T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ATOPİK EGZAMA DURUM DEĞERLENDİRMESİNİN TÜRKÇE VERSİYONUNUN GEÇERLİLİK VE GÜVENİLİRLİĞİ

Dr. Ayşegül Öz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2026

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ATOPİK EGZAMA DURUM DEĞERLENDİRMESİNİN TÜRKÇE VERSİYONUNUN GEÇERLİLİK VE GÜVENİLİRLİĞİ

Dr. Ayşegül Öz

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Birgül Özkesici Kurt

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

İÇİNDEKİLER ..... **i**

KISALTMALAR..... **iii**

TABLO LİSTESİ ..... **iv**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **v**

ÖZET..... **viii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER..... **3**

2.1 ATOPİK DERMATİT 3

2.1.1 Tanım 3

2.1.2 Tarihçe..... 3

2.1.3 Epidemiyoloji..... 4

2.1.4 Etyopatogenez..... 5

2.1.5 Klinik Bulgular..... 8

2.1.6 Tanı 10

2.1.7 Hastalık Şiddet Değerlendirilmesi 11

2.1.8 Histopatoloji..... 12

2.1.9 Ayırıcı Tanı 13

2.1.10 Tedavi..... 13

2.2 HASTA BİLDİRİMLİ SONUÇ ÖLÇÜTLERİ..... 20

2.2.1 Tanım ve Kavramsal Çerçeve 20

2.2.2 Hasta Bildirimli Sonuç Ölçütleri Türleri..... 20

2.2.3 Hasta Bildirimli Sonuç Ölçütlerinin Avantajları ve Sınırlılıkları 21

2.2.4 Atopik Dermaitte Hasta Bildirimli Sonuç Ölçütlerinin Önemi..... 21

2.3 ATOPİK EGZAMA DURUM DEĞERLENDİRMESİ ÖLÇEĞİ..... 22

2.3.1 Geliştirilme Süreci 22

2.3.2 Yapısı ve Puanlaması 23

2.3.3 Psikometrik Özellikleri 24

3. GEREÇ VE YÖNTEM 25

3.1 ETİK KURUL 25

3.2 ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ 25

3.2.1 Çalışma Grubunun Oluşturulması 25

3.2.2 Çalışma Protokolü 25

3.2.3 Ölçeğin Dil Uyarlama Süreci 26

3.3 KULLANILAN ÖLÇEKLER 27

3.3.1 Atopik Egzama Durum Değerlendirmesi 27

3.3.2 Atopik Dermatit Kontrol Aracı 27

3.3.3 Skindeks-16 27

3.3.4 Egzama Alan ve Şiddet İndeksi 28

3.3.5 Valide Araştırmacı Global Değerlendirmesi 28

3.3.6 Kaşıntı Numerik Derecelendirme Ölçeği 29

3.3.7 Tek Maddelik Hasta-Bildirimli Ölçütler 29

3.4 İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER 30

3.5 ÇIKAR ÇATIŞMASI 31

4. BULGULAR 32

4.1. SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER 32

4.2 GÜVENİRLİK BULGULARI 37

4.3 YAPI GEÇERLİLİĞİ BULGULARI 39

4.4 YAKINSAK GEÇERLİLİK BULGULARI 40

4.5 ATOPİK EGZAMA DURUM DEĞERLENDİRMESİNİN KLİNİK ŞİDDETE VE HASTA BİLDİRİMLİ ÖLÇEKLERE GÖRE KARŞILAŞTIRMASI 42

5.TARTIŞMA 47

6.KAYNAKLAR 53

ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

EKLER ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR

AD: Atopik Dermatit

ADCT-TR: Atopik Dermatit Kontrol Aracı

AFA: Açımlayıcı Faktör Analizi

COSMIN: COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments

DFA: Doğrulayıcı Faktör Analizi

EASI: Eczema Area and Severity Index (Egzama Alan ve Şiddet İndeksi)

FLG: Filaggrin

HOME: Harmonising Outcome Measures for Eczema

ICC: Intraclass Correlation Coefficient (Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı)

IgE: İmmünoglobülin E

IL: İnterlökin

JAK: Janus kinaz

NRS: Numeric Rating Scale (Sayısal Değerlendirme Ölçeği)

POEM: Patient-Oriented Eczema Measure

PO-SCORAD: Patient-Oriented SCORAD (Hasta Odaklı Atopik Dermatitin Ağırlık Ölçeği)

PROM: Patient-Reported Outcome Measure (Hasta-Bildirimli Sonuç Ölçütü)

RECAP: Recap of Atopic Eczema (Atopik Egzama Durum Değerlendirmesi)

RECAP-TR: Atopik Egzama Durum Değerlendirmesi Türkçe Versiyonu

S. aureus: Staphylococcus aureus

SPINK5: Serin Proteaz İnhibitörü Kazal Tip 5

SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis (Atopik Dermatitin Ağırlık Ölçeği)

TKS: Topikal Kortikosteroidler

UVA1: Ultraviyole A1

UVB: Ultraviyole B

vIGA-AD: Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (valide Atopik Dermatit Araştırmacı Global Değerlendirmesi)

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Atopik dermatit için Hanifin ve Rajka tanı kriterleri 10

Tablo 2. Çalışma grubunun sosyodemografik ve klinik özelliklerine göre dağılımı 32

Tablo 3. Çalışma grubunun alerjik özellikleri ve aile öyküsü 34

Tablo 4. Hastalık şiddeti ve klinik değerlendirme ölçütleri 35

Tablo 5. Çalışma Grubunun Klinik özellikleri ve çalışmada kullanılan ölçeklere ait tanımlayıcı istatistikleri 37

Tablo 6. Atopik Egzama Durum Değerlendirmesinin güvenirlik analizi 38

Tablo 7. Atopik Egzama Durum Değerlendirmesinin test-tekrar test güvenilirliği .. 38

Tablo 8. Atopik Egzama Durum Değerlendirmesinin açımlayıcı faktör analizi sonuçları 40

Tablo 9. Atopik Egzama Durum Değerlendirmesinin yakınsak geçerlilik analizi sonuçları 42

Tablo 10. Atopik Egzama Durum Değerlendirmesinin klinik şiddet grupları ile karşılaştırılması 43

Tablo 11. Atopik Egzama Durum Değerlendirmesinin tek maddelik hasta-bildirimli ölçütler ile karşılaştırılması 44

Tablo 12. Sosyodemografik değişkenlere göre Atopik Egzama Durum Değerlendirmesi skorlarının karşılaştırılması 45

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Atopik Egzama Durum Değerlendirmesinin ön test ve son test sonuçları arasındaki serpilme diyagramı 39

Şekil 2. Atopik Egzama Durum Değerlendirmesi ile Atopik Dermatit Kontrol Aracı arasındaki serpilme diyagramı 41

ÖZET

Amaç: Atopik dermatit (AD), kronik seyirli, hastalık şiddeti ve semptom deneyimi açısından heterojen bir inflamatuvar deri hastalığıdır. Klinik değerlendirmede hasta perspektifinin yeterince yansıtılamaması, hasta-bildirimli sonuç ölçütlerinin önemini artırmıştır. Bu çalışmada, hastalık kontrolünü değerlendiren Atopik Egzama Durum Değerlendirmesi (Recap of Atopic Eczema, RECAP) ölçeğinin Türkçe versiyonunun dil uyarlamasının yapılması ve psikometrik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, 1 Mart 2025-1 Nisan 2026 tarihleri arasında prospektif ve tek merkezli olarak yürütüldü. Hanifin ve Rajka kriterlerine göre atopik dermatit tanısı almış 70 hasta çalışmaya dahil edildi. Örneklem büyüklüğü, psikometrik çalışmalar için önerilen madde sayısının 5-10 katı kuralına göre belirlendi. RECAP ölçeğinin Türkçe uyarlaması ileri-geri çeviri yöntemi ile gerçekleştirildi. RECAP-TR ile Atopik Dermatit Kontrol Aracı (ADCT-TR), Skindeks-16, kaşıntı Sayısal Değerlendirme Ölçeği (Numeric Rating Scale, NRS), tek maddelik hasta bildirimli ölçütler uygulanmış; hastalık şiddeti Egzama Alan ve Şiddet İndeksi (Eczema Area and Severity Index, EASI) ve valide Atopik Dermatit Araştırmacı Global Değerlendirmesi (Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis, vIGA-AD**)** ile değerlendirilmiştir. Test-tekrar test güvenirliği için 29 hastaya 2 hafta sonra yeniden uygulama yapılmıştır. İç tutarlılık Cronbach alfa katsayısı ve madde-toplam korelasyonları ile değerlendirilmiştir. Test-tekrar test güvenirliği Spearman korelasyon analizi ve sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) ile analiz edilmiştir. Yapı geçerliliği için açımlayıcı faktör analizi (AFA) ve doğrulayıcı faktör analizi (DFA) uygulanmış; veri uygunluğu Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) katsayısı ve Bartlett küresellik testi ile incelenmiştir. Yakınsak geçerlilik, RECAP-TR skorları ile diğer klinik ve hasta-bildirimli ölçütler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: RECAP-TR toplam puanı ortalama 10,19±7,31 (medyan: 8,50) olarak bulundu. İç tutarlılık analizi sonucunda Cronbach alfa katsayısı 0,927 olarak saptandı; madde-toplam korelasyonları 0,707-0,860 arasında değişmekteydi. Test-tekrar test analizinde Spearman korelasyon katsayısı r=0,928 (p<0,001) ve ICC

