntüdeki her bir test odacığını otomatik olarak tespit ederek sınırlayıcı kutular içine alır; bu yaklaşım manuel kırpma ihtiyacını ortadan kaldırarak süreci standardize eder.

2.3.6. Çift Yollu (Dual-Path) Model Yaklaşımı

Son yıllarda geliştirilen modellerde, sınıflandırma performansını artırmak amacıyla çift yollu (dual-path) yaklaşımlar kullanılmaktadır. Bu yaklaşımda iki farklı strateji paralel olarak uygulanmaktadır. İlk yaklaşımda, nesne tespit modeli hem lokalizasyon hem de sınıflandırmayı aynı anda gerçekleştirerek tek aşamalı bir çözüm sunmaktadır. İkinci yaklaşımda ise, tespit edilen bölgeler görüntüden kırpılarak yalnızca sınıflandırmaya odaklanan ayrı bir modele verilmektedir. Bu yöntemde ResNet, EfficientNet ve Vision Transformer gibi mimariler transfer öğrenme ile eğitilmekte olup, modelin yalnızca ilgili lezyon bölgesine odaklanması sağlanmaktadır. Bu sayede arka plan gürültüsü azaltılmakta ve ince doku farklılıklarının daha iyi öğrenilmesi mümkün olmaktadır. Transfer öğrenme, sınırlı veri içeren medikal alanlarda modelin ImageNet gibi büyük veri setlerinde önceden eğitilmiş ağırlıklarla başlatılmasına ve ardından hedef görev için ince ayar yapılmasına dayanmaktadır (52).

2.3.7. Klinik Uygulamalar ve Gelecek Perspektifi

Yapay zekâ tabanlı sistemler, dermatolojide tanısal doğruluğun artırılması, gözlemciye bağlı değişkenliğin azaltılması ve klinik süreçlerin standardize edilmesi açısından önemli bir potansiyele sahiptir. Özellikle yama testi gibi subjektif değerlendirmeye dayalı yöntemlerde, yapay zekâ destekli analizler daha objektif ve tekrarlanabilir sonuçlar sunabilir. Bu teknoloji, ayrıca patch test erişimini genişletme ve farklı klinik ortamlarda daha tutarlı tanı standartları oluşturma potansiyeli taşımaktadır (51).

Bununla birlikte, mevcut çalışmaların önemli bir kısmı sınırlı veri setleri ve kontrollü koşullar altında gerçekleştirilmiştir. Gerçek yaşam verileri ile eğitilmiş, çok merkezli ve geniş ölçekli çalışmaların yapılması, bu sistemlerin klinik pratiğe entegrasyonu açısından kritik önem taşımaktadır. Veri yetersizliği sorununa yönelik çözüm stratejileri arasında GAN tabanlı sentetik veri üretimi, semi-supervised ve self-supervised öğrenme yaklaşımları ile farklı kurumlardan gelen verilerin hasta gizliliği korunarak birleştirilmesini mümkün kılan federated learning yöntemi sayılabilir (53). Yapay zekâ uygulamalarının klinik pratiğe entegrasyonunda model kararlarının açıklanabilirliği, etik sorumluluk ve regülasyon çerçeveleri de üzerinde durulması gereken kritik başlıklar arasında yer almaktadır (50).

Sonuç olarak, CNN tabanlı derin öğrenme modelleri ve güncel SOTA nesne tespiti mimarileri, dermatolojik görüntü analizinde güçlü araçlar sunmakta olup, gelecekte klinik karar destek sistemlerinin ayrılmaz bir parçası haline gelmesi beklenmektedir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma Tasarımı ve Etik Onay

Bu çalışma, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Dermatoloji Kliniği'nde 01.01.2024–01.04.2026 tarihleri arasında yürütülen retrospektif bir tanısal doğruluk çalışmasıdır. Araştırma protokolü, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Bilimsel Araştırmalar 2 No'lu Etik Kurulu tarafından 03.09.2025 tarihinde incelenmiş ve 2025-329 protokol numarası ile onaylanmıştır. Çalışma, Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. Hasta Popülasyonu ve Dahil Edilme/Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Dermatoloji Kliniği'nde 01.01.2024–01.04.2026 tarihleri arasında rutin klinik değerlendirme kapsamında Avrupa Standart Yama Testi Serisi uygulanmış ve görüntü kalitesi analiz için yeterli bulunan 200 hasta dahil edilmiştir. Yama testinde 10 adet küçük odacıktan (chamber) oluşan ve patch olarak adlandırılan uygulama birimleri kullanılmıştır. Hastalar arşiv kayıtlarından geriye dönük olarak taranıp yama testi uygulama, okuma ve görüntüleme prosedürlerinin tamamlayan olgular çalışmaya alındı.

Dahil edilme kriterleri: (1) 18 yaş ve üzeri olmak, (2). Avrupa Standart Yama Testi Serisi (30 alerjen) uygulanmış olmak, (3) test bölgesinin tamamını kapsayan ve analiz için uygun kalitede en az bir zaman noktasına ait görüntünün mevcut olması.

Dışlanma kriterleri: (1) uygulama bölgesinde aktif dermatit veya deri lezyonu bulunması, (2) görüntü kalitesinin analiz için yetersiz olması (aşırı hareket bulanıklığı, yetersiz aydınlatma veya bölgesel örtünme), (3) klinik kayıtların eksik ya da ulaşılamaz olması.

3.3. Yama Testi Uygulaması ve Standart Alerjen Serisi

Tüm olgularda Avrupa Kontakt Dermatit Derneği (ESCD) önerileri doğrultusunda 30 alerjenden oluşan Avrupa Standart Yama Testi Serisi kullanılmıştır. Alerjenler petrolatum veya sulu taşıyıcı içinde standartize konsantrasyonlarda Finn Chambers® yama sistemleri aracılığıyla üst sırt bölgesine oklüzif bantlarla (Scanpor®) uygulanmıştır. Uygulama bölgesi olarak skleroderma, nedbe dokusu veya aktif lezyondan uzak üst sırt tercih edilmiştir.

Test materyalleri 48 saat boyunca deride bırakılmış; bantlar çıkarıldıktan 20–30 dakika sonra basınç eriteminin gerilemesi beklenerek ilk okuma (D2) yapılmıştır. İkinci okuma 72. saatte (D3), üçüncü okuma ise 96. saatte (D4) gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlar Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu (ICDRG) güncel sınıflamasına göre; negatif (-), şüpheli (?+), zayıf pozitif (+), orta şiddette pozitif (++), güçlü pozitif (+++) ve irritan reaksiyon (IR) olarak değerlendirilmiştir.

3.4. Görüntü Edinme Protokolü

Yama testi görüntüleri, rutin klinik takip sırasında iPhone 13 Pro ve iPhone 14 Pro (Apple Inc.) akıllı telefon kameraları kullanılarak standart poliklinik ışıklandırması altında kaydedilmiştir. Her iki cihaz da 12 megapiksel ana kamera ve f/1.5 diyafram açısına sahip olup görüntüler yaklaşık 1920×1080 piksel çözünürlüğünde JPEG formatında elde edilmiştir. Görüntüler, 48., 72. ve 96. saat okuma zamanlarında olmak üzere üç farklı noktada elde edilmiştir. Çekim mesafesi yaklaşık 20–30 cm olarak sabitlenmiş; ortam aydınlatması standart hastane floresan ışık koşullarında (yaklaşık 4000–5000 K renk sıcaklığı) gerçekleştirilmiştir. Görüntüleme işlemi, klinik eğitim almış tek bir personel tarafından yürütülerek gözlemciler arası değişkenlik en aza indirilmiştir. Akıllı telefon kullanımı, modelin günlük klinik pratikte uygulanabilirliğini ve teledermatoloji potansiyelini değerlendirmek amacıyla tercih edilmiştir.

Görüntüleme sırasında kameranın test bölgesine dik açıyla yerleştirilmesi, tüm panel alanının kareye sığması ve yeterli odaklanmanın sağlanması için standart bir protokol uygulanmıştır. Görüntüler, orijinal çözünürlükleriyle arşivlenmiş olup ön işleme aşamasına kadar herhangi bir dijital düzeltme yapılmamıştır.

3.5. Uzman Dermatolog Değerlendirmeleri ve Karar Destek Sistemi

Geliştirilen yapay zeka modeli, klinik pratikte dermatologların karar verme süreçlerini desteklemeye yönelik bir karar destek sistemi olarak tasarlanmıştır. Modelin tanısal performansının değerlendirilmesinde karşılaştırma grubu olarak en az 3 yıl klinik deneyime sahip üç bağımsız dermatolog (Dermatolog 1, Dermatolog 2, Dermatolog 3) görev almıştır. Dermatologlara hastaların klinik öyküleri, demografik bilgileri veya fizik muayene bulguları aktarılmamış; değerlendirmeler yalnızca standart protokole göre elde edilen yama testi görüntüleri üzerinden gerçekleştirilmiştir. Bu yaklaşım, yapay zeka modelinin fotoğraf bazlı tanısal performansının, aynı koşullar altında çalışan insan uzmanların performansıyla doğrudan ve adil biçimde karşılaştırılmasını sağlamaktadır.

Her üç dermatolog da değerlendirmelerini birbirinden ve yapay zeka sonuçlarından habersiz olarak bağımsız biçimde gerçekleştirmiş; her bir patch için ICDRG sınıflamasına göre reaksiyon skoru kaydetmiştir. Üç dermatologun değerlendirmelerinin çoğunluk oylamasıyla elde edilen konsensüs sonucu, yapay zeka modelinin performans analizinde referans (altın standart) olarak kabul edilmiştir.

3.6. Görüntü Ön İşleme, Etiketleme ve Veri Artırma

Görüntü toplama protokolü, standartlaştırılmış koşullara — kontrollü aydınlatma, sabit mesafe ve dik çekim açısı — dayalı olarak mobil uygulama aracılığıyla 48., 72. ve mevcut olgularda 96. saatlerde uygulandı. Her hasta için mevcut zaman noktalarında elde edilen görüntüler, reaksiyon morfolojisinin zaman içindeki değişimini modele yansıtma açısından önemli bir metodolojik avantaj sağladı.

Etiketleme aşamasında, sırt fotoğraflarındaki bireysel patch alanları Roboflow platformu üzerinde klinik kayıtlardaki uzman dermatolog muayene sonuçları referans alınarak sınırlayıcı kutularla (bounding box) işaretlendi. Referans etiketleme, yama testi yorumlanması konusunda deneyimli bir uzman dermatolog tarafından ICDRG kriterlerine göre 4 kategorili ölçek üzerinden gerçekleştirildi: negatif (−), zayıf pozitif (+), güçlü pozitif (++) ve aşırı pozitif (+++). Metodolojik gerekçelerle şüpheli (?+) kategorisi kapsam dışında tutuldu. İrritan reaksiyonlar ise veri etiketleme sürecinde "Boya" sınıfı altında ayrı bir kategori olarak değerlendirildi.

Görüntü ön işleme hattı; CLAHE (Contrast Limited Adaptive Histogram Equalization) ile kontrast iyileştirme, renk normalizasyonu ve gürültü giderme adımlarından oluştu. CLAHE uygulamasında clipLimit=2,0 ve tileGridSize=8×8 parametre değerleri kullanıldı. Farklı kamera ve ışıklandırma koşullarından kaynaklanan renk varyasyonlarını gidermek amacıyla Reinhard renk transferi algoritmasına dayalı renk sabitliği (color constancy) yöntemi uygulandı. Tüm görüntüler model girişine uygun biçimde 1024×1024 piksel boyutuna yeniden ölçeklendirildi.