değeri 0,927 (95% GA: 0,898-0,951) olarak bulundu. AFA'da KMO değeri 0,883 ve Bartlett testi anlamlıydı (χ^2=378,486; p<0,001). DFA sonuçları model uyumunun iyi olduğunu gösterdi (Standardized Root Mean Square Residual=0,036; Comparative Fit Index=0,994; Tucker-Lewis Index=0,992). Yakınsak geçerlilik analizinde RECAP-TR ile ADCT-TR arasında çok güçlü pozitif korelasyon (r=0,954; p<0,001), ortalama ve pik kaşıntı NRS skorları ile güçlü pozitif korelasyonlar (sırasıyla r=0,896 ve r=0,894; p<0,001) saptandı. RECAP-TR skorları, vIGA-AD ile orta düzeyde pozitif korelasyon göstermekle birlikte (r=0,513; p<0,001), EASI ve vIGA-AD'ye göre tanımlanan hastalık şiddet grupları arasında anlamlı farklılık göstermekteydi (p≤0,002).

Sonuç: RECAP ölçeğinin Türkçe versiyonu, atopik dermatitli hastalarda hastalık kontrolünü değerlendirmede yüksek iç tutarlılığa, güçlü zamansal güvenilirliğe ve iyi düzeyde yapı ve yakınsak geçerliliğe sahip, geçerli ve güvenilir bir ölçüm aracıdır. Ölçeğin Türkçe'ye kazandırılması, klinik pratikte hasta merkezli değerlendirme süreçlerini güçlendirecek ve araştırmalarda standardize hasta-bildirimli sonuç ölçütü olarak kullanımını mümkün kılacaktır.

Anahtar Kelimeler: atopik egzama durum değerlendirmesi, geçerlilik, güvenilirlik, hasta bildirimli sonuç ölçütleri, ölçek uyarlama

ABSTRACT

Objective: Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease with a heterogeneous clinical course in terms of disease severity and symptom experience. The insufficient reflection of the patient perspective in clinical assessment has increased the importance of patient-reported outcome measures. This study aimed to perform the linguistic adaptation of the Turkish version of the RECAP instrument, which evaluates disease control, and to assess its psychometric properties.

Material and Methods: This prospective, single-center study was conducted between March 1, 2025, and April 1, 2026. Seventy patients diagnosed with atopic dermatitis according to the Hanifin and Rajka criteria were included. The sample size was determined based on the rule of 5-10 times the number of items recommended for psychometric studies. The Turkish adaptation of the RECAP instrument was performed using the forward-backward translation method. Participants completed the RECAP-TR along with the ADCT-TR, Skindeks-16, pruritus Numeric Rating Scale (NRS), and single-item patient-reported measures; disease severity was assessed using EASI and vIGA-AD. For test-retest reliability, 29 patients were reassessed after 2 weeks. Internal consistency was evaluated using Cronbach's alpha coefficient and item-total correlations. Test-retest reliability was analyzed using Spearman correlation analysis and the intraclass correlation coefficient (ICC). Construct validity was assessed using exploratory factor analysis (EFA) and confirmatory factor analysis (CFA); data suitability was examined with the Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) coefficient and Bartlett's test of sphericity. Convergent validity was evaluated by examining the relationships between RECAP scores and other clinical and patient-reported measures using Spearman correlation analysis.

Results: The mean RECAP-TR total score was 10.19±7.31 (median: 8.50). Internal consistency analysis yielded a Cronbach's alpha coefficient of 0.927, with item-total correlations ranging from 0.707 to 0.860. In the test-retest analysis, the Spearman correlation coefficient was $r=0.928$ ($p<0.001$), and the ICC value was 0.927 (95% CI: 0.898-0.951). In EFA, the KMO value was 0.883, and Bartlett's test was significant ($\chi^2=378.486$; $p<0.001$). CFA results indicated good model fit

(Standardized Root Mean Square Residual=0,036; Comparative Fit Index=0,994; Tucker-Lewis Index=0,992). In convergent validity analysis, a very strong positive correlation was observed between RECAP and ADCT-TR ($r=0.954$; $p<0.001$), and strong positive correlations were found with mean and peak pruritus NRS scores ($r=0.896$ and $r=0.894$, respectively; $p<0.001$). Although RECAP-TR scores showed a moderate positive correlation with vIGA-AD ($r=0.513$; $p<0.001$), they differed significantly across disease severity groups defined by EASI and vIGA-AD ($p\leq0.002$).

Conclusion: The Turkish version of the RECAP instrument is a valid and reliable tool with high internal consistency, strong temporal reliability, and good construct and convergent validity for assessing disease control in patients with atopic dermatitis. The adaptation of this scale into Turkish will strengthen patient-centered evaluation processes in clinical practice and enable its use as a standardized patient-reported outcome measure in research.

Key words: atopic dermatitis, patient-reported outcome measures, reliability, scale adaptation, validity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atopik dermatit (AD), kronik seyirli, alevlenme ve remisyon dönemleri ile karakterize, şiddetli kaşıntı ve yaşam kalitesinde belirgin bozulmaya yol açan inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hastalığın klinik heterojenliği ve bireysel deneyimdeki farklılıklar, yalnızca hekim temelli objektif ölçütlerin hastalık yükünü tam olarak yansıtmasını sınırlamaktadır. Bu durum, hasta-bildirimli sonuç ölçütlerinin (patient-reported outcome measure, PROM) hastalık kontrolü ve tedavi yanıtının değerlendirilmesindeki önemini artırmıştır.

Atopik dermatitte hastalık şiddeti sıklıkla Egzama Alan ve Şiddet İndeksi (Eczema Area and Severity Index, EASI) ve valide Atopik Dermatit Araştırmacı Global Değerlendirmesi (Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis, vIGA-AD) gibi klinisyen odaklı araçlarla değerlendirilmektedir; ancak bu ölçütler hastanın semptom deneyimini ve hastalık yükünü yeterince yansıtmayabilir. Bu sınırlılığı gidermek amacıyla geliştirilen RECAP (Recap of Atopic Dermatitis) ölçeği, hastalık kontrolünü hasta deneyimi üzerinden değerlendiren kısa ve pratik bir ölçüm aracıdır. Birleşik Krallık kökenli olan bu ölçek; günümüze dek Felemenkçe, Çince, Fransızca, Almanca ve İspanyolca dahil olmak üzere pek çok dile uyarlanmış ve uluslararası geçerlilik kazanmıştır (1). Bununla birlikte, bir ölçüm aracının farklı dil ve kültürlerde kullanılabilmesi için geçerlilik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Bu çalışmanın temel amacı, RECAP ölçeğinin Türkçe versiyonunun dil uyarlamasını yapmak ve psikometrik özelliklerini değerlendirmektir. Bu doğrultuda ölçeğin iç tutarlılığı, test-tekrar test güvenilirliği ve faktör yapısının özgün ölçeğin yapısal özellikleriyle uyumu incelenmiş; ayrıca diğer PROM'lar ve klinik şiddet göstergeleri ile ilişkisi analiz edilmiştir. Bu kapsamda, ölçeğin yakınsak geçerliliğini değerlendirmek amacıyla; hastalık kontrolünü ölçen Atopik Dermatit Kontrol Aracı (ADCT-TR), yaşam kalitesini değerlendiren Skindeks-16 ve semptom şiddetini ölçen hasta bildirimli ölçeklerle korelasyonu incelenmiş; klinik geçerliliğini ortaya koymak üzere ise EASI ve vIGA-AD gibi hekim temelli şiddet ölçütleri ile ilişkisi analiz edilmiştir. Ölçeğin farklı hastalık şiddeti düzeylerini ayırt edebilme kapasitesi de değerlendirilmiştir.

Çalışmanın hipotezi, RECAP ölçeğinin Türkçe versiyonunun yüksek iç tutarlılık ve güvenilirlik göstereceği, özgün ölçekle uyumlu bir faktör yapısına sahip olacağı, klinik şiddet ölçütleri ve PROM'lar ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstereceği yönündedir.

Bu çalışmadan elde edilecek bulguların, RECAP ölçeğinin Türkçe konuşan AD hastalarında hastalık kontrolünü değerlendirmede geçerli ve güvenilir bir araç olarak kullanılabilirliğini ortaya koyması ve hasta merkezli değerlendirme yaklaşımının güçlendirilmesine katkı sağlaması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ATOPİK DERMATİT

2.1.1 Tanım

Atopik dermatit, çoğunlukla yaşamın ilk yılında başlayan ancak her yaş grubunu etkileyebilen, alevlenme ve remisyon dönemleriyle seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır (2). Patogenezinde immün disregülasyon, epidermal bariyer disfonksiyonu, genetik ve çevresel etkenler birlikte rol oynamaktadır (3). Tabloya alerjik rinokonjonktivit, astım ve besin alerjisi gibi atopik komorbiditeler eşlik eder. Kaşıntı hastalığın en önemli semptomudur ve şiddetli olgularda yaşam kalitesinde belirgin bozulmaya yol açabilir.