Veri artırma stratejisi yalnızca uzamsal (spatial) dönüşümlerle sınırlı tutuldu: yatay ve dikey yansıma, ±15° rotasyon (bilinear interpolasyon ile), ölçekleme ile parlaklık ve kontrast varyasyonu uygulandı. Bu yaklaşım, dermatolojik görüntülerin klinik özelliklerini bozmadan veri setinin çeşitliliğini artırmayı hedefledi.

3.7. Yapay Zeka Modelinin Geliştirilmesi: İki Aşamalı Pipeline

Yapay zeka modelinin tasarımı Marmara Üniversitesi Teknoloji Fakültesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü Dr. Öğr. Üyesi Abdulsamet Aktaş tarafından yapıldı.Yama testi görüntülerinin otomatik değerlendirilmesi için iki aşamalı bir derin öğrenme pipeline'ı tasarlandı. Birinci aşamada sırt bölgesindeki bireysel patch'lerin otomatik lokalizasyonu gerçekleştirildi; ikinci aşamada ise tespit edilen her bir patch'in ICDRG kriterlerine göre sınıflandırılması için çift yollu bir strateji uygulandı.

3.7.1. Aşama 1: Patch Tespiti ve Model Karşılaştırması

Birinci aşamada, tüm sırt görüntüsü içindeki bireysel patch'lerin otomatik olarak lokalize edilmesi için güncel SOTA (State-of-the-Art) nesne tespiti mimarileri karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Bu aşamanın temel hedefi, manuel kırpma ve işaretleme ihtiyacını ortadan kaldırarak her patch'i bağımsız bir analiz birimi olarak sınırlayıcı kutu (bounding box) içinde tanımlayan en iyi performanslı modeli belirlemekti.

Bu kapsamda birbiriyle karşılaştırılan modeller ve mimarik özellikleri şu şekilde tanımlandı. YOLOv8, anchor-free tespit yaklaşımı ve geliştirilmiş CSPNet omurga yapısı ile nesne tespiti görevlerinde geniş çapta benimsenen güçlü bir referans model olarak kullanıldı. YOLOv10, NMS-free (Non-Maximum Suppression gerektirmeyen) eğitim stratejisi ve çift atama öğrenimi (dual assignment learning) ile çıkarım gecikmesini anlamlı ölçüde azaltan bir mimari sundu (55). YOLO11, YOLOv8'e kıyasla %22 daha az parametre kullanarak daha yüksek mAP değeri elde eden; C3k2 bottleneck ve C2PSA uzamsal dikkat (spatial attention) modülleri içeren güncel bir Ultralytics mimarisiydi (55). YOLO26, NMS-free ve DFL-free (Distribution Focal Loss gerektirmeyen) uçtan uca tasarımıyla CPU çıkarım hızını önemli ölçüde artıran en güncel Ultralytics modelini temsil etti. RT-DETR (Real-Time Detection Transformer), CNN tabanlı özellik çıkarımını Transformer'ın global bağlam modelleme gücüyle birleştiren, NMS gerektirmeyen uçtan uca gerçek zamanlı bir tespit modeli olarak CVPR 2024'te tanıtıldı (56). RT-DETRv2 ise esnek çok ölçekli özellik çıkarımı ve geliştirilmiş eğitim stratejileriyle RT-DETR mimarisini daha da ileri taşıyan versiyon olarak değerlendirmeye alındı (57).

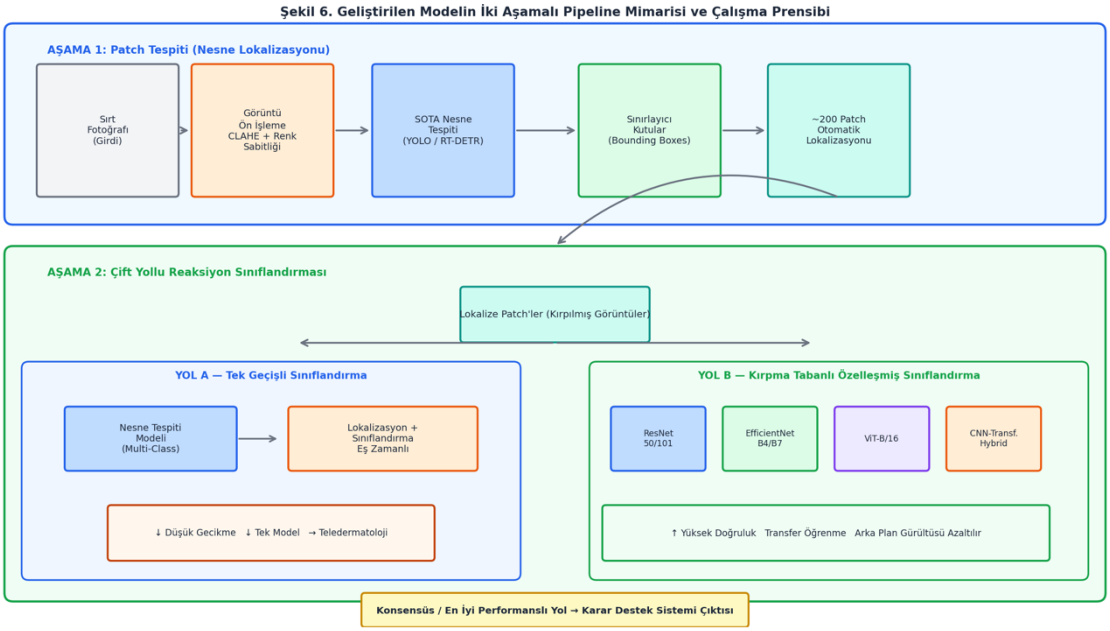
Tüm modeller aynı eğitim/doğrulama/test veri bölümü üzerinde NVIDIA 5090 GPU (32 GB VRAM) üzerinde eğitildi. Eğitim 100 epoch boyunca yürütüldü; batch boyutu 16, başlangıç öğrenme hızı 1×10^{-2} olarak belirlendi ve cosine annealing öğrenme hızı zamanlayıcısı kullanıldı. Modeller mAP@0.5, mAP@0.5:0.95, F1-skoru ile çıkarım hızı (ms/görüntü) metrikleri üzerinden karşılaştırmalı olarak analiz edildi. Model mimarileri arasındaki performans farklılıklarının istatistiksel anlamlılığı Friedman testi ve post-hoc Wilcoxon işaretli sıra testi ile değerlendirildi. Parametre sayısı, FLOPs ve model boyutu gibi hesaplama verimliliği metrikleri de raporlandı. En yüksek

mAP@0.5:0.95 ve F1 skoru kombinasyonuna sahip model Aşama 2'ye entegre edilecek lokalizasyon modeli olarak seçildi; ardından GridSearch ve Bayesian hiperparametre optimizasyonu ile ince ayara tabi tutuldu. Öğrenme hızı, batch boyutu, çapa kutusu boyutları ve veri artırma parametreleri bu süreçte sistematik biçimde tarandı. Tespit modülünün performansı, IoU tabanlı örtüşme başarısı ve F1-skoru başta olmak üzere çoklu metrikler üzerinden değerlendirildi. İkinci aşamaya geçişte, sabit bir zorunlu eşik yerine, precision-recall dengesi, mAP@0.5 ve mAP@0.5:0.95 sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi esas alındı.

3.7.2. Aşama 2: Çift Yollu Reaksiyon Sınıflandırma Stratejisi

İkinci aşamada, Aşama 1 modeli tarafından lokalize edilen patch'lerin ICDRG kriterlerine göre derecelendirilmesi amacıyla iki tamamlayıcı yaklaşım paralel olarak uygulandı ve sonuçlar karşılaştırmalı biçimde değerlendirildi.

Şekil 6. Geliştirilen Modelin İki Aşamalı Pipeline Mimarisi ve Çalışma Prensibi



3.7.2.1. Yol A — Tespit Modelinden Doğrudan Sınıflandırma

Yol A'da nesne tespit modeli, patch alanlarını lokalize ederken aynı zamanda her alana reaksiyon derecesini (−, +, ++, +++) doğrudan atayacak şekilde çok sınıflı (multi-class) nesne tespiti görevi için eğitildi. Bu tek geçişli (single-pass) yaklaşım lokalizasyon ve derecelendirme işlemlerini tek bir ağ mimarisi altında birleştirerek hesaplama yükünü azalttı; özellikle mobil uygulama entegrasyonu ile teledermatoloji senaryolarında düşük gecikme süresi (low latency) avantajı sağladı. Aşama 1'de en yüksek performansı

sergileyen mimari, çok sınıflı etiketlerle yeniden eğitilerek Yol A modeli olarak kullanıldı.

3.7.2.2. Yol B — Kırpma Tabanlı Özelleştirilmiş Sınıflandırma

Yol B'de, Aşama 1 tespit modelinden elde edilen sınırlayıcı kutular kullanılarak bireysel patch alanları orijinal görüntüden piksel düzeyinde kırpıldı; bu kırpılmış görüntüler yalnızca sınıflandırmaya odaklanan ayrı bir derin öğrenme modeline aktarıldı. Bu yaklaşım, sınıflandırma modelinin tüm hesaplama kapasitesini arka plan gürültüsünden arındırılmış patch bölgesine yoğunlaştırmasını sağladı; böylece ince doku değişiklikleri, eritem ve infiltrasyonun daha hassas biçimde modellenmesi mümkün oldu.

Bu aşamada dört farklı mimari ailesi transfer öğrenme stratejisiyle karşılaştırmalı olarak eğitildi. ResNet-50 ve ResNet-101, artık bağlantılar (residual connections) aracılığıyla derin ağların eğitimindeki gradyan kaybı sorununu aşan ve medikal görüntü analizinde yaygın biçimde kullanılan referans mimariler olarak değerlendirmeye alındı (58). EfficientNet-B4 ve EfficientNet-B7, ağ derinliği, genişliği ve giriş çözünürlüğünü bileşik ölçekleme yöntemiyle dengeli biçimde artırarak daha az parametre ile yüksek doğruluk elde eden mimariler olarak incelendi (59). Vision Transformer (ViT-B/16), görüntüleri sabit boyutlu parçalara bölerek self-attention mekanizması aracılığıyla global bağlam bilgisini modelleyen alternatif mimari olarak yer aldı (60). Hibrit CNN-Transformer mimarileri ise CNN'lerin lokal özellik çıkarım gücünü Transformer'ın uzun menzilli bağımlılıkları modelleme kapasitesiyle birleştiren güncel SOTA yaklaşımları temsil etti. Her dört mimaride de ImageNet üzerinde ön eğitim görmüş ağırlıklar başlangıç noktası olarak kullanıldı. Fine-tuning aşamasında backbone ağırlıkları ilk 10 epoch boyunca dondurularak yalnızca sınıflandırma başlığı eğitildi; ardından tüm ağ uçtan uca AdamW optimizer (backbone için öğrenme hızı 1×10^{-5}, sınıflandırma başlığı için 1×10^{-4}) ile ince ayara tabi tutuldu. Sınıf dengesizliğini telafi etmek amacıyla sınıf frekanslarının tersine orantılı ağırlıklandırılmış çapraz entropi (weighted cross-entropy) kayıp fonksiyonu kullanıldı. Veri seti hasta düzeyinde eğitim (%70), doğrulama (%10) ve test (%20) olmak üzere üç alt kümeye ayrıldı. Erken durdurma, dropout regularizasyonu ve öğrenme hızı zamanlayıcısı overfitting'i önlemek amacıyla kullanıldı.