2.1.2 Tarihçe

Hipokrat'ın metinlerinde AD'ye benzeyen kronik kaşıntılı durumlar tarif edilse de İlk kayıt, Romalı tarihçi Suetonus'un, İmparator Augustus'ta kaşıntılı kuru deri lekeleri ve mevsimsel solunum şikayetleri olduğunu anlatmasıdır (4).

Deri hastalıkları üzerine yazılan ilk kitap olan De Morbis Cutaneis'de (1572) Girolamo Mercuriale, bu hastalığı anımsatan deri bulgularından bahsetmiştir (5). Ancak hastalığın ilk detaylı tıbbi tanımı, 1808'de İngiliz doktor Robert Willan tarafından yapılmıştır. 1892 yılında ise Fransız hekim Ernest Besnier, şiddetli kaşıntıyla seyreden bir deri hastalığını "prurigo" terimiyle tanımlayarak bu durumun astım ve saman nezlesi ile olan ilişkisini ilk kez ortaya koymuştur (5).

"Atopi" kavramı, "olağandışı" veya "açıklanamayan" anlamına gelen Yunanca atopos kelimesinden türetilmiştir. Bu terim, 1923'te Coca ve Cooke tarafından, astım ve saman nezlesine yatkınlığı tanımlamak için kullanılmıştır (6). Sulzberger ve Wise ise 1933 yılında alerjik hastalık öyküsü bulunan bireylerdeki kronik egzamayı tanımlamak için "atopik dermatit" terimini literatüre kazandırmıştır (7).

Atopik dermatit tanı kavramının şekillenmesinde, 1980 yılında Hanifin ve Rajka'nın yayımladığı karakteristik özellikler listesi temel referanslardan biri olmuştur (8). Bunu takiben 1994 yılında ise Hanifin ve Rajka'nın tanımladığı kriterler

sadeleştirilerek klinik çalışmalarda kullanılabilirliği yüksek, geçerliliği gösterilmiş Birleşik Krallık Çalışma Grubu Tanı Kriterleri geliştirilmiştir (9). Amerikan Dermatoloji Akademisi öncülüğünde 2003 yılında düzenlenen konsensüs konferansında, Hanifin ve Rajka kriterleri yeniden gözden geçirilerek daha akıcı hâle getirilmiş ve tüm yaş gruplarına uygulanabilirliği artırılmıştır (10).

2.1.3 Epidemiyoloji

AD, en sık görülen kronik inflamatuvar deri hastalığıdır ve artan prevalansı nedeniyle dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Hastalığın prevalansı yaş ve coğrafi bölgeye göre belirgin farklılıklar gösterir ve hem yaşam kalitesi hem de sağlık sistemleri üzerinde dikkate değer bir yük oluşturur.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, AD'nin küresel prevalansının yaklaşık %2,6 olduğunu ve dünya genelinde 200 milyondan fazla bireyi etkilediğini ortaya koymuştur (11). Birçok yüksek gelirli ülkede çocuklarda yıllık prevalans %10-20 arasında değişirken, erişkin popülasyonda ise prevalans %2-10 arasında bildirilmektedir (12).

Çocukluk başlangıçlı AD olgularının çoğu ilk yıl içinde ortaya çıkmakta olup, hastalık etkilenen çocukların yaklaşık %80'inde hafif şiddette seyretmektedir (13,14). Doğum kohort çalışmalarının verileri, vakaların yaklaşık %70'inde AD'nin geç çocukluk dönemine kadar iyileşme gösterdiğini ortaya koymuştur (15). Bununla birlikte, hastalığın erken ve şiddetli başlaması, eşlik eden astım veya alerjik rinokonjonktivit varlığı, ailede AD öyküsünün bulunması persistan hastalık için önemli risk faktörleridir (16).

AD gelişiminde genetik yatkınlık önemli rol oynamakla birlikte, çevresel faktörler hastalığın ortaya çıkışı ve seyrinde belirleyicidir. Birçok epidemiyolojik çalışma, aynı ülke içinde kırsal bölgelerdeki prevalans oranlarının kentsel merkezlere kıyasla daha düşük olduğunu desteklemektedir (17). Bununla birlikte, hava kirleticilerine maruziyet, sert su kullanımı, yüksek sosyoekonomik düzey, obezite ve erken dönem antibiyotik kullanımı gibi çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin de AD gelişimi riskini artırdığı bildirilmektedir (11,18–21).

2.1.4 Etyopatogenez

AD'nin gelişiminde genetik faktörler, epidermal bariyer disfonksiyonu, immün disregülasyon ve deri mikrobiyomundaki değişiklikler birbirleriyle etkileşerek rol oynamakta ve tüm bu süreçler çevresel faktörler tarafından modüle edilmektedir.

Genetik faktörler: AD etyopatogenezinde en güçlü risk faktörü hastanın aile öyküsünde egzama, astım veya alerjik rinit gibi atopik hastalıklar bulunmasıdır. Hastaların yaklaşık %70'inde aile öyküsünde atopik hastalıklar mevcuttur (22,23). Monozigotik ikizlerde uyum oranının %80 gibi yüksek bir düzeyde olması, dizigotik ikizlerde ise bu oranın %20'de kalması genetik katkıyı açıkça göstermektedir (24).

AD patogenezinde epidermal bariyer ve immün fonksiyonlarda görev alan proteinleri kodlayan genler etkili olmaktadır. Geniş çaplı genom tarama çalışmalarında, filaggrin (FLG) başta olmak üzere, T hücre yanıtı ve doğal bağışıklık ile ilişkili çok sayıda geni içeren bölgelerin hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (24,25). İktiyozis vulgaris gelişiminden de sorumlu olduğu bilinen FLG, AD için bilinen en güçlü genetik risk faktörüdür (27–30).

FLG dışındaki genetik bölgeler de AD gelişiminde önemli rol oynamaktadır. FLG fonksiyon kaybı ile ilişkili mutasyonların hastaların yalnızca %20-40'ında görülmesi, hastalık patogenezinde başka genlerin de kritik olduğunu göstermektedir. Gen ekspresyon profillemesi ve immünohistokimyasal analizler, terminal epidermal farklılaşma sürecinde görev alan loricrin, korneodesmozin, involucrin ve claudin-1 gibi farklı epidermal bariyer proteinlerinde de belirgin değişiklikler olduğunu göstermiştir (31–34).

Yapısal bariyer proteinlerindeki bozukluklara ek olarak, proteaz-antiproteaz dengesi de AD patogenezinde önemlidir. SPINK5 geni tarafından kodlanan Lenfoepitelyal Kazal tipi ilişkili inhibitör proteini (LEKTI) bu süreçte rol oynar. SPINK5'teki biallelik fonksiyon kaybı Netherton sendromuna yol açarken, daha hafif düzeydeki polimorfizmlerin bazı popülasyonlarda AD için artmış duyarlılık ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (35).

Bununla birlikte, kromozom 5q31.1 üzerinde yer alan ve IL-4 ile IL-13 genlerini içeren tip 2 sitokin kümesi gibi immün yanıtla ilişkili genetik bölgelerin de hastalık gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (25,36).

Buna karşın tanımlanan bölgeler AD'nin toplam kalıtsallığının yalnızca %20'sinden daha azını açıklamaktadır; kalıtımın büyük bir kısmı halen tam olarak aydınlatılamamıştır (38).

Epidermal bariyer disfonksiyonu: Deri, su kaybını önleyen ve çevresel etkenlere karşı koruma sağlayan temel bir fiziksel bariyer görevi görür. AD'de en belirgin patofizyolojik bozukluk hem lezyonlu hem de lezyonsuz deri alanlarında gözlenen epidermal bariyer disfonksiyonudur (39).

Bu bariyerin ilk savunma hattını oluşturan stratum korneumun temel yapısal unsuru, FLG yıkım ürünleri, seramidler, kolesterol ile serbest yağ asitlerinden oluşan bir lipid matrikse gömülü çekirdeksiz keratinositlerdir (39). Bu tabakadaki yapısal veya işlevsel bozulmalar; transepidermal su kaybının artmasına, geçirgenliğin yükselmesine, bariyer bütünlüğünün zayıflamasına yol açarak alerjen ve iritanlara karşı duyarlılığın artmasına katkıda bulunur.

Filaggrin üretiminin azalması, stratum korneumda proteaz-antiproteaz dengesi bozukluğu ile epidermal lipid organizasyonundaki yapısal değişiklikler, bariyer bütünlüğünü zayıflatan temel mekanizmalardır. Bu bariyer bozukluğu ayrıca mikrobiyal kolonizasyonun artışı, kaşıntı-kaşıma döngüsünün sürdürülmesi ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı gibi ikincil süreçler tarafından daha da pekiştirilmektedir (40).