3.7.2.3. Yol A ve Yol B Sonuçlarının Karşılaştırılması

Her iki yoldan elde edilen sonuçlar doğruluk (accuracy), makro ve ağırlıklı F1-skoru, Cohen's Kappa katsayısı ile sınıf bazlı duyarlılık/özgüllük metrikleri üzerinden istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Sınıflar arası dengesizlik nedeniyle makro F1-skoru birincil karşılaştırma metriği olarak raporlandı. Doğruluk, hesaplama hızı ve pratik uygulanabilirlik açısından en iyi dengeyi sağlayan yaklaşım nihai karar destek sistemi pipeline'ı olarak seçildi.

3.8. Modelin Doğruluğunun Kıyaslanması

Karar destek sisteminin tanısal doğruluğu, 200 hastadan elde edilen patch değerlendirmeleri üzerinden karşılaştırmalı olarak analiz edildi. Her bir patch için yapay zeka tahmini ile üç dermatoloğun bağımsız görüntü bazlı değerlendirmeleri ICDRG sınıflamasına uygun kategorik değerler olarak veri tabanına kaydedildi.

Primer karşılaştırma, yapay zeka tahminleri ile üç dermatoloğun konsensüs değerlendirmesi (altın standart) arasında gerçekleştirildi. Sekonder analizlerde her bir dermatoloğun altın standarda bireysel uyumu ve dermatologlar arası uyum incelendi. Klinik açıdan kritik olan pozitif/negatif ayrımı ayrı bir ikili sınıflandırma analizi olarak değerlendirildi ve reaksiyon şiddetine göre alt grup analizleri de gerçekleştirildi. Yapay zeka ile her bir dermatolog arasındaki ikili karşılaştırmalarda McNemar testi kullanıldı; çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Modelin karar verme sürecinin yorumlanabilirliğini artırmak amacıyla test seti görüntülerinde Grad-CAM (Gradient-weighted Class Activation Mapping) görselleştirmeleri üretildi. Bu analizler, modelin aktivasyon odaklarının klinik olarak anlamlı bölgelerle — eritem, papül ve infiltrasyon alanları — örtüşüp örtüşmediğini değerlendirmek için kullanıldı ve sonuçlar uzman dermatolog görüşüyle karşılaştırıldı.

3.9. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Python (v3.10) kullanılarak gerçekleştirildi. Yapay zeka modeli ile dermatolog değerlendirmeleri arasındaki uyumun ölçülmesinde Cohen's Kappa katsayısı (κ) kullanıldı; kappa değerleri $\leq$0,20 zayıf, 0,21–0,40 hafif, 0,41–0,60 orta, 0,61–0,80 iyi ve $\geq$0,81 çok iyi uyum olarak yorumlandı. Nesne tespit modellerinin karşılaştırmalı analizinde Friedman testi ve post-hoc Wilcoxon işaretli sıra testi

kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulandı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. Deneysel Sonuçlar

Bu çalışmada geliştirilen yapay zekâ yaklaşımı üç farklı deneysel senaryo altında değerlendirilmiştir.

Senaryo 1'de patch alanlarının lokalizasyonu ve reaksiyon sınıflandırması tek aşamalı bir yapı içerisinde aynı YOLO modeli tarafından birlikte gerçekleştirilmiştir; model beş sınıf (0, 1, 2, 3, Boya) üzerinden eş zamanlı tespit ve derecelendirme yapmaktadır.

Senaryo 2'de iki aşamalı bir yaklaşım izlenmiş; ilk aşamada patch alanlarının lokalizasyonu için tek sınıflı bir nesne tespiti modeli kullanılmış, tespit edilen patch'ler kırpılarak ikinci aşamada ayrı CNN sınıflandırma modellerine aktarılmıştır. Bu senaryoda sınıf dengesizliğini gidermek amacıyla eğitim setindeki baskın 0 sınıfı 6.446 örnekten 1.500 örneğe indirilerek dengelenmiştir.

Senaryo 3'te ise sınıf yapısı iki aşama için ayrı biçimde yeniden düzenlenmiştir: YOLO tespit modeli 0, 1 ve Boya olmak üzere üç sınıf üzerinden eğitilmiş; yalnızca "1" (pozitif) olarak tespit edilen alanlar kırpılarak CNN sınıflandırma modeline aktarılmıştır. CNN modeli ise bu kırpılmış görüntüler üzerinde 1, 2, 3 ve Boya sınıfları arasında ince taneli derecelendirme gerçekleştirmektedir.

Böylece hem tek aşamalı hem de iki aşamalı yapılar, farklı sınıf tanımları ve pipeline stratejileri altında karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

4.1. Veri Seti ve Eğitim Konfigürasyonu

Tüm deneysel değerlendirmeler, 3.6. bölümünde tanımlanan veri seti üzerinde gerçekleştirildi. Veri seti hasta düzeyinde bölünerek eğitim (848 görüntü), doğrulama (105 görüntü) ve test (107 görüntü) alt kümelerine ayrıldı. İki aşamalı yapının kullanıldığı Senaryo 2 ve Senaryo 3'te, patch tespiti sonrasında elde edilen kırpılmış görüntüler ayrıca sınıflandırma aşamasında kullanıldı. Ancak bu kırpılmış veri setlerinin etiket yapısı senaryolara göre farklılık göstermektedir. Senaryo 2'de sınıflandırma modeli 0, 1, 2, 3 ve Boya olmak üzere beş sınıf üzerinden eğitildi. Bu amaçla oluşturulan crop veri seti eğitim (2.350 görüntü), doğrulama (902 görüntü) ve test (914 görüntü) alt kümelerine ayrıldı.

Eğitim alt kümesindeki sınıf dağılımı şu şekildeydi: Sınıf 0 (negatif): 1.500, Sınıf 1 (+): 423, Sınıf 2 (++): 111, Sınıf 3 (+++): 9 ve Boya (irritan reaksiyon): 307 görüntü. Senaryo 3'te ise ilk aşamadaki YOLO modeli 0, 1 ve Boya sınıfları üzerinden eğitildi; yalnızca 1 olarak tespit edilen bölgeler ikinci aşamadaki sınıflandırma modeline aktarıldı. Bu nedenle Senaryo 3 sınıflandırma veri seti 1, 2, 3 ve Boya sınıflarından oluşan ayrı bir etiketleme yapısına sahiptir. Bu yapı, her iki senaryoda kırpılmış görüntüler kullanılsa da sınıflandırma aşamasında farklı karar mekanizmalarının uygulandığını göstermektedir.

Tüm modeller NVIDIA GeForce RTX 5090 GPU (32 GB VRAM) üzerinde eğitildi. Eğitim parametreleri tüm senaryolarda standart tutuldu: giriş görüntü boyutu 1024×1024 piksel, eğitim süresi 100 epoch, batch boyutu 16 olarak belirlendi.

Sınıflandırma performansının değerlendirilmesinde accuracy metriğine ek olarak precision, recall ve F1-skor değerleri makro ortalama (macro average) olarak raporlandı. Bu tercih, sınıflar arası dengesizlik nedeniyle az temsil edilen sınıfların performansını daha dengeli biçimde yansıtmak amacıyla yapıldı.

4.2. Senaryo 1: Tek Geçişli Tespit ve Sınıflandırma (Yol A)

Senaryo 1'de, Yöntem bölümünde (3.7.2.1) tanımlanan Yol A stratejisi doğrultusunda nesne tespit modelleri çok sınıflı (multi-class) görev için eğitildi. Bu yaklaşımda tek bir model, patch alanlarının hem lokalizasyonunu hem de ICDRG derecelendirmesini eş zamanlı olarak gerçekleştirmektedir. Toplamda 13 farklı model mimarisi aynı eğitim/doğrulama/test bölümü üzerinde karşılaştırmalı olarak değerlendirildi; sonuçlar Tablo 7'de sunulmaktadır.

Tablo4 1. Senaryo 1 — Tek geçişli tespit ve sınıflandırma model karşılaştırması (test seti sonuçları).

Model	**Precision**	**Recall**	**F1-Skor**	**mAP@0.5**	**mAP@0.5:0.95**
YOLOv8n	0,8185	0,8122	0,8153	0,8604	0,6734
YOLOv8s	0,6338	0,9242	0,7519	0,8394	0,6491
YOLOv8m	0,5239	0,806	0,635	0,7864	0,6121
YOLOv10n	0,8188	0,856	0,837	0,8832	0,7026
YOLOv10m	0,8296	0,8474	0,8384	0,8519	0,681
YOLOv10s	0,7443	0,8618	0,7987	0,8496	0,6788
YOLOv11n	0,6448	0,7673	0,7031	0,7657	0,5992

YOLOv11s	0,4731	0,8576	0,6098	0,7551	0,585
YOLOv11m	0,6376	0,8223	0,7183	0,7665	0,6082
YOLOv26n	0,867	0,7232	0,7886	0,7891	0,6201
YOLOv26s	0,6815	0,8034	0,7375	0,8174	0,6285
YOLOv26m	0,6944	0,766	0,7284	0,8009	0,6568
RT-DETR-L	0,8445	0,627	0,7197	0,5781	0,4383

YOLOv10n, 0,8832 mAP@0.5 ve 0,7026 mAP@0.5:0.95 değerleriyle en yüksek genel performansı sergiledi. F1-skor bazında YOLOv10m (0,8384) birinci, YOLOv10n (0,8370) ikinci sırada yer aldı; her iki model arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. En yüksek recall değeri YOLOv8s tarafından elde edilirken (0,9242), bu modelin precision değeri (0,6338) belirgin biçimde düşük kaldı ve precision-recall dengesi açısından klinik uygulanabilirliği sınırlı değerlendirildi. En yüksek precision değeri YOLOv26n'ye aitti (0,8670); ancak bu modelin recall değeri (0,7232) diğer adaylara kıyasla düşüktü. RT-DETR-L mimarisi transformer tabanlı yaklaşımlar arasında değerlendirilmiş olup mAP@0.5 (0,5781) ve mAP@0.5:0.95 (0,4383) metriklerinde YOLO ailesi modellerinin gerisinde kaldı.

Bu sonuçlar doğrultusunda, precision-recall dengesi, mAP@0.5 ve mAP@0.5:0.95 metriklerinin birlikte değerlendirilmesiyle YOLOv10n Senaryo 1 için en uygun model olarak seçildi.

4.3. Senaryo 2: İki Aşamalı Pipeline — Patch Tespiti ve Derin Öğrenme Tabanlı Sınıflandırma modelleri (Yol B)

Senaryo 2'de, Yöntem bölümünde (3.7.2.2) tanımlanan Yol B stratejisi uygulandı. Birinci aşamada YOLO tabanlı bir model patch alanlarını lokalize etmekte, ikinci aşamada ise kırpılmış patch görüntüleri ayrı bir sınıflandırma modeline aktarılarak ICDRG derecelendirmesi gerçekleştirilmektedir.