Filaggrin geni tarafından kodlanan FLG, keratin filamentlerini birbirine bağlayarak stratum korneumun temel yapısal bütünlüğünü sağlar (42,43). FLG düzeylerindeki azalma; keratinosit farklılaşmasının bozulmasına, korneosit bütünlüğü ve uyumunun zayıflamasına yol açmaktadır. FLG yıkımı sonucunda histidin, pirolidon karboksilik asit ile trans-ürokanik asit gibi moleküller açığa çıkar (29,30). Bu bileşiklerin oluşturduğu Doğal Nemlendirici Faktör; stratum korneumda su tutulumunun sağlanması ve epidermal pH'nın düzenlenmesinde kritik bir rol oynar (43).

AD lezyonlarında artan epidermal proteaz aktivitesi, desmoglein-1 gibi hücresel bağlantı elemanlarının yanı sıra lipid işlenmesinden sorumlu enzimleri ve antimikrobiyal peptidleri parçalanmasına yol açar (44,45). Bu durum stratum korneumun yapısal bütünlüğünün belirgin şekilde bozulmasına neden olur (46).

Bununla birlikte polen kökenli proteazlar ile *Staphylococcus aureus (S. aureus)* ve *Malassezia* türlerine ait ekzoproteazlar epidermisteki proteolitik yükü artırarak bu dengesizliği daha da derinleştirir.

İmmün Disregülasyon: AD patogenezinde immün disregülasyon; bariyer bozukluğu, alarmin salınımı, Tip 2 hücre aktivasyonu, IgE (immünoglobülin E) aracılı yanıtlar ve kronik inflamatuvar hücresel infiltrasyonun birbirini güçlendirdiği çok katmanlı ve dinamik bir süreçtir.

Doku hasarı veya mikroorganizmalar tarafından keratinosit ve dendritik hücrelerin uyarılmasıyla başlayan bu süreç alarmin olarak adlandırılan timik stromal lenfopoietin, IL-25, IL-33, antimikrobiyal peptitler, proteazlar ve periostin gibi bir dizi erken tehlike sinyalinin salınmasıyla pekişir (47). Alarmin salınımı ile aktive olan Th2 hücreleri başta IL-4 ve IL-13 olmak üzere Tip 2 sitokinleri salarak hem inflamasyonu güçlendirir hem de B hücrelerinde IgE sınıf değişimini uyarır. STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) yolağı üzerinden gerçekleşen bu süreç, antijen-spesifik IgE üretiminin artmasına ve birçok AD hastasında gözlenen yüksek IgE yanıtına zemin hazırlar (48).

Tip 2 sitokinlerinin etkileri yalnızca inflamasyonun sürdürülmesiyle sınırlı değildir. IL-4, IL-13, IL-31 ve IL-22 gibi sitokinler loricrin, FLG ve involucrin gibi başlıca terminal farklılaşma proteinlerinin yanı sıra β-defensin-2/3 antimikrobiyal peptidlerin ekspresyonunu baskılayarak epidermal bariyer fonksiyonunu daha da zayıflatır (32,49,50). Ayrıca bu sitokinler antimikrobiyal peptit üretimini azaltır ve epidermal hiperplaziyi teşvik eder. Böylece immün disregülasyon ile bariyer bozukluğu arasında kendini besleyen döngüsel bir etkileşim ortaya çıkar.

Hastalık kronikleştikçe immün profil daha karmaşık bir hal alır. Akut fazdaki Th2 baskınlığına, kronik fazda Th1 (IFN-γ), Th22 (IL-22) ve değişken düzeylerde Th17 (IL-17) yanıtları eklenir (51). Bununla birlikte, bu immün yolakların AD patogenezindeki göreli katkıları tam olarak aydınlatılamamış olup, bu eksenleri hedefleyen tedavilere klinik yanıtın sınırlı kaldığı görülmektedir (52–54).

AD karakteristik semptomu olan kronik kaşıntı, klasik histamin aracılı mekanizmalardan ziyade immün sistem ile periferik sinir sistemi arasındaki etkileşimlerin bir sonucudur. Bu süreçte IL-31, duyusal sinir liflerindeki reseptörler

üzerinden kaşıntıyı doğrudan tetikler. Ayrıca IL-4 ve IL-13, sinirleri çeşitli pruritojenlere karşı duyarlı hâle getirerek kaşıntı algısını güçlendirir (55,56). Kaşıntıya yanıt olarak gelişen kaşıma eylemiyle keratinositlerden daha fazla pro-inflamatuvar sitokin ve alarmin salınmasına yol açarak deri bariyerine daha fazla zarar verir ve kaşıntı-kaşıma kısır döngüsünü başlatarak inflamasyonu şiddetlendirir. Bunun dışında, atopik bireylerde sık görülen *S. aureus* kolonizasyonu, salgıladığı süperantijenler aracılığıyla T hücrelerini ve mast hücrelerini aşırı aktive ederek IL-31 ekspresyonunu arttırarak kaşıntı ve inflamatuvar süreci daha da şiddetlendirir (57).

Deri Mikrobiyomunda Değişiklikler: Sağlıklı bireylerde deri mikrobiyomu, deri homeostazını koruyan bakteri, mantar ve virüslerden oluşan oldukça çeşitli ve dengeli bir ekosistemdir. AD'de ise bu denge bozulur; mikrobiyal çeşitlilik belirgin şekilde azalırken *S. aureus'un* aşırı çoğalması hastalık alevlenmelerinde kritik bir rol oynar (58,59). Lezyonlu deride %70 oranında *S. aureus* kolonizasyonu saptanırken, lezyon içermeyen deride ise bu oran %39 olarak bildirilir (60). Buna karşın hastalık atakları sırasında Streptococcus, Corynebacterium ve Propionibacterium cinslerinde belirgin bir azalma izlenir (59). Tedaviyle birlikte mikrobiyal çeşitliliğin normale dönme eğilimi göstermesi, disbiyozis ile hastalık şiddeti arasındaki doğrudan ilişkiyi destekler (61).

Baskın hale gelen *S. aureus*, salgıladığı çeşitli virülans faktörleri aracılığıyla immün aktivasyonu tetikleyerek de AD patogenezine katkıda bulunur. Toksik şok sendromu toksini-1 ve stafilokok enterotoksinleri gibi süperantijenler, T hücrelerini aktive eder ve belirgin bir sitokin salınımına yol açar (58). Bu süperantijenler aynı zamanda IgE yanıtını uyarabilir ve mast hücresi degranülasyonunu tetikler.

2.1.5 Klinik Bulgular

AD, klinik prezentasyonu hastanın yaşına, etnik kökenine ve hastalık aktivitesine göre büyük değişkenlik gösteren, şiddetli kaşıntı ve kserozis ile karakterize kronik inflamatuvar bir dermatozdur. AD'nin deri bulguları morfolojik olarak akut, subakut ve kronik olmak üzere üç evreye ayrılır. Akut evre, belirgin eritem, ödem, vezikülasyon, eksüdasyon ve kurutlanma ile seyreden kaşıntılı papüllerle karakterizedir. Subakut evre, eritemli papüllerin üzerinde skuam ve

ekskoriasyonların görüldüğü daha kuru bir görünüme sahiptir. Kronik evre ise, tekrarlayan kaşıma ve sürtünme sonucu derinin likenifikasyonu ve fissürlerin oluşumu ile ayırt edilir. Birçok hastada bu üç evreye ait lezyonlar aynı anda farklı bölgelerde bulunabilir. Klinik dağılım, hastanın yaşam dönemlerine göre karakteristik özellikler sergiler:

İnfantil Dönem (3 ay-2 yaş): Lezyonlar genellikle yaşamın ikinci ayından sonra başlar. Tipik olarak yüz, saçlı deri ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde eritemli, sulantılı papül ve plaklar görülür. Bu dönemde santral yüz ve bez bölgesi genellikle korunur.

Çocukluk Dönemi (2-12 yaş): Lezyonlar daha az eksüdatif karakterdedir ve likenifikasyon ön plana çıkar. En sık antikübital ve popliteal fossalar olmak üzere boyun, el bilekleri ve ayak bileklerini tutarak fleksural bir dağılım gösterir.

Adölesan ve Erişkin Dönem (>12 yaş): Fleksural tutulum devam etmekle birlikte, lezyonlar kronik likenifiye plaklar şeklindedir. El ve ayak dermatitleri, göz kapağı dermatiti ve boyun tutulumu bu dönemde sık görülür.