4.3.1. Patch Tespit Modeli Sonuçları

Birinci aşamada patch lokalizasyonu için iki model değerlendirildi; sonuçlar Tablo 5'de sunulmaktadır.

Tablo 5. Senaryo 2 — Patch tespit modeli karşılaştırması (test seti sonuçları).

Model	**Precision**	**Recall**	**mAP@0.5**	**mAP@0.5:0.95**

YOLOv8s	0,9911	0,9923	0,9936	0,7851
YOLOv11s	0,9908	0,9956	0,9939	0,7825

Her iki model de patch tespitinde 0,99 üzerinde mAP@0.5 değerine ulaştı. YOLOv11s, recall (0,9956) ve mAP@0.5 (0,9939) metriklerinde marjinal olarak daha yüksek değerler elde ederken, YOLOv8s mAP@0.5:0.95 metriğinde (0,7851) minimal fark gösterdi. İki model arasındaki performans farkının ihmal edilebilir düzeyde olması nedeniyle, hesaplama verimliliği göz önüne alınarak YOLOv11s patch tespit modeli olarak tercih edildi.

4.3.2. Sınıflandırma Modeli Sonuçları

İkinci aşamada, patch tespit modelinden elde edilen kırpılmış görüntüler üzerinde dokuz farklı sınıflandırma mimarisi transfer öğrenme stratejisiyle eğitildi. Sonuçlar Tablo 6'da sunulmaktadır.

Tablo 6.Senaryo 2 — Sınıflandırma modeli karşılaştırması (test seti sonuçları).

Model	**Precision**	**Recall**	**F1-Skor**
EfficientNet-B0	0,844	0,833	0,831
Swin-T	0,859	0,740	0,775
ResNet-18	0,750	0,677	0,706
ResNet-50	0,644	0,650	0,646
ConvNeXt-Tiny	0,606	0,668	0,634
ResNet-101	0,612	0,650	0,628
EfficientNet-B7	0,545	0,693	0,604
EfficientNet-B4	0,596	0,604	0,598
ViT-B/16	0,599	0,638	0,594

Not: Precision, Recall ve F1-Skor değerleri makro ortalama (macro average) olarak raporlanmıştır.

EfficientNet-B0, 0,831 F1-skor, 0,844 precision ve 0,833 recall değerleriyle tüm metriklerde en yüksek değerleri elde etti. Swin-T modeli en yüksek precision değerine (0,859) ulaşmış olsa da recall (0,740) ve F1-skor (0,775) metriklerinde EfficientNet-B0'ın gerisinde kaldı. Daha derin mimariler olan EfficientNet-B4 (F1: 0,598) ve EfficientNet-B7 (F1: 0,604) daha düşük performans gösterdi; bu durum sınırlı eğitim verisi hacminde büyük modellerin aşırı uyum (overfitting) eğilimiyle ilişkilendirilebilir. Transformer tabanlı ViT-B/16 modeli (F1: 0,594) en düşük F1-skora sahip model olarak kaydedildi.

Bu sonuçlara dayanarak, Senaryo 2 pipeline'ı için YOLOv11s (patch tespiti) ve EfficientNet-B0 (sınıflandırma) kombinasyonu seçildi.

4.4. Senaryo 3: İki Aşamalı Pipeline — İç Bölge Tespiti ve Sınıflandırma

Senaryo 3'te, Senaryo 2'ye benzer bir iki aşamalı mimari uygulanmakla birlikte, birinci aşamada patch düzeyinde değil iç bölge (inner region) düzeyinde tespit gerçekleştirildi. Bu yaklaşımda YOLO modeli, her patch içindeki bireysel reaksiyon alanlarını doğrudan lokalize etmekte ve ardından kırpılmış iç bölge görüntüleri sınıflandırma modeline aktarılmaktadır.

4.4.1. İç Bölge Tespit Modeli Sonuçları

İç bölge tespiti için dokuz farklı YOLO mimarisi karşılaştırmalı olarak değerlendirildi; sonuçlar Tablo 7'de sunulmaktadır.

Tablo 7. Senaryo 3 — İç bölge tespit modeli karşılaştırması (test seti sonuçları).

Model	Precision	Recall	F1-Skor	mAP@0.5	mAP@0.5:0.95
YOLOv11m	0,894	0,847	0,870	0,907	0,713
YOLOv8s	0,842	0,894	0,867	0,904	0,690
YOLOv8n	0,804	0,906	0,853	0,906	0,692
YOLOv8m	0,854	0,853	0,854	0,890	0,690
YOLOv26n	0,866	0,824	0,845	0,886	0,676
YOLOv26m	0,864	0,821	0,843	0,872	0,681
YOLOv26s	0,835	0,849	0,842	0,879	0,699
YOLOv11s	0,818	0,857	0,837	0,898	0,701
YOLOv11n	0,812	0,849	0,831	0,878	0,689

YOLOv11m, 0,894 precision, 0,870 F1-skor ve 0,713 mAP@0.5:0.95 değerleriyle en yüksek genel performansı elde etti. mAP@0.5 metriğinde YOLOv11m (0,907) ve YOLOv8n (0,906) yakın sonuçlar sergilerken, en yüksek recall değeri YOLOv8n tarafından kaydedildi (0,906). YOLOv8s modeli F1-skor (0,867) ve recall (0,894) metriklerinde yüksek değerler göstermesine karşın mAP@0.5:0.95 değeri (0,690). YOLOv11m'in gerisinde kaldı.

Bu değerlendirmeler sonucunda YOLOv11m iç bölge tespit modeli olarak seçildi.

4.4.2. Sınıflandırma Modeli Sonuçları

İç bölge tespitini takiben, kırpılmış iç bölge görüntüleri üzerinde dokuz farklı sınıflandırma mimarisi eğitildi. Bu senaryoda accuracy metriği de raporlandı; sonuçlar Tablo 8'de sunulmaktadır.

Tablo 8. Senaryo 3 — Sınıflandırma modeli karşılaştırması (test seti sonuçları).

Model	Accuracy	Precision	Recall	F1-Skor
EfficientNet-B7	0,862	0,826	0,769	0,795
ResNet-18	0,835	0,832	0,746	0,778
ResNet-50	0,872	0,790	0,726	0,722
EfficientNet-B0	0,881	0,639	0,639	0,638
EfficientNet-B4	0,872	0,627	0,645	0,636
ViT-B/16	0,853	0,594	0,680	0,634
ConvNeXt-Tiny	0,872	0,621	0,638	0,629
ResNet-101	0,862	0,723	0,632	0,621
Swin-T	0,817	0,594	0,595	0,594

Not: Accuracy'ye ek olarak Precision, Recall ve F1-Skor değerleri makro ortalama (macro average) olarak raporlanmıştır.

EfficientNet-B7, 0,795 F1-skor, 0,826 precision ve 0,769 recall değerleriyle en yüksek genel sınıflandırma performansını elde etti. ResNet-18 modeli F1-skor (0,778) ve precision (0,832) metriklerinde ikinci en yüksek değerlere ulaştı. EfficientNet-B0 en yüksek accuracy değerine (0,881) sahip olmasına karşın precision (0,639) ve F1-skor (0,638) metriklerinde düşük kaldı; bu durum, sınıf dengesizliğinin yüksek olduğu veri setlerinde accuracy metriğinin tek başına yeterli bir gösterge olmadığını ortaya koymaktadır. Senaryo 2'deki bulgulara paralel olarak, Swin-T (F1: 0,594) ve ViT-B/16 (F1: 0,634) gibi transformer tabanlı modeller CNN tabanlı mimarilerin gerisinde kaldı.

Bu sonuçlara dayanarak, Senaryo 3 pipeline'ı için YOLOv11m (iç bölge tespiti) ve EfficientNet-B7 (sınıflandırma) kombinasyonu seçildi.

Tablo 9. Senaryolar arası nihai model karşılaştırması.

Senaryo	Yaklaşım	Tespit Modeli	Sınıflandırma Modeli	Tespit mAP@0.5	Sınıflandırma Macro F1
Senaryo 1	Tek geçişli (Yol A)	YOLOv10n	—	0,8832	0,8370

Senaryo 2	İki aşamalı (Yol B)	YOLOv11s	EfficientNet-B0	0,9939	0,8310
Senaryo 3	İki aşamalı (Yol B)	YOLOv11m	EfficientNet-B7	0,9070	0,7950

Not: Senaryo 1'de verilen F1 değeri uçtan uca model performansını, Senaryo 2 ve 3'te verilen F1 değerleri ise ikinci aşama sınıflandırma performansını göstermektedir.

Senaryo 1, tek bir model ile hem lokalizasyon hem sınıflandırma gerçekleştirmesi nedeniyle hesaplama maliyeti açısından en düşük kaynak gerektiren yaklaşımdır. YOLOv10n 0,8370 F1-skor değerine ulaşmış; ancak ayrık sınıflandırma modülü içeren senaryoların precision-recall dengesinden yararlanamamaktadır.

Senaryo 2, patch tespitinde 0,9939 mAP@0.5 değerine ulaşmış ve sınıflandırma aşamasında EfficientNet-B0 ile 0,831 F1-skor elde etmiştir. Bu iki aşamalı yaklaşım, tespit ve sınıflandırma görevlerinin birbirinden ayrılması sayesinde her aşamanın bağımsız olarak optimize edilebilmesine olanak tanımaktadır.

Senaryo 3, iç bölge düzeyinde tespit ile daha ince taneli lokalizasyon sağlamış; ancak sınıflandırma performansı (F1: 0,795) Senaryo 2'nin gerisinde kalmıştır. Bu durumun, iç bölge kırpma işleminin bağlamsal bilgi kaybına yol açmasından kaynaklanabileceği değerlendirilmektedir.

Tüm senaryolarda CNN tabanlı mimariler (EfficientNet, ResNet) transformer tabanlı mimarilere (ViT, Swin-T) kıyasla tutarlı biçimde daha yüksek F1-skor değerleri elde etmiştir. Bu bulgu, mevcut veri seti boyutunda transformer mimarilerinin yeterli düzeyde genelleştirme kapasitesine ulaşamadığını göstermektedir. Öte yandan, daha derin ve parametrik olarak büyük modellerin (EfficientNet-B4, EfficientNet-B7, ResNet-101) Senaryo 2'de küçük modellerden daha düşük performans göstermesi, sınırlı veri hacminde aşırı uyum (overfitting) riskine işaret etmektedir.

4.5.Modelin Dermatologlarla Karşılaştırılması

Bu bölümde, Avrupa Standart Yama Testi Serisi kapsamında 40 hasta ve 30 alerjen için elde edilen yapay zeka model çıktıları ile üç dermatoloğun konsensüs değerlendirmeleri arasındaki uyum istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Analizde altı reaktivite sınıfı kullanılmış; iritasyon reaksiyonu (IR) gösteren ölçümler ana uyum analizinin dışında

tutulmuş ve ayrı raporlanmıştır. Yapay zeka karşılaştırma modeli olarak Senaryo 2 seçilmiştir

Veri girişi sırasında oluşan eksik ve hatalı kayıtlar temizlenerek analize dahil edilmemiştir. Üç dermatoloğun bireysel değerlendirmelerinden tek bir nihai dermatolog skoru elde etmek amacıyla çoğunluk oyu yöntemi kullanılmıştır: en az iki dermatoloğun aynı sınıfı vermesi durumunda bu sınıf nihai skor olarak benimsenmiş; üç dermatoloğun farklı üç sınıf bildirdiği nadir durumlarda ise ordinal medyan değer seçilmiştir.