Primer lezyonların dışında, çeşitli ek deri bulguları da klinik tabloya eşlik etmektedir. Özellikle çocuk hastalarda görülen pityriasis alba, hipopigmente ve hafif skuamlı plaklar şeklinde ortaya çıkarken, palmar hiperlinearite atopik yatkınlığın önemli göstergelerinden biridir (62). Kaşların lateral kısmında seyrelme ile karakterize olan Hertoghe belirtisi, Dennie-Morgan çizgileri ve periorbital pigmentasyon, yüz tutulumunun eşlik ettiği olgularda gözlenmektedir. Fizik muayenede saptanan beyaz dermografizm, vasküler yanıtın değiştiğini gösteren bir bulgudur. Keratozis pilaris, foliküler hiperkeratoz ile seyreden bir diğer eşlikçi bulgu olup özellikle ekstansör yüzeylerde belirgindir.

AD, bazı hastalarda belirli anatomik bölgelere sınırlı tutulum gösterebilir. Atopik el ve ayak egzaması, göz kapağı dermatiti, atopik keilit ve meme başı egzaması gibi klinik varyantlar erişkin hastalarda daha sık görülmekte olup, bazen hastalığın tek klinik bulgusu olabilir (62,63). Puberte sonrası dönemde yüz, saçlı deri ve boyun tutulumuyla seyreden sıklıkla Malassezia türlerinin artışıyla ilişkili bir varyant olduğu düşünülen baş-boyun dermatiti görülebilir. Kulak egzaması ise retroauriküler bölge ve kulak memesi çevresinde fissür ve skuamla kendini gösterir. Çocukluk çağında

görülen juvenil plantar dermatoz, plantar bölge ve ayak parmaklarında parlak eritem ve fissürlerle karakterizedir.

Lezyonların morfolojik özelliklerine göre tanımlanan varyantlar da klinik pratikte önem taşır (63). Numuler tip, genellikle ekstremitelerde yerleşen, madeni para görünümünde, seröz sulantılı veya kurutlu plaklarla seyreder. Kronik kaşıma ve friksiyona bağlı gelişen prurigo tipi, özellikle ekstansör yüzeylerde sert papül ve nodüllerle seyrederken, foliküler varyant Asya ve Afrika kökenli hastalarda grube, perifoliküler papüllerle karakterize görülebilir (25,64,65). Friksiyonel likenoid erüpsiyon ise özellikle erkek çocuklarda, ilkbahar ve yaz aylarında dirsek, diz ve el sırtlarında ortaya çıkan küçük, düz tepeli papüllerle seyreder.

AD seyrinde en sık karşılaşılan komplikasyonlar enfeksiyonlardır. Sık görülen *S. aureus* kolonizasyonuna bağlı sarı bal rengi kurutlar, impetiginizasyon ile seyreden sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişebilir. Yine bu hastalarda molluskum kontagiyozum, siğil gibi viral enfeksiyonlar ve akut başlangıçlı, yaygın hemorajik kurutlar, erode papüloveziküllerle seyreden şiddetli herpes simplex virüs enfeksiyonuna bağlı egzama herpetikum görülebilir.

2.1.6 Tanı

AD tanısı özgül bir biyobelirteç veya laboratuvar testi bulunmadığından; tanı, ayrıntılı bir anamnez, lezyonların morfolojik özellikleri, karakteristik anatomik dağılım paternleri ve ilişkili klinik bulguların senteziyle konulur (66). AD'nin klinik prezentasyonundaki belirgin heterojenlik nedeniyle tanısal tutarlılığın sağlanabilmesi için çeşitli tanı kriterleri geliştirilmiştir. Hanifin ve Rajka kriterleri ve Amerikan Dermatoloji Akademisi tarafından sadeleştirilmiş versiyonu klinik uygulamada sıklıkla tercih edilir (Tablo 1). İngiliz Çalışma Grubu tarafından geliştirilen tanı kriterleri ise epidemiyolojik çalışmalarda daha yaygın olarak kullanılır (8–10).

Tablo 1. Atopik dermatit için Hanifin ve Rajka tanı kriterleri

Majör Kriterler	Minör Kriterler
1. Kaşıntı 2. Deri lezyonlarının tipik morfoloji ve dağılımı (bebek ve çocuklarda	1. Kserozis 2.İktiyozis/palmar hiperlinearite/keratozis pilaris

ekstensör bölümler ve yüz; Adolesan ve erişkinde fleksural alanların tutulması) 3. Kronik veya kronik-tekrarlayıcı seyir 4. Kişisel veya ailesel atopi öyküsü	3. Tip-1 deri testlerinde reaktivite 4. IgE seviyesinde artış 5. Erken yaşta başlama 6. Deri enfeksiyonlarına eğilim 7.Non-spesifik el-ayak egzamasına eğilim 8. Meme başı egzaması 9. Keilitis 10. Tekrarlayan konjonktivit 11. 'Dennie-Morgan'infraorbital çizgilenme 12. Keratokonus 13. Anterior subkapsüler katarakt 14. Orbital koyulaşma 15. Yüzde solukluk veya eritem 16. Pitriyazis alba 17. Ön boyun kıvrımları 18. Terlemeye bağlı kaşıntı 19. Yün ve lipid çözücülere karşı intolerans 20. Perifolliküler belirginleşme 21. Besin intoleransı 22. Çevresel ve emosyonel faktörlerden etkilenme 23. Beyaz dermografizm
Tanı için 3 majör ve 3 minör kriter gerekmektedir	

2.1.7 Hastalık Şiddet Değerlendirilmesi

AD şiddetinin objektif ve standart yöntemlerle belirlenmesi, hem bireysel hasta yönetiminde tedavi yanıtının izlenmesi hem de klinik araştırmalarda verilerin karşılaştırılabilirliği açısından önemlidir. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde, geçerlilik ve güvenilirliği farklı çalışmalarda gösterilmiş olan EASI ve Atopik Dermatitin Ağırlık Ölçeği (Scoring Atopic Dermatitis, SCORAD) indeksleri en yaygın kullanılan araçlar arasında yer almaktadır (66,67). EASI lezyonların vücut bölgelerine göre dağılımını ve şiddetini esas alan, hekim odaklı objektif bir değerlendirme yöntemidir. Bu sistemde eritem, infiltrasyon/papülasyon, ekskoriasyon ve likenifikasyon ayrı ayrı puanlanarak toplam skor elde edilir. SCORAD ise hastalığın yaygınlığı ve klinik şiddetine ilişkin objektif değerlendirmelerin yanı sıra, kaşıntı ve uyku kaybına yönelik subjektif hasta bildirimlerini de içermesiyle EASI'den ayrılır (68). Özellikle klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılan vIGA-AD ise, hekimin

hastalık şiddetini “temiz” ile “şiddetli” arasında derecelendirmesine dayanan pratik bir değerlendirme yöntemidir; ancak vücut yüzey alanını içermemesi önemli bir sınırlılık oluşturmaktadır (69).

AD şiddetinin değerlendirilmesinde, objektif bulguların yanı sıra hastanın bildirdiği sübjektif semptomların da dikkate alınması giderek önem kazanmıştır. Bu doğrultuda geliştirilen hasta odaklı ölçüm araçları, hastalık aktivitesinin bireyin kendi deneyimi üzerinden izlenmesine olanak sağlamaktadır. POEM (Patient-Oriented Eczema Measure), hastanın son bir haftadaki semptomlarını yedi soru aracılığıyla değerlendiren ve geçerliliği gösterilmiş bir ölçektir (66,70). Benzer şekilde, SCORAD indeksinin hasta tarafından uygulanan versiyonu olan Hasta Odaklı Atopik Dermatitin Ağırlık Ölçeği (Patient-Oriented SCORAD, PO-SCORAD), klinik pratikte tedavi takibi için değerli veriler sağlamaktadır (71). Bu ölçütlerin standardizasyonu amacıyla oluşturulan HOME (Harmonizing Outcome Measures for Eczema) girişimi, klinik araştırmalarda semptom değerlendirmesi ve tedavi seçiminde POEM ve PO-SCORAD’ın temel araçlar olarak kullanılmasını önermektedir (72,73).

2.1.8 Histopatoloji

AD histopatolojik görünümü, hastalığın klinik evresine ve inflamasyonun süresine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Hastalığa özgü patognomonik histopatolojik bulgular bulunmamakla birlikte, tanı esas olarak klinik değerlendirmeye dayanır. Histopatolojik inceleme özellikle atipik ve tedaviye dirençli olgularda ayırıcı tanı açısından önem taşımaktadır. Akut fazda epidermiste spongioz ve vezikülasyon baskındır. Üst dermiste ödemin yanı sıra, epidermise doğru uzanım gösteren perivasküler lenfositik infiltrat ve değişken sayıda eozinofil izlenir. Hastalık kronikleştikçe histopatolojik görünümde akantoz, hiperkeratoz ve parakeratoz belirginleşirken, vezikülasyon kaybolur. Kronik evrede spongioz minimal düzeyde olup, rete sırtlarının uzaması ve psoriasiform patern sergileyen epidermal hiperplazi en belirgin bulgu olarak izlenir (74).