Reaktivite sınıfları (−, +, ++, +++) sırasıyla 0–3 puanlık bir ordinal skala üzerinde kodlanmıştır. İritan reaksiyon (IR) olarak kaydedilen 51 ölçüm analiz dışı bırakılmış ve ayrıca raporlanmıştır. Nihai ana analiz kümesi n = 1.161 gözlemden oluşmaktadır.

Tablo 10. Dermatolog Nihai vs Yapay Zeka

Çapraz Uyum Matrisi: Dermatolog Nihai vs Yapay Zeka					
Dr \ YZ	**-**	**+**	**++**	**+++**	**Toplam**
-	**1070**	7	0	0	**1077**
+	0	**61**	4	0	**65**
++	0	1	**17**	0	**18**
+++	0	0	0	**1**	**1**
Toplam	**1070**	**69**	**21**	**1**	**1161**

4.5.2. Genel Uyum: Cohen's Kappa Analizi

Yapay zeka modeli ile dermatolog nihai skorları arasındaki uyum, üç farklı Cohen's Kappa versiyonu ile hesaplanmıştır. Sınıflar arası ordinal mesafeyi ağırlıklandıran kuadratik ağırlıklı kappa birincil metrik olarak belirlenmiştir; zira bu ölçüt, bir sınıflama hatasının şiddetini (örneğin − yerine +++ demek ile − yerine + demek arasındaki farkı) analize yansıtmaktadır.

Tablo 11 Cohen's Kappa Sonuçları

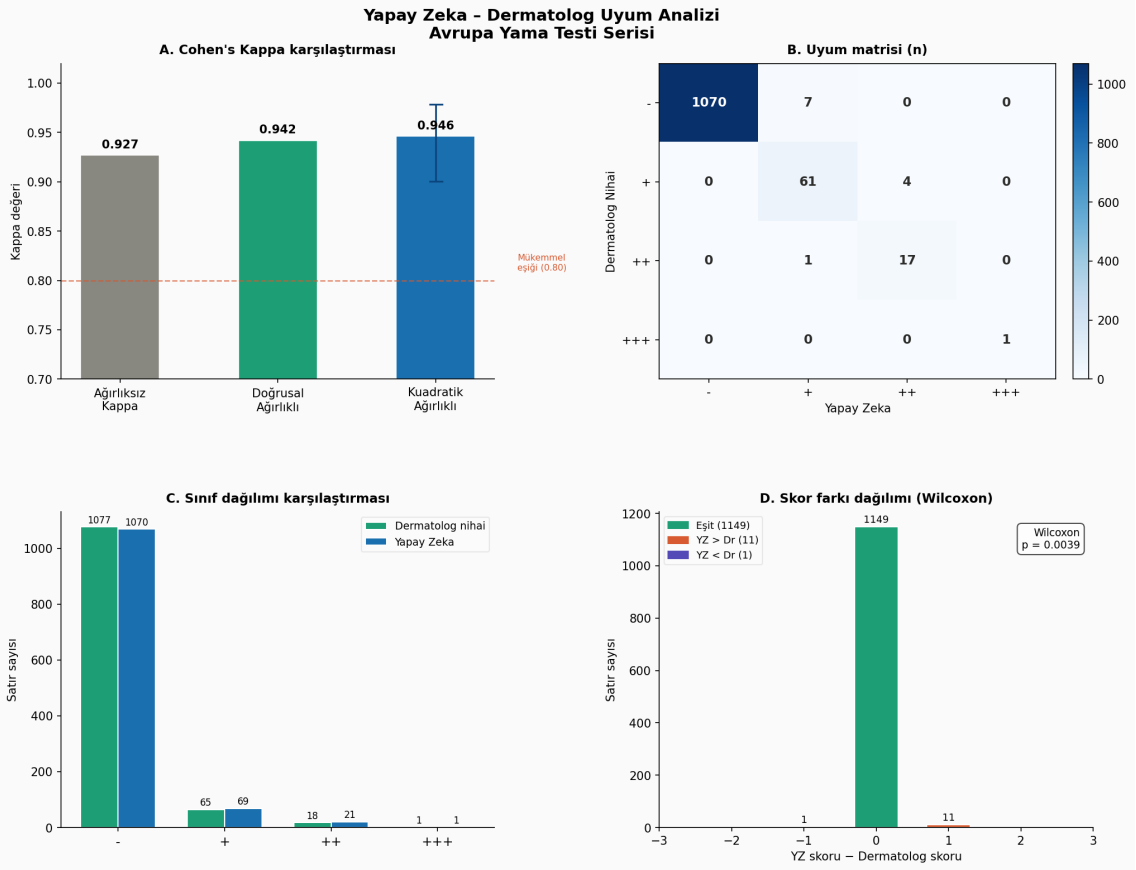
Metrik	Kappa (κ)	%95 Bootstrap GA
Ağırlıksız Kappa	0,927	—
Doğrusal Ağırlıklı Kappa	0,942	—
Kuadratik Ağırlıklı Kappa ★	**0,946**	**[0,901 – 0,978]**

★Birincil metrik. GA: Güven aralığı. Bootstrap yeniden örnekleme ile hesaplandı (B = 2.000, tohumlanmış rastgelelik).

Landis ve Koch'un (1977) yorumlama skalasına göre κ > 0,80 değeri 'mükemmel uyum' olarak tanımlanmaktadır. Elde edilen kuadratik ağırlıklı kappa değeri **κ = 0,946** (*95% GA:* 0,901–0,978), bu eşiğin belirgin biçimde üzerinde yer almakta ve yapay zeka modelinin dermatolog konsensüs değerlendirmeleriyle son derece yüksek düzeyde uyum sergilediğini ortaya koymaktadır.

Tablo 12 Yapay Zeka Dermatolog Uyum Analizi

Reaktivite Sınıfı	n (Dr)	Hassasiyet (Recall)	Kesinlik (Precision)	F1-Skor
Negatif (−)	1.077	%99,4	%100,0	0,997
Zayıf pozitif (+)	65	%93,8	%98,4	0,960
Orta pozitif (++)	18	%94,4	%81,0	0,872
Şiddetli pozitif (+++)	1	%100,0	%100,0	1,000
Makro Ortalama	1.161	—	—	0,957



4.5.3. Sistematik Sapma: Wilcoxon Signed-Rank Testi

Yüksek kappa değerleri uyumun varlığını kanıtlamakla birlikte, yapay zekanın sistematik olarak dermatologlara kıyasla daha yüksek ya da daha düşük skorlar atayıp atamadığını sınamak amacıyla ek olarak Wilcoxon işaretli sıra testi uygulanmıştır.

Tablo 13 Wilcoxon Signed-Rank Testi Sonuçları

Parametre	Değer	Yorum
Test istatistiği (W)	6,5	—
p değeri	0,0039	p < 0,05
Ortalama skor farkı (YZ − Dermatolog)	+0,009	YZ hafif yüksek
Eşit değerlendirme	1.149 / 1.161	%99,0
YZ > Dermatolog	11	%0,9
YZ < Dermatolog	1	%0,1

YZ: Yapay zeka. Wilcoxon işaretli sıra testi, bağımlı (eşleştirilmiş) iki ordinal dizi üzerinde uygulanmıştır.

Wilcoxon testi istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamış olmakla birlikte (W = 6,5; p = 0,004), bu bulgunun klinik önemi son derece sınırlıdır. 1.161 değerlendirmenin %99,0'ında (n = 1.149) yapay zeka ve dermatolog konsensüsü birebir aynı skoru vermiştir. Uyumsuzluk gösteren yalnızca 12 gözlemde yapay zekanın 11 durumda bir derece daha yüksek, 1 durumda ise bir derece daha düşük skor atadığı görülmüştür. Ortalama skor farkı +0,009 puan olup beş puanlık ordinal skalada klinik açıdan anlamlı kabul edilebilecek bir sapma eşiğinin çok altındadır. Bu durum, gözlemlenen istatistiksel anlamlılığın büyük örneklem büyüklüğünden kaynaklandığına ve pratik bir farklılığa işaret etmediğine yorumlanmaktadır.

4.5.4. Alerjen Bazında Uyum Analizi

Uyumun alerjenler arasında homojen dağılıp dağılmadığını araştırmak amacıyla her bir alerjen için ayrı ayrı kuadratik ağırlıklı kappa değerleri hesaplanmıştır (Tablo 3.4.3.). Yeterli varyansa sahip olmayan (yani hem yapay zeka hem de dermatologlarca tüm hastalarda tek sınıfla değerlendirilen) alerjenlerde kappa hesaplaması teknik olarak mümkün olmadığından bu alerjenlere tam uyum (κ = 1,00) notu düşülmüştür.

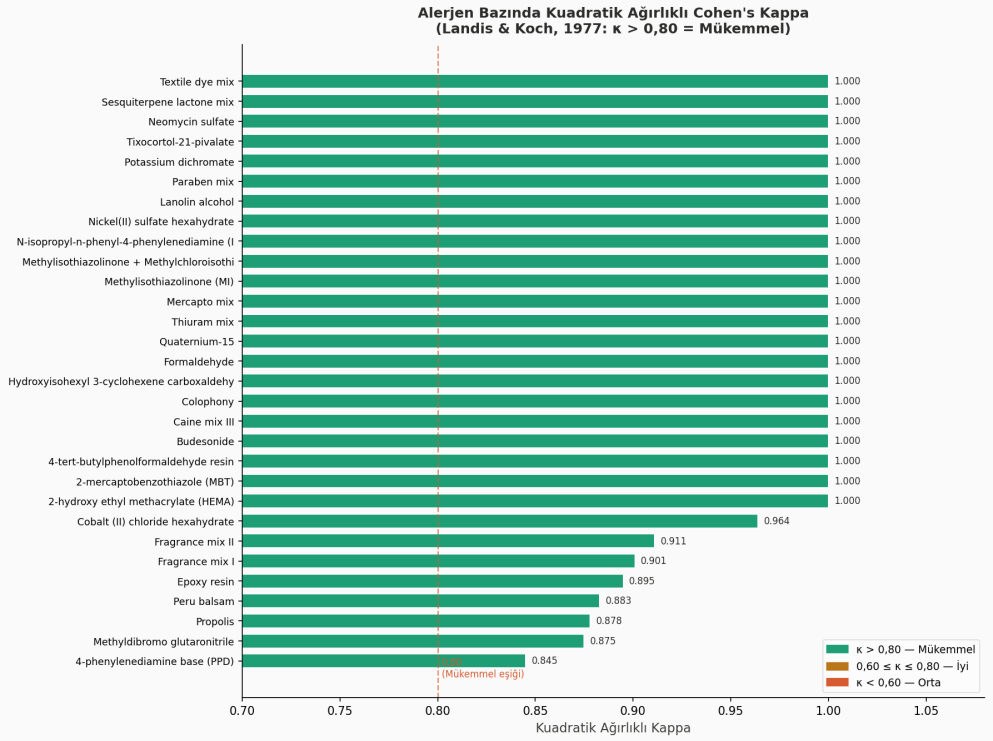
Tablo 14. Alerjen Bazında Kappa Dağılımı — Özet

Kappa Aralığı (Landis & Koch)	Alerjen Sayısı	Yüzde (%)
κ > 0,80 — Mükemmel	**30**	**%100**
0,60 ≤ κ ≤ 0,80 — İyi	0	%0
κ < 0,60 — Orta / Zayıf	0	%0
Toplam	**30**	**%100**

En düşük kappa değeri 4-phenylenediamine base (PPD) için κ = 0,845 olarak hesaplanmış olmakla birlikte bu değer "mükemmel" kategorisinde yer almaktadır.