2.1.9 Ayırıcı Tanı

AD, klinik olarak benzer bulgular gösterebilen birçok inflamatuvar, enfeksiyöz, malign ve otoimmün deri hastalığı ile ayırıcı tanıda yer almaktadır. İnfantil dönemde en sık karışan tablolar arasında, saçlı deri ve kıvrım bölgelerinde yağlı skuamlarla seyreden seboreik dermatit ile bez bölgesi tutulumu, gece artan kaşıntı ve bulaş öyküsü ile karakterize skabiyez yer almaktadır. Psoriasis ise, keskin sınırlı plaklar oluşturması ve sıklıkla bez bölgesini tutması ile ayırt edilmektedir.

Adölesan ve erişkinlerde kontakt dermatit ve tedaviye dirençli vakalarda kutanöz T hücreli lenfoma mutlaka ekarte edilmelidir. Ayrıca, atipik morfoloji veya ağır enfeksiyon öyküsü varlığında Wiskott-Aldrich ve Hiper-IgE sendromu gibi primer immün yetmezlikler; perioral veya akral tutulumda ise çinko eksikliği düşünülmelidir. Tanısal belirsizliklerde deri biyopsisi, yama testi ve laboratuvar tetkikleri ayırıcı tanıda yol göstericidir (75).

2.1.10 Tedavi

AD tedavisi, akut alevlenmelerin kontrolünün yanı sıra inflamasyonun uzun dönem baskılanmasını hedefleyen hasta merkezli bir yaklaşım gerektirir. Güncel tedavi stratejileri; hasta ve aile eğitimi, tetikleyici faktörlerden kaçınma, epidermal bariyerin desteklenmesi ve hastalık şiddetine göre kademeli antiinflamatuvar tedavi uygulanmasına dayanmaktadır. Hasta ve bakım verenlere, yün gibi iritan kumaşlar, sert deterjanlar, sigara dumanı, aşırı sıcak veya nemli ortamlar ile emosyonel stres gibi bireysel tetikleyiciler hakkında kapsamlı bilgi verilmesi, tedaviye uyum ve tedavi başarısını artırmaktadır (75). Hafif olgularda topikal tedaviler genellikle yeterliyken, orta ve şiddetli hastalarda fototerapi ve sistemik ajanlar gündeme gelebilmektedir (66).

Topikal tedaviler: Bariyer onarımı ve nemlendiriciler: AD'de epidermal bariyer bütünlüğünün bozulması, nemlendirici kullanımını tedavi sürecinin temel unsurlarından biri hâline getirmektedir. Nemlendiriciler günde en az iki kez, tercihen banyo veya el yıkamadan hemen sonra, deri iyi nemlenmişken uygulanmalıdır. Düzenli nemlendirici kullanımı, kserozisi azaltarak transepidermal su kaybını

sınırlandırmakta ve topikal antiinflamatuvar ilaç gereksinimini azaltmaktadır. Kaşıntı, eritem, fissürasyon ve likenifikasyon gibi klinik bulguların hafifletilmesine de katkı sağladığı gösterilmiştir (66). Günümüzde kullanılan birçok yeni preparat, epidermisin doğal lipid yapısında bulunan seramidler, serbest yağ asitleri ve kolesterol gibi bileşenleri içermekle birlikte diğer nemlendiricilere kıyasla mutlak bir üstünlük sağladığını gösteren yeterli kanıt henüz bulunmamaktadır (76). Ürün seçiminde parfüm ve potansiyel iritan koruyucu maddeler içermeyen, emoliyan, oklüzif ve hümektan bileşenlerin dengeli kombinasyonlarını içeren preparatların tercih edilmesi önerilmektedir (66).

Topikal kortikosteroidler (TKS): AD yönetiminde antiinflamatuvar, antiproliferatif ve vazokonstriktif etkileri sayesinde birinci basamak farmakolojik tedavi seçeneği olarak yer almaktadır (66). Hem akut alevlenmelerin kontrolünde hem de proaktif tedavi yaklaşımında kullanılmaktadır. Uygun preparatın potens seçimi; hastalığın şiddeti, hastanın yaşı ve tutulan anatomik bölgeye göre bireyselleştirilmelidir. Akut alevlenmelerde genellikle günde iki kez uygulama önerilmekle birlikte, bazı çalışmalarda günde tek doz uygulamanın benzer klinik etkinlik sağladığı gösterilmiştir (77,78). Lezyonlar kontrol altına alındıktan sonra, daha önce tutulum gösteren alanlara haftada iki gün uygulanan uzun süreli proaktif tedavinin, belirgin yan etki artışı olmaksızın remisyon süresini uzattığı bildirilmektedir (79). Bununla birlikte, kontrolsüz ve uzun süreli TKS kullanımı sonucu deri atrofisi, stria oluşumu, telenjiektazi, akneiform döküntüler, perioral dermatit ve pigmentasyon gibi lokal yan etkiler gelişebilir. Özellikle çocuklarda ve geniş vücut yüzeylerinde yüksek potensli ajanların kullanımı; adrenal aks baskılanması, büyüme geriliği, osteoporoz ve Cushing sendromu gibi nadir fakat ciddi sistemik komplikasyonlara yol açabilmektedir (80).

Topikal kalsinörin inhibitörleri: Takrolimus ve pimekrolimus, kalsinörin fosfatazı inhibe ederek inflamatuvar sitokinlerin sentezini baskılayan, immünmodülatör ajanlardır. Deri atrofisi yapmamaları nedeniyle özellikle yüz, göz kapakları ve intertriginöz bölgeler için ideal steroid koruyucu alternatiflerdir (81,82). Topikal takrolimus orta potens TKS ile aynı güçteyken, pimekrilimus düşük etkili TKS ile benzer etkinlik göstermektedir (83,84). Tedaviye genellikle günde iki kez uygulama ile başlanmakta, aktif lezyonların gerilemesinin ardından ise haftada iki-üç kez idame

tedavisi şeklinde devam edilebilmektedir. Kullanımın ilk günlerinde sıklıkla görülen yan etkilerden yanma ve kaşıntı zamanla azalır (85). Topikal kalsinörin inhibitörleri ile ilgili geçmişte dile getirilen malignite riski, güncel geniş ölçekli verilerle desteklenmemiştir (86,87).

Yeni Topikal Ajanlar: AD tedavisinde son yıllarda yaşanan en önemli gelişmelerden biri, hedefe yönelik non-steroidal topikal ajanların geliştirilmesidir. Bu kapsamda krisaborol, hücre içi sinyal iletiminde rol oynayan fosfodiesteraz-4 enzimini hedefleyerek sitokin salınımını baskılayan etkili bir ajan olarak öne çıkmaktadır. FDA tarafından 3 ay ve üzeri yaş grubunda hafif-orta şiddette AD hastalarında kullanımı onaylanmıştır (74). Benzer şekilde, JAK-STAT sinyal yolunu hedefleyen topikal Janus kinaz (JAK) inhibitörleri de AD tedavisinde yeni bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Hastalık patogenezinde rol oynayan çok sayıda sitokinin sinyal iletimini deri düzeyinde baskılayarak hızlı antiinflamatuvar ve antipruritik etki göstermektedir. Ruxolitinib krem, JAK1 ve JAK2 inhibitörü olup 12 yaş ve üzerindeki hafif-orta şiddette AD hastalarında kullanım onayı almıştır (74). Klinik çalışmalarda orta potensli TKS'ye kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek EASI iyileşmesi sağladığı bildirilmiştir (25).

Fototerapi: Topikal tedavilere yanıt vermeyen orta ve şiddetli AD olgularında dar bant ultraviyole B (UVB) ve ultraviyole A1 (UVA1) fototerapisi etkili bir adjuvan tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır (88,89) UVA1 özellikle akut alevlenmelerde tercih edilmekle birlikte, daha düşük fotokarsinogenez riski nedeniyle günümüzde dar bant UVB ilk seçenek olarak öne çıkmaktadır. Fototerapi, T hücre apoptozunu indükleyerek ve tip 2 sitokin yanıtını baskılayarak immünmodülatör etki gösterir; ayrıca kontrol altına alınamayan yaygın kaşıntısı bulunan hastalarda mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınımını azaltarak antipruritik etki sağladığı bildirilmektedir (90,91). Bu özellikleri sayesinde hem aktif lezyonların kontrolünde hem de hastalığın idame tedavisinde yarar sağlayabilir (92). Ayrıca UVB uygulamasının, AD derisinde sık görülen *S. aureus* kolonizasyonunu azaltabildiği bildirilmiştir (74,93).

Tedavi genellikle haftada üç ila beş seans şeklinde uygulanır. Kısa dönemde eritem, kserozis, kaşıntı ve pigmentasyon değişiklikleri gibi yan etkiler görülebilirken, uzun dönemde foto yaşlanma ve melanom dışı deri kanseri riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Konvansiyonel Sistemik Tedaviler:

Sistemik kortikosteroidler: Kısa sürede belirgin klinik düzelme sağlamaları nedeniyle AD tedavisinde zaman zaman tercih edilmekle birlikte, tedavinin sonlandırılmasını takiben ortaya çıkabilen şiddetli rebound alevlenmeler ve uzun dönem yan etki profilleri nedeniyle güncel kılavuzlarda rutin kullanım için önerilmemektedir (92,94). Bu ajanların hipertansiyon, glukoz intoleransı, gastrit, hızlı kilo alımı, kemik mineral yoğunluğunda azalma, adrenal supresyon ve duygu durum değişiklikleri gibi önemli sistemik yan etkilere yol açabileceği bildirilmiştir.