Analiz edilen 30 alerjenin tamamında kappa değeri 0,80 eşiğinin üzerinde kalmış; hiçbir alerjende "iyi"nin altında uyum düzeyine ulaşılmamıştır. Özellikle 22 alerjende her iki değerlendirici de tüm hastaları aynı sınıfa atamış ve bu alerjenlerde mükemmel uyum elde edilmiştir. En düşük kappa değeri PPD için κ = 0,845 olarak hesaplanmış olmakla birlikte bu değer bile "mükemmel" kategorisinde yer almaktadır.

Tablo 15. Alerjen Bazında Kuadratik Ağırlıklı Cohen's Kappa Değerleri



Her alerjen için kuadratik ağırlıklı kappa değerleri ve Landis & Koch (1977) kategorileri. Yeşil: κ > 0,80 (Mükemmel). Kesikli dikey çizgi eşik değerini göstermektedir.

4.5.5. İritan Reaksiyon (IR) Değerlendirmeleri

IR olarak kaydedilen 51 ölçüm ana analiz kapsamı dışında tutulmuştur. Bu ölçümlerin 49'unda (%96,1) yapay zeka modeli de aynı sınıflandırmayı (IR) yaparak dermatologlara tamamen katılmıştır. Yalnızca iki ölçümde dermatolog konsensüsünün IR saptamasına karşın yapay zeka farklı bir sınıf bildirmiştir; iki durumda ise yapay zekanın IR saptamasına karşın dermatolojik konsensüsün farklı bir reaktivite düzeyi kaydettiği görülmüştür. Bu bulgular, modelin IR'yi ayırt etme kapasitesinin de yüksek olduğuna işaret etmektedir.

4.5.6. Genel Değerlendirme

İstatistiksel bulgular bir bütün olarak değerlendirildiğinde, geliştirilen yapay zeka modelinin Avrupa Standart Yama Testi Serisi okumalarında dermatolog konsensüsüyle **"mükemmel"** düzeyde uyum sergilediği görülmektedir (κ = 0,946; %95 GA: 0,901–0,978). Wilcoxon testi istatistiksel anlamlılık saptamış olsa da bu bulgu, modelin %99 oranında eşdeğer skor ürettiği düşünüldüğünde klinik önemi bakımından ihmal edilebilir düzeyde kalmaktadır. Alerjen bazında analizde de tüm alerjenlerde κ ≥ 0,80 eşiği korunmuş; uyumun herhangi bir alerjen grubunda belirgin biçimde düşmediği

görülmüştür. Bu sonuçlar, modelin klinik uygulamada dermatologlara güvenilir bir karar destek aracı sunma potansiyelini desteklemektedir.

Tablo 12'de sınıf bazında sunulan performans metrikleri incelendiğinde makro ortalama F1-skorunun 0,957 olduğu ve bu değerin literatürdeki en yüksek performanslarla rekabetçi bir düzeyde olduğu görülmektedir. Genel doğruluk (accuracy) ise %98,97 olarak hesaplanmıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, Avrupa Standart Yama Testi Serisi kapsamında değerlendirilen alerjenlere karşı gelişen reaksiyonların okunmasında, geliştirdiğimiz yapay zeka modelinin performansı üç dermatoloğun konsensüs (çoğunluk oyu) kararları ile karşılaştırılarak incelenmiştir. İstatistiksel analiz sonuçlarımız, yapay zeka modelinin yama testlerinin değerlendirilmesinde dermatologlarla son derece yüksek bir uyum içinde çalıştığını ve güvenilir bir klinik karar destek aracı olma potansiyeli taşıdığını açıkça göstermektedir. Yapay zeka modeli ile hekimlerin nihai skorları arasındaki genel uyum, sınıflandırma hatalarının şiddet derecesini de hesaba katan kuadratik ağırlıklı Cohen's Kappa analizi ile değerlendirilmiştir. Hesaplanan $\kappa = 0,946$ (%95 GA: 0,901–0,978) değeri, literatürde yaygın olarak kabul gören Landis ve Koch (1977) kriterlerine göre 0,80 eşiğinin çok üzerinde olup "mükemmel uyum" kategorisinde yer almaktadır. Uyumun alerjen türüne göre dağılımı incelendiğinde, test edilen 30 alerjenin tamamında mükemmel uyum eşiğinin ($\kappa \geq 0,80$) korunduğu görülmüştür. En düşük kappa değerinin saptandığı 4-phenylenediamine base (PPD) alerjeninde dahi uyumun $\kappa = 0,845$ seviyesinde kalarak mükemmel kategoride yer alması, modelimizin belirli alerjen tiplerine karşı bir zaafı olmadığını ve istikrarlı bir performans sergilediğini kanıtlamaktadır.Yama testi değerlendirmesi, ICDRG kriterlerine göre yapılan görsel ve palpasyon temelli bir süreç olması nedeniyle doğası gereği gözlemciye bağlı değişkenlik içermektedir. Literatürde deneyimli dermatologlar arasında bile zayıf pozitif ve irritan reaksiyonların ayrımında belirgin interrater varyabilite bildirilmiştir. Bu bağlamda, görüntü tabanlı yapay zekâ modellerinin standardize ve tekrarlanabilir bir değerlendirme sunma potansiyeli, klinik açıdan kritik bir ihtiyaca karşılık gelmektedir (3).

Bu alandaki ilk kanıt nitelikli çalışmalardan biri Chan ve ark. tarafından Stanford Üniversitesi'nde yürütülmüş; 77 hastadan elde edilen 3695 görüntü üzerinde Xception mimarisi ile eğitilen CNN modelinin %99,5 doğruluk ve 0,89 F1 skoru elde ettiği

bildirilmiştir. Ancak söz konusu çalışmanın pozitif/negatif sınıf dengesizliği (118 pozitif, 3577 negatif) ve tekil okuma zamanına dayalı tasarımı, modelin gerçek klinik performansının değerlendirilmesini sınırlandırmaktadır (7).

Hall ve ark. tarafından Mayo Clinic'te gerçekleştirilen daha kapsamlı çalışmada ise 201 hastadan elde edilen 28.100 chamber değerlendirmesi üzerinde beş katmanlı CNN modelinin AUROC 0,885, duyarlılık %70,1 ve özgüllük %91,7 değerlerine ulaştığı bildirilmiştir. Dikkat çekici bulgu, modelin üç uzman dermatoloğun fotoğraf bazlı değerlendirme duyarlılıklarından (%53,1, %37,5, %53,1) anlamlı ölçüde yüksek duyarlılık göstermesi, ancak özgüllüğünün dermatologlara kıyasla düşük kalmasıdır (8).

Ravishankar ve ark.'nın Minnesota Üniversitesi'nde yürüttüğü çalışmada 125 hastadan derlenen 13.622 görüntü üzerinde eğitilen CNN modeli AUROC 0,940, duyarlılık %86,0 ve özgüllük %90,2 performansına ulaşmıştır. Vezakis ve ark.'nın Yunanistan'da Andreas Syggros Hastanesi'nde gerçekleştirdiği çalışmada EfficientNetB0 mimarisi ve CEAM ön işleme şeması kullanılmış, F1 skorunun 0,66'dan 0,83'e yükseltildiği gösterilmiştir. Tang ve ark.'nın 2025 yılında yayımlanan kapsamlı derleme çalışmasında 94 çalışma taranmış, CNN tabanlı modellerin %90,1 ile %99,5 arasında değişen doğruluk oranlarına ulaştığı ve alanın metodolojik heterojenite açısından önemli kısıtlılıklar taşıdığı ortaya konmuştur (11).

Ayrıca renk (color) ve kırmızılık (redness) modalitelerinin kombinasyonunun tek modaliteye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı üstünlük sağladığı bildirilmiştir. Bu bulgu, görüntüleme kalitesinin ve hemoglobin konsantrasyonu analizi gibi ek modalitelerin model performansını artırabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu çalışmada kullanılan Antera 3D kamerası yüksek maliyetli ve özel bir ekipman olduğundan günlük klinik pratiğe entegrasyonu güçtür. Mevcut çalışmamızda standart akıllı telefon kameralarının tercih edilmesi, modelin erişilebilirlik ve teledermatoloji potansiyeli açısından tartışmalı bir metodolojik avantaj oluşturmaktadır (13).

Derlemenin temel vurguları arasında standardize görüntüleme protokollerine duyulan ihtiyaç, çeşitlendirilmiş hasta popülasyonlarının kullanımı ve model şeffaflığının artırılması yer almaktadır. Mevcut çalışmamız, bu derlemede belirlenen eksikliklerden özellikle ikisini gidermeye yönelik tasarlanmıştır: Avrupa Standart Serisi'nin eksiksiz uygulanması ve çok okuyuculu karşılaştırmalı tasarım (5).

Mevcut literatürün büyük çoğunluğunda yapay zekâ performansı tek bir klinisyenin değerlendirmesi veya arşiv kayıtları ile karşılaştırılmaktadır. Bu çalışmada üç bağımsız dermatoloğun birbirinden ve yapay zekâdan habersiz olarak gerçekleştirdiği değerlendirmeler karşılaştırma ölçütü olarak kullanılmıştır. Bu yaklaşım, dermatologlar arası varyabilitenin de sistematik olarak değerlendirilmesine olanak tanımaktadır.

Görüntüler 48., 72. ve 96. saat okuma zamanlarında olmak üzere üç ayrı noktada elde edilmiştir. Literatürün önemli bir kısmında tek zaman noktası görüntülemesi benimsenmektedir. Bu çalışmada D2/D3/D4 okuma zamanlarının dahil edilmesi, modelin temporal dinamikleri öğrenmesine ve reaksiyon progresyonunu değerlendirmesine olanak tanımıştır.

Çalışmamızda kullanılan 30 alerjenlik Avrupa Standart Yama Testi Serisi, uluslararası geçerliliği kanıtlanmış bir panel oluşturmaktadır. Alerjen bazlı analiz, YZ'nin nikel sulfat, fragrance mix I-II, Propolis, Peru balsamı gibi sık pozitiflik gösteren alerjenlerde konsensüs ile tam uyum içinde olduğunu ortaya koymaktadır. MDBGN'de gozlenen kısmi fazla saptama (%30 vs %25), bu alerjenin irritan-alerjik sınırındaki morfölojik belirsizliği ile açıklanabilir.

Bu çalışmada elde edilen F1-skor değerleri (Senaryo 1: 0,837; Senaryo 2: 0,831; Senaryo 3: 0,795) ve dermatolog karşılaştırma metriklerinin (F1=0,960; κ=0,946) birlikte değerlendirilmesi, yapay zekânın mevcut literatürdeki en iyi performanslarla rekabet edebilir düzeyde olduğunu göstermektedir. Duyarlılık açısından Hall ve ark.'nın Mayo Clinic çalışmasında bildirilen %70,1'lik değerle kıyaslandığında (%100 vs %70,1), bu çalışmanın belirgin üstünlük sergilediği görülmektedir. Tang ve ark.'nın derleme çalışmasında belirlenen en önemli literatür eksikliği olan çok okuyuculu, çok zaman noktalı ve çok alerjenli karşılaştırmalı tasarım bu çalışmada kısmen karşılanmaktadır.