Güncel rehberler, sistemik kortikosteroidlerin yalnızca çok şiddetli akut alevlenmelerde ve diğer sistemik tedavilere geçiş sürecinde kısa süreli köprü tedavisi olarak kullanılmasını önermektedir. Bu amaçla en sık tercih edilen ajanlardan biri olan oral prednizolon genellikle 0,5-1 mg/kg/gün dozunda uygulanmaktadır (94,95).

Siklosporin: T lenfositlerinde sitokin transkripsiyonunu ve IL-2 aracılı immün yanıtı baskılayarak inflamasyonu kontrol altına alan güçlü bir immünsüpresif ajandır. Orta ve şiddetli AD olgularında sistemik tedavi seçeneği olarak tercih edilmektedir. Klinik çalışmalarda, tedavinin ilk haftalarında hastalık şiddetinde %50'nin üzerinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (96,97).

Klinik etkisi hızlı başlamakla birlikte, uzun dönem kullanımda gelişebilen toksisite ve malignite riski nedeniyle tedavi süresi sınırlı tutulmalıdır. Bu doğrultuda, çoğu kılavuzda kullanım süresinin bir yılı aşmaması önerilmektedir (97–99). Günlük doz genellikle 3-6 mg/kg olup, klinik yanıt alındıkça kademeli olarak azaltılır (74).

En önemli yan etkileri nefrotoksisite ve hipertansiyondur (100,101). Bunun yanı sıra hipertrikoz, diş eti hiperplazisi, tremor, baş ağrısı ve enfeksiyonlara yatkınlık görülebilmektedir. Uzun süreli kullanımda deri kanseri ve lenfoma riskinde artış olasılığı da göz önünde bulundurulmalıdır (92). Avrupa Atopik Dermatit Görev Gücü verilerine göre, gebelik ve laktasyon döneminde yakın izlem altında nispeten güvenli kabul edilen sistemik ajanlar arasında yer almaktadır (102).

Tedavi öncesinde ve süresince düzenli laboratuvar ve klinik izlem gereklidir. Özellikle böbrek fonksiyonları ve kan basıncı takip edilmeli; serum kreatinin düzeyinde %25'in üzerinde artış saptanması durumunda doz azaltılmalı veya tedavi kesilmelidir (92).

Azatiyoprin: Pürin analoğu yapısında olup DNA sentezini inhibe ederek T ve B lenfosit proliferasyonunu baskılayan bir immünsüpresif ajandır. AD'de, topikal tedavilere yanıt alınamayan orta ve şiddetli olgularda kullanılmaktadır. Klinik etkisi yavaş başlar ve genellikle ilk aylardan sonra belirginleşir (103). Çalışmalarda, hastalık şiddetinde anlamlı azalma sağladığı bildirilmekle birlikte, kısa dönem etkinliğinin siklosporin ve biyolojik ajanlara kıyasla daha sınırlı olduğu gösterilmiştir (104,105).

Günlük doz genellikle 1-3 mg/kg arasında olup, tedavi öncesinde tiyopürin metiltransferaz aktivitesinin değerlendirilmesi önerilir (92,94,106). Düşük aktivitesi bulunan hastalarda miyelosupresyon riski nedeniyle doz azaltımı yapılmalı veya tedaviden kaçınılmalıdır. En sık yan etkiler gastrointestinal olup bulantı, kusma ve karın ağrısı şeklinde görülür. Uzun dönem malignite riski net olarak ortaya konmamıştır (92).

Başlangıçta tam kan sayımı ve organ fonksiyon testleri yapılmalı, izlem sırasında özellikle erken dönemde yakın takip sürdürülmelidir.

Metotreksat: Folik asit antagonisti özellikte olup protein sentezini ve inflamatuvar sitokin sentezini baskılayarak etki gösteren sistemik immünmodülatör bir ajandır. JAK-STAT yolu inhibisyonu yaptığına dair veriler mevcut olsa da kesin etki mekanizması anlaşılamamıştır (107). AD'de, diğer sistemik tedavilere uygun olmayan veya yanıt alınamayan orta ve şiddetli olgularda alternatif olarak kullanılmaktadır. Klinik etkisi genellikle yavaş başlar ve birkaç ay içinde belirginleşir (103).

Çalışmalarda metotreksat ile hastalık şiddetinde anlamlı azalma sağlandığı ve etkinliğinin azatiyoprin ile benzer olduğu bildirilmiştir (105). Kısa dönemde siklosporine kıyasla daha sınırlı etki gösterse de, ilerleyen haftalarda benzer klinik yanıt düzeylerine ulaşabilmektedir (108).

Haftalık tek doz şeklinde uygulanır ve erişkinlerde haftalık doz 5-15 mg olmak üzere maksimum 25 mg önerilmektedir (109). Yan etkileri azaltmak amacıyla folik asit desteği önerilmektedir (110). En sık yan etkiler gastrointestinal semptomlar olup, hepatotoksisite ve miyelosupresyon en önemli ciddi komplikasyonlardır. Uzun süreli kullanımda karaciğer toksisitesi açısından dikkatli olunmalıdır (92).

Gebelik ve laktasyonda kontrendikedir. Ayrıca ciddi organ yetmezliği ve kemik iliği supresyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır. Tedavi süresince düzenli laboratuvar izlemi gereklidir ve kronik enfeksiyonlar açısından tarama önerilir (109).

Mikofenolat mofetil (MMF): Mikofenolik asidin ön ilacı olup inozin-5'-monofosfat dehidrogenaz inhibisyonuyla T ve B lenfosit proliferasyonunu baskılayan sistemik bir immünsüpresif ajandır. (111).

AD'de dirençli hastalarda endikasyon dışı bir seçenek olarak kullanılmakla birlikte Avrupa kılavuzu mevcut kanıtların sınırlı olması nedeniyle güçlü bir öneride bulunmamaktadır (109). Yapılan meta-analizlerde, MMF kullanan hastalarda %77,6'sında hastalık şiddet skorlarında anlamlı düşüş elde edildiği bildirilmiştir (112).

Günlük doz erişkinlerde genellikle 1-3 g olup, çocuklarda vücut ağırlığına göre ayarlanır. Güvenlik profili genel olarak kabul edilebilir düzeydedir ve azatiyoprine göre daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir (113). En sık yan etkiler baş ağrısı ve gastrointestinal yakınmalardır; uzun süreli kullanımda enfeksiyon riski artabilir. Teratojenik etkisi nedeniyle gebelik ve laktasyonda kontrendikedir. Tedavi öncesinde ve süresince düzenli laboratuvar izlemi önerilmektedir.

Hedefe Yönelik Biyolojik Ajanlar:

Dupilumab: IL-4 reseptör alfa alt birimini hedefleyerek IL-4 ve IL-13 aracılı tip 2 inflamasyonu inhibe eden monoklonal bir antikordur. Orta ve şiddetli atopik dermatitte, 6 ay üzeri hastalarda onaylı ve birinci basamak sistemik tedavi seçeneklerinden biridir. Klinik çalışmalarda hastalık şiddeti ve kaşıntıda belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir (114,115). TKS'yle birlikte kullanımı klinik yanıtı artırmaktadır (115). Uzun dönem açık etiketli çalışmalarda, etkinliğinin ve güvenilirliğinin üç yıla kadar korunduğu ortaya konmuştur (116).

Yetişkinlerde 600 mg yükleme dozunu takiben iki haftada bir 300 mg idame dozu uygulanır. Dupilumab subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanmaktadır. En sık yan etkiler enjeksiyon yeri reaksiyonları ve konjonktivittir (117). Egzama herpetikum gibi enfeksiyonların sıklığını azaltabileceği bildirilmiştir (118). Ayrıca tip 2 inflamasyonla ilişkili alerjik komorbiditeleri bulunan hastalarda da ek fayda sağladığı gösterilmiştir (109).

Tralokinumab, IL-13'ü hedefleyerek inflamasyonu baskılayan AD tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmış bir monoklonal antikordur (74). Klinik çalışmalarda hastalık şiddetinde anlamlı iyileşme sağladığı ve etkinliğin uzun süre korunabildiği gösterilmiştir (119). Güvenlik açısından en sık üst solunum yolu

enfeksiyonları ve konjonktivit bildirilmekle birlikte, dupilumaba kıyasla daha düşük olduğu belirtilmektedir (119).

Lebrikizumab, IL-13 sinyal iletimini inhibe eden bir monoklonal antikordur. Klinik çalışmalarda orta ve şiddetli AD'de anlamlı klinik yanıt sağladığı ve etkinliğin sürdürülebildiği gösterilmiştir (120). En sık yan etkiler enjeksiyon yeri reaksiyonları ve konjonktivittir (121).