Yama testi veri setlerinin doğası gereği taşıdığı temel metodolojik zorluk, negatif reaksiyonların pozitif reaksiyonları oransal olarak büyük ölçüde aşmasıdır. Bu çalışmada veri artırma teknikleri ve sınıf ağırlıklandırması ile bu sorunun giderilmesi çalışılmış, tüm senaryolarda CNN tabanlı mimariler (EfficientNet, ResNet) transformer tabanlı mimarilere (ViT, Swin-T) kıyasla tutarlı biçimde daha yüksek F1-skor değerleri elde etmiştir; bu bulgu mevcut veri seti boyutunda transformer mimarilerinin yeterli genelleştirme kapasitesine ulaşamadığına işaret etmektedir.

Tang ve ark.'nın derleme çalışmasında incelenen çalışmaların büyük çoğunluğunda Fitzpatrick deri tipi dağılımının raporlanmadığı ve veri setlerinin açık tenli popülasyonlardan oluştuğu tespit edilmiştir. Türkiye hasta popülasyonunun Fitzpatrick deri tipi açısından batı merkezli kohortlardan farklılık göstermesi, çalışmamızın potansiyel özgün katkılarından biri olarak değerlendirilmektedir.

Yama testinin birden fazla klinik ziyaret gerektirmesi ve uzman merkez sayısının kısıtlılığı, bu tanısal yöntemin yaygınlaşmasının önündeki başlıca pratik bariyerlerdir. Bu çalışmada standart akıllı telefon görüntülerinin kullanılması ve günlük klinik ortamda görüntü toplama protokolünün benimsenmesi, sonuçların teledermatolöji entegrasyonu açısından yorumlanmasına olanak tanımaktadır.

Bu çalışmanın başlıca kısıtlılıkları şu biçimde sıralanabilir: Tek merkez verilerine dayalı retrospektif tasarım sonuçların farklı coğrafi ve klinik ortamlara genellenmesini sınırlamaktadır. Görüntüler akıllı telefon kameralarıyla standart poliklinik koşullarında elde edilmiş olup ışıklandırma, kamera mesafesi ve açısında varyabilite mevcuttur. Bunlara ek olarak yama testi veri setlerinin doğasında var olan yüksek sınıf dengesizliği modelin zayıf pozitif reaksiyonları saptama kapasitesini kısıtlamış olabilir. Son olarak 30 alerjenlik standart seri ile sınırlı alerjen kapsamı diğer alerjen serilerine genellenebilirliği kısıtlamaktadır.

Bu çalışmanın sonuçları, literatürde belirlenen eksiklikleri gidermeye yönelik bir sonraki adımlar için zemin oluşturmaktadır. Federe öğrenme (federated learning) yaklaşımları, farklı merkezlerden ve farklı alerjen serilerinden toplanan verileri bir araya getirerek model genellenebilirliğini artırmak için kritik bir strateji olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca ICDRG sınıflamasının tüm kategorilerini kapsayan çok sınıflı modeller geliştirilmesi ve mobil uygulama tabanlı teledermatolöji altyapısıyla entegre sistemler oluşturulması bu alandaki nihai hedeftir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, Avrupa Standart Yama Testi Serisi uygulanan 200 hastadan elde edilen görüntüler kullanılarak YOLO+CNN tabanlı iki aşamalı derin öğrenme pipeline'ının geliştirilmesi, üretilen modellerin birbirleriyle karşılaştırılması ve üç bağımsız dermatolog değerlendirmesiyle kıyaslanması amaçlanmıştır.

Üç farklı senaryo kapsamında on üç model karşılaştırılmış ve aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

Senaryo 1'de (tek geçişli Yol A), YOLOv10n modeli en yüksek mAP@0.5 değerine (0,8832) ve 0,8370 makro F1 skoruna ulaşarak sekiz model arasından üstün performans sergilemiştir. Bu senaryo, hem lokalizasyon hem sınıflandırmayı tek bir model ile gerçekleştirmesi nedeniyle klinik uygulamada hız ve verimlilik avantajı sunmaktadır.

Senaryo 2'de (iki aşamalı Yol B, patch düzeyi tespiti), YOLOv11s modeli 0,9939 mAP@0.5 değeriyle en yüksek patch tespit hassasiyetini elde etmiştir. Sınıflandırma aşamasında altı model arasından EfficientNet-B0, 0,8310 makro F1 skoru ile öne çıkmıştır.

Senaryo 3'te (iki aşamalı Yol B, iç bölge düzeyi tespiti), YOLOv11m modeli 0,9070 mAP@0.5 ile en yüksek tespit başarısını göstermiş; sınıflandırma aşamasında EfficientNet-B7, 0,7950 makro F1 skoru ile en iyi sonucu vermiştir.

Tüm senaryolarda CNN tabanlı mimariler (EfficientNet, ResNet), transformer tabanlı mimarilere (ViT-B/16, Swin-T) kıyasla tutarlı biçimde daha yüksek performans sergilemiştir. Bu bulgu, mevcut veri seti boyutunda (∼4.166 crop) transformer mimarilerinin yeterli genelleştirme kapasitesine ulaşamadığını ve büyük ölçekli ön eğitim gerektirdiğini göstermektedir.

Bu analizde yapay zekâ modeli %100 duyarlılık (hiçbir gerçek pozitif reaksiyonu atlamadan), %99,4 özgüllük, 0,960 F1-skor ve Cohen's κ=0,946 değerleri ile son derece yüksek bir performans sergilemiştir. Dikkat çekici olan husus, YZ ile konsensüs arasındaki uyumun (κ=0,946), dermatologların kendi aralarındaki ortalama interrater uyumunun (κ=0,907) istatistiksel olarak üzerinde kalmasıdır.

Bu bulgular çerçevesinde aşağıdaki öneriler öne sürülebilir: Çok merkezli ve daha geniş hasta kohortlarını içeren prospektif validasyon çalışmaları yapılmalıdır. Farklı Fitzpatrick deri tiplerini temsil eden veri setleri oluşturulmalı; federe öğrenme yaklaşımlarıyla veri gizliliği korunarak model genellenebilirliği artırılmalıdır. ICDRG'nin beş kategorisinin tamamını kapsayan çok sınıflı modeller geliştirilmeli ve teledermatolöji altyapılarına entegre edilmelidir.

Sonuç olarak, bu çalışma derin öğrenme tabanlı yapay zekânın yama testi değerlendirmesinde klinik olarak kabul edilebilir, tutarlı ve standardize bir destek aracı işlevi görebileceğini göstermektedir. Dermatoloji pratiğinde doktorlara tanısal destek, teledermatoloji uygulamalarında ise erken triyaj imkânı sunması bakımından bu teknolojinin gelecekte klinik karar destek sistemlerinde önemli bir yer edineceği öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Nassau S., Fonacier L.. Allergic Contact Dermatitis. The Medical Clinics of North America. 2020;104(1):61–76. doi:10.1016/j.mcna.2019.08.012

2. Johansen J.D., Aalto-Korte K., Agner T., Andersen K.E., Bircher A., Bruze M. et al.. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. Contact Dermatitis. 2015;73(4):195–221. doi:10.1111/cod.12432

3. Goodier M.C., DeKoven J.G., Taylor J.S., Sasseville D., Fowler J.F., Fransway A.F. et al.. Inter-rater variability in patch test readings and final interpretation using store-forward teledermatology. Contact Dermatitis. 2021;85(3):274–284. doi:10.1111/cod.13856

4. Young A.T., Xiong M., Pfau J., Keiser M.J., Wei M.L.. Artificial Intelligence in Dermatology: A Primer. The Journal of Investigative Dermatology. 2020;140(8):1504–1512. doi:10.1016/j.jid.2020.02.026

5. Tang H.S., Ebriani J., Yan M.J., Wongvibulsin S., Farshchian M.. Artificial Intelligence in Patch Testing: Comprehensive Review of Current Applications and Future Prospects in Dermatology. JMIR dermatology. 2025;8:e67154. doi:10.2196/67154

6. Li L.Y., Cruz P.D.. Allergic contact dermatitis: pathophysiology applied to future therapy. Dermatologic Therapy. 2004;17(3):219–223. doi:10.1111/j.1396-0296.2004.04023.x

7. Chan W.H., Srivastava R., Damaraju N., Do H., Burnett G., MacFarlane J. et al.. Automated detection of skin reactions in epicutaneous patch testing using machine learning. The British Journal of Dermatology. 2021;185(2):456–458. doi:10.1111/bjd.20141

8. Hall M.R., Weston A.D., Wieczorek M.A., Hobbs M.M., Caruso M.A., Siddiqui H. et al.. An Automated Approach for Diagnosing Allergic Contact Dermatitis Using Deep Learning to Support Democratization of Patch Testing. Mayo Clinic Proceedings. Digital Health. 2024;2(1):131–138. doi:10.1016/j.mcpdig.2024.01.006

9. Enos C.W., Lindsay S.L., Feldman S.R.. Contact Dermatitis: A Historical Perspective. Dermatologic Clinics. 2017;35(3):267–270. doi:10.1016/j.det.2017.02.001

10. Lachapelle J.M., Maibach H.I.. History of Occupational Dermatology. Patch Testing and Prick Testing: A Practical Guide. Springer; 2012.

11. Ravishankar A., Heller N., Bigliardi P.L.. Demonstration of Convolutional Neural Networks to Determine Patch Test Reactivity. Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug. 2024;35(2):144–148. doi:10.1089/derm.2023.0148

12. Foussereau J.. History of epicutaneous testing: the blotting-paper and other methods. Contact Dermatitis. 1984;11(4):219–223. doi:10.1111/j.1600-0536.1984.tb00987.x

13. Vezakis I.A., Lambrou G.I., Kyritsi A., Tagka A., Chatziioannou A., Matsopoulos G.K.. Detecting Skin Reactions in Epicutaneous Patch Testing with Deep Learning: An Evaluation of Pre-Processing and Modality Performance. Bioengineering. 2023;10(8):924. doi:10.3390/bioengineering10080924

14. Sasseville D.. Occupational contact dermatitis. Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. 2008;4(2):59–65. doi:10.1186/1710-1492-4-2-59

15. Tramontana M., Hansel K., Bianchi L., Sensini C., Malatesta N., Stingeni L.. Advancing the understanding of allergic contact dermatitis: from pathophysiology to novel therapeutic approaches. Frontiers in Medicine. 2023;10:1184289. doi:10.3389/fmed.2023.1184289

16. Enk A.H.. Allergic contact dermatitis: understanding the immune response and potential for targeted therapy using cytokines. Molecular Medicine Today. 1997;3(10):423–428. doi:10.1016/S1357-4310(97)01087-3

17. Smith J.S., Rajagopal S., Atwater A.R.. Chemokine Signaling in Allergic Contact Dermatitis: Toward Targeted Therapies. Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug. 2018;29(4):179–186. doi:10.1097/DER.0000000000000391

18. Meixiong J., Anderson M., Limjunyawong N., Sabbagh M.F., Hu E., Mack M.R. et al.. Activation of Mast-Cell-Expressed Mas-Related G-Protein-Coupled Receptors Drives Non-histaminergic Itch. Immunity. 2019;50(5):1163–1171.e5. doi:10.1016/j.immuni.2019.03.013

19. Sallusto F., Lenig D., Förster R., Lipp M., Lanzavecchia A.. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. Nature. 1999;401(6754):708–712. doi:10.1038/44385

20. Hamann C.R., Hamann D., Egeberg A., Johansen J.D., Silverberg J., Thyssen J.P.. Association between atopic dermatitis and contact sensitization: A systematic review and meta-analysis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2017;77(1):70–78. doi:10.1016/j.jaad.2017.02.001

21. Johansen J.D., Bonefeld C.M., Schwensen J.F.B., Thyssen J.P., Uter W.. Novel insights into contact dermatitis. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2022;149(4):1162–1171. doi:10.1016/j.jaci.2022.02.002

22. Novak-Bilić G., Vučić M., Japundžić I., Meštrović-Štefekov J., Stanić-Duktaj S., Lugović-Mihić L.. IRRITANT AND ALLERGIC CONTACT DERMATITIS - SKIN LESION CHARACTERISTICS. Acta Clinica Croatica. 2018;57(4):713–720. doi:10.20471/acc.2018.57.04.13

23. Reeder M.J.. Allergic Contact Dermatitis to Fragrances. Dermatologic Clinics. 2020;38(3):371–377. doi:10.1016/j.det.2020.02.009

24. Ahlström M.G., Thyssen J.P., Wennervaldt M., Menné T., Johansen J.D.. Nickel allergy and allergic contact dermatitis: A clinical review of immunology, epidemiology, exposure, and treatment. Contact Dermatitis. 2019;81(4):227–241. doi:10.1111/cod.13327

25. Alikhan A., Maibach H.I.. Allergic contact dermatitis. Chemical Immunology and Allergy. 2014;100:97–100. doi:10.1159/000358608

26. Alavi A., Sibbald R.G., Ladizinski B., Saraiya A., Lee K.C., Skotnicki-Grant S. et al.. Wound-Related Allergic/Irritant Contact Dermatitis. Advances in Skin \& Wound Care. 2016;29(6):278–286. doi:10.1097/01.ASW.0000482834.94375.1e

27. Ada S., Seçkin D.. Patch testing in allergic contact dermatitis: is it useful to perform the cosmetic series in addition to the European standard series?. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV. 2010;24(10):1192–1196. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03619.x

28. Thyssen J.P., Schuttelaar M.L.A., Alfonso J.H., Andersen K.E., Angelova-Fischer I., Arents B.W.M. et al.. Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of hand eczema. Contact Dermatitis. 2022;86(5):357–378. doi:10.1111/cod.14035

29. Mense S.A., Maher S., Chovatiya R.. A Practical Approach to Chronic Hand Eczema. Dermatology and Therapy. 2025;15(7):1953–1971. doi:10.1007/s13555-025-01433-y

30. Ho J.S.S., Molin S.. A Review of Existing and New Treatments for the Management of Hand Eczema. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. 2023;27(5):493–503. doi:10.1177/12034754231188325

31. Bissonnette R., Warren R.B., Pinter A., Agner T., Gooderham M., Schuttelaar M.L.A. et al.. Efficacy and safety of delgocitinib cream in adults with moderate to severe chronic hand eczema (DELTA 1 and DELTA 2): results from multicentre, randomised, controlled, double-blind, phase 3 trials. Lancet. 2024;404(10451):461–473. doi:10.1016/S0140-6736(24)01027-4

32. Wilkinson S.M., Gonçalo M., Aerts O., Badulici S., Dickel H., Gallo R. et al.. The European baseline series and recommended additions: 2023. Contact Dermatitis. 2023;88(2):87–92. doi:10.1111/cod.14255

33. Brans R., Mahler V.. What should be considered during epicutaneous patch testing?. Allergo Journal International. 2023;32(3):77–82. doi:10.1007/s40629-023-00243-y

34. Zimmer J., Neimanis S., Schmidt S., Schubert S., Mahler V.. Patch Test Preparations: Basis and State-of-the-Art Modern Diagnostic Tools for Contact Allergy. Journal of Clinical Medicine. 2025;14(21):7521. doi:10.3390/jcm14217521

35. Goldenberg A., Ehrlich A., Machler B.C., Jacob S.E.. Patch Test Clinic Start-up: From Basics to Pearls. Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug. 2020;31(5):287–296. doi:10.1097/DER.0000000000000559

36. Davis M.D.P., Scalf L.A., Yiannias J.A., Cheng J.F., El-Azhary R.A., Rohlinger A.L. et al.. Changing trends and allergens in the patch test standard series: a mayo clinic 5-year retrospective review, january 1, 2001, through december 31, 2005. Archives of Dermatology. 2008;144(1):67–72. doi:10.1001/archdermatol.2007.2

37. Bizjak M., Adamič K., Bajrovič N., Eržen R., Jošt M., Kopač P. et al.. Patch testing with the European baseline series and 10 added allergens: Single-centre study of 748 patients. Contact Dermatitis. 2022;87(5):439–446. doi:10.1111/cod.14178

38. Warshaw E.M., Gupta R., Silverberg J.I., Maibach H.I., DeKoven J.G., Taylor J.S. et al.. Positive Patch Test Reactions to Carba Mix and Thiuram Mix: The North American Contact Dermatitis Group Experience (1994-2016). Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug. 2021;32(3):173–184. doi:10.1097/DER.0000000000000648

39. John S.M., Bonertz A., Zimmer J., Aerts O., Bauer A., Bova M. et al.. Severely compromised supply of patch test allergens in Europe hampers adequate diagnosis of occupational and non-occupational contact allergy. A European Society of Contact Dermatitis (ESCD), European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) task forces 'Contact Dermatitis' and 'Occupational Skin Disease' position paper. Contact Dermatitis. 2024;91(2):91–103. doi:10.1111/cod.14580

40. P P., P T., P S., P P.. Patch Test Reactivity to the Constituents of Thiuram Mix and Paraben Mix. Dermatitis : contact, atopic, occupational, drug. 2023;34(4). doi:10.1097/DER.0000000000000952

41. Scheinman P.L., Vocanson M., Thyssen J.P., Johansen J.D., Nixon R.L., Dear K. et al.. Contact dermatitis. Nature Reviews Disease Primers. 2021;7(1):38. doi:10.1038/s41572-021-00271-4

42. Smith-Sivertsen T., Dotterud L.K., Lund E.. Nickel allergy and its relationship with local nickel pollution, ear piercing, and atopic dermatitis: a population-based study from Norway. Journal of the American Academy of Dermatology. 1999;40(5 Pt 1):726–735. doi:10.1016/s0190-9622(99)70154-4

43. de Groot A.C., Rustemeyer T.. 2-Hydroxyethyl methacrylate (HEMA): A clinical review of contact allergy and allergic contact dermatitis. Part 2. Cross- and co-sensitization, other skin reactions to HEMA, position of HEMA among (meth)acrylates, sensitivity as screening agent, presence of HEMA in commercial products and practical information on patch test procedures. Contact Dermatitis. 2024;90(1):1–16. doi:10.1111/cod.14430

44. Aalto-Korte K., Jungewelter S., Henriks-Eckerman M., Kuuliala O., Jolanki R.. Contact allergy to epoxy (meth)acrylates. Contact Dermatitis. 2009;61(1):9–21. doi:10.1111/j.1600-0536.2009.01574.x

45. Downs A.M., Sansom J.E.. Colophony allergy: a review. Contact Dermatitis. 1999;41(6):305–310. doi:10.1111/j.1600-0536.1999.tb06178.x

46. Krijl R.C., Ipenburg N.A., Franken S.M., Rustemeyer T.. What is the added value of patch testing with 30 fragrance allergens in addition to the European Baseline series?. Contact Dermatitis. 2022;86(5):390–397. doi:10.1111/cod.14065

47. Bruze M., Isaksson M., Gruvberger B., Andersen K.E., Gonçalo M., Goossens A. et al.. Patch testing with methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone 200 ppm aq. detects significantly more contact allergy than 100 ppm. A multicentre study within the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. Contact Dermatitis. 2014;71(1):31–34. doi:10.1111/cod.12241

48. Bruze M., Svedman C.. Clarification and Modification of the International Contact Dermatitis Research Group Classification of Patch Test Reactions on Behalf of the International Contact Dermatitis Research Group. Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug. 2025;36(5):440–446. doi:10.1089/derm.2024.0365

49. Rajabi-Estarabadi A., Tsang D.C., Nouri K., Tosti A.. Evaluation of positive patch test reactions using optical coherence tomography: A pilot study. Skin research and technology: official journal of International Society for Bioengineering and the Skin

(ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging. 2019;25(5):625–630. doi:10.1111/srt.12695

50. Du-Harpur X., Watt F.M., Luscombe N.M., Lynch M.D.. What is AI? Applications of artificial intelligence to dermatology. The British Journal of Dermatology. 2020;183(3):423–430. doi:10.1111/bjd.18880

51. Chen X., Wang X., Zhang K., Fung K., Thai T.C., Moore K. et al.. Recent advances and clinical applications of deep learning in medical image analysis. Medical Image Analysis. 2022;79:102444. doi:10.1016/j.media.2022.102444

52. Sistaninejhad B., Rasi H., Nayeri P.. A Review Paper about Deep Learning for Medical Image Analysis. Computational and Mathematical Methods in Medicine. 2023;2023:7091301. doi:10.1155/2023/7091301

53. Yaqub M., Jinchao F., Arshid K., Ahmed S., Zhang W., Nawaz M.Z. et al.. Deep Learning-Based Image Reconstruction for Different Medical Imaging Modalities. Computational and Mathematical Methods in Medicine. 2022;2022:8750648. doi:10.1155/2022/8750648

54. Wu Q., Nie X.. Improved YOLOv10: A Real-Time Object Detection Approach in Complex Environments. Sensors (Basel, Switzerland). 2025;25(22):6893. doi:10.3390/s25226893

55. Wang C., Liu W., Chen S., Pan X., Wang X., Yang W. et al.. YOLOv10: Real-Time End-to-End Object Detection. arXiv preprint arXiv:2405.14458. 2024. doi:10.48550/arXiv.2405.14458

56. Zhao Y., Lv W., Xu S., Wei J., Wang G., Dang Q. et al.. DETRs Beat YOLOs on Real-time Object Detection. Proceedings of the IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). 2024. doi:10.1109/CVPR52733.2024.01605

57. Lv W., Zhao Y., Xu S., Wei J., Wang G., Cui X. et al.. RT-DETRv2: Improved Baseline with Bag-of-Freebies for Real-Time Detection Transformer. arXiv preprint arXiv:2407.17140. 2024. doi:10.48550/arXiv.2407.17140

58. He K., Zhang X., Ren S., Sun J.. Deep Residual Learning for Image Recognition. Proceedings of the IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). 2016;770–778. doi:10.1109/CVPR.2016.90

59. Tan M., Le Q.V.. EfficientNet: Rethinking Model Scaling for Convolutional Neural Networks. Proceedings of the 36th International Conference on Machine Learning (ICML). 2019;97:6105–6114.

60. Dosovitskiy A., Beyer L., Kolesnikov A., Weissenborn D., Zhai X., Unterthiner T. et al.. An Image is Worth 16x16 Words: Transformers for Image Recognition at Scale. International Conference on Learning Representations (ICLR). 2021.