Nemolizumab, IL-31 reseptörünü hedefleyerek kaşıntıyı azaltan bir monoklonal antikordur. Klinik çalışmalarda özellikle kaşıntı şiddetinde belirgin azalma sağladığı bildirilmiştir (122). Deri bulgularında da iyileşme gözlenmekle birlikte etkisi daha sınırlıdır (130). En sık yan etkiler enjeksiyon yeri reaksiyonları ve hafif sistemik bulgulardır.

Omalizumab: Serbest IgE'ye bağlanarak IgE'nin reseptörlerine bağlanmasını engelleyen monoklonal bir antikordur (124,125). AD tedavisinde FDA tarafından onaylı değildir ve etkinliğine ilişkin veriler tutarsızdır (126–128). Bazı çalışmalarda klinik iyileşme bildirilmiş olsa da randomize çalışmalarda plaseboya üstünlüğü net gösterilememiştir (127,128). Bu nedenle kılavuzlarda kullanımına yönelik güçlü öneri bulunmamaktadır (109). Bununla birlikte, serum IgE düzeyleri daha düşük olan hastalarda tedavi yanıtının daha belirgin olabileceği öne sürülmüştür (126).

Genel olarak iyi tolere edilir ve ciddi yan etkiler nadirdir. Tedavi süresince rutin laboratuvar izlemi gerektirmez.

Janus Kinaz İnhibitörleri: AD patogenezinde rol oynayan çok sayıda sitokinin sinyal iletimini baskılayan oral ajanlardır. JAK-STAT yolunu inhibe ederek geniş spektrumlu antiinflamatuvar etki gösterirler. Ayrıca kaşıntı iletimini azaltıcı ve epidermal bariyer fonksiyonunu destekleyici etkileri olduğu da bildirilmektedir (56,130). Klinik uygulamada başlıca barisitinib, upadasitinib ve abrositinib kullanılmaktadır.

Barisitinib, JAK1/2 inhibitörü olup orta ve şiddetli AD tedavisinde FDA tarafından onaylıdır. Standart doz günde 4 mg olup, kısa sürede klinik yanıt sağlayabilir (104,130).

Upadasitinib, selektif JAK1 inhibitörü olup orta ve şiddetli AD'de onaylıdır. Çalışmalarda, özellikle 30 mg dozunda kullanımının EASI-75 yanıtı ve kaşıntı kontrolü açısından dupilumaba üstünlük gösterdiği bildirilmiştir (131).

Abrositinib ise selektif JAK1 inhibitörü olup 100 mg veya 200 mg/gün dozlarında uygulanmaktadır. Klinik çalışmalarda, tedavinin ilk 48 saati içinde anlamlı kaşıntı azalması sağladığı bildirilmiştir (132,133).

Jak inhibitörleri hızlı ve etkili olmalarına karşın, yan etki profilleri nedeniyle dikkatli izlem gerektirir. En sık yan etkiler üst solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı, bulantı ve aknedir (109). Ayrıca viral enfeksiyonlar başta olmak üzere tromboembolik olaylar, kardiyovasküler komplikasyonlar ve malignite riski açısından uyarılar bulunmaktadır (109,134).

Tedavi öncesinde ve süresince düzenli laboratuvar izlemi önerilir ve enfeksiyon taraması yapılmalıdır. Gebelikte kontrendikedir (109).

2.2 HASTA BİLDİRİMLİ SONUÇ ÖLÇÜTLERİ

2.2.1 Tanım ve Kavramsal Çerçeve

Hasta bildirimli sonuç ölçütleri, bireylerin sağlık durumlarını, semptomlarını, fonksiyonel kapasitelerini ve hastalığın günlük yaşam üzerindeki etkilerini doğrudan kendi değerlendirmelerine dayalı olarak yansıtan standardize ve valide edilmiş araçlardır. Bu ölçütler, klinisyen tarafından yapılan objektif değerlendirmelerden bağımsız olarak, hastanın hastalık deneyimini kendi bakış açısından ifade etmesine olanak tanımaktadır (135,136). Hasta merkezli sağlık hizmeti anlayışının yaygınlaşmasıyla birlikte, PROM'ların klinik uygulama ve araştırmalardaki önemi giderek artmaktadır.

2.2.2 Hasta Bildirimli Sonuç Ölçütleri Türleri

Hasta bildirimli sonuç ölçütleri, kapsamlarına göre genel sağlık durumunu değerlendiren ölçütler ve hastalığa özgü ölçütler olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (137). Genel sağlık ölçekleri, bireyin fiziksel, ruhsal ve sosyal işlevselliğini geniş bir perspektiften ele alarak farklı hastalık grupları arasında karşılaştırma yapılmasına olanak sağlamaktadır.

Hastalığa özgü ölçekler ise belirli bir klinik tablonun kendine özgü etkilerini daha duyarlı biçimde değerlendirmeye odaklanmaktadır. Bu grup içerisinde yer alan bazı araçlar, kaşıntı, ağrı veya uyku bozukluğu gibi belirli semptomların şiddetini ve

sıklığını ölçerek hastalık deneyiminin belirli boyutlarını ayrıntılı biçimde ortaya koymaktadır (138). Bu faklı yaklaşımlar, hastalık yükünün çok boyutlu olarak değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır.

2.2.3 Hasta Bildirimli Sonuç Ölçütlerinin Avantajları ve Sınırlılıkları

Hasta bildirimli ölçütlerin klinik çalışmalarda ve rutin pratikte kullanılmasının önemli avantajları bulunmaktadır. Bu araçlar, tedaviye verilen yanıtın hastanın kendi deneyimi üzerinden izlenmesine olanak tanımakta, hasta-hekim iletişimini güçlendirmekte ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlamaktadır (139,140). Ayrıca, standartlaştırılmış PROM'ların kullanımı, farklı merkezler ve çalışmalar arasında karşılaştırılabilirliğin artırılmasına yardımcı olmaktadır.

Bununla birlikte, PROM'ların bazı sınırlılıkları da mevcuttur. Bireysel algı farklılıkları, kültürel özellikler, eğitim düzeyi ve psikolojik durum gibi faktörler, ölçek yanıtlarını etkileyebilmektedir (138,141). Ayrıca, hatırlama yanlılığı ve sosyal beklentilere uygun yanıt verme eğilimi, elde edilen verilerin doğruluğunu sınırlayabilmektedir. Bu nedenle, PROM'ların farklı toplumlarda kullanılmadan önce kültürel adaptasyonunun yapılması ve geçerlilik ile güvenilirlik özelliklerinin değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır (137,142).

2.2.4 Atopik Dermaitte Hasta Bildirimli Sonuç Ölçütlerinin Önemi

Geleneksel klinik değerlendirme yöntemleri, AD'nin yaygınlığı ve inflamatuvar aktivitesi hakkında önemli bilgiler sunmakla birlikte, hastaların semptomları algılama biçimini, psikososyal etkilenimini ve yaşam kalitesindeki değişimleri her zaman yeterince yansıtmayabilmektedir. Kronik ve dalgalı seyir gösteren bu hastalıkta, klinik skorlar ile hastaların deneyimlediği hastalık yükü arasında belirgin farklılıklar ortaya çıkabilmektedir, bu durum hasta perspektifinin değerlendirme sürecine sistematik biçimde dahil edilmesini gerekli kılmaktadır. Bu doğrultuda, AD'de klinik araştırmaların ve hasta izleminin standardizasyonunu amaçlayan HOME girişimi, hastalık değerlendirmesinde PROM'ların sistematik biçimde kullanılmasını önermektedir (143). Bu girişim, farklı çalışmalar arasında karşılaştırılabilirliği artırmayı ve hasta merkezli değerlendirmeyi güçlendirmeyi

hedeflemekte olup, AD'de PROM'ların kullanımına yönelik temel bir çerçeve sunmaktadır.

Bu bağlamda, AD'nin değerlendirilmesinde klinisyen tarafından değerlendirilen bulgular dışında üç temel alanda hasta bildirimine dayalı ölçüm araçlarının kullanılması önerilmektedir (143). İlk olarak semptom alanında, hastaların son dönemde yaşadığı egzama belirtilerinin sıklığını ve şiddetini değerlendirmek amacıyla POEM ölçeği altın standart olarak kabul edilmektedir (144). Bunun yanı sıra, klinik pratikte hasta perspektifini yansıtan PO-SCORAD da tamamlayıcı bir araç olarak önerilmektedir (72,73). Semptom domaini içinde, kaşıntının hastalık yükünün başlıca belirleyicilerinden biri olması nedeniyle, özellikle yetişkinlerde ve kendi bildirimini yapabilen çocuklarda son 24 saatteki en şiddetli (pik) ve ortalama kaşıntıyı ölçen NRS (Numeric Rating Scale) gibi sayısal derecelendirme ölçeklerinin kullanımı da önerilmektedir (145).

İkinci alan, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesidir. AD'nin fiziksel semptomların ötesinde psikososyal ve fonksiyonel etkileri bulunması nedeniyle, yaşam kalitesinin ölçülmesi hastalık yönetiminde önemli bir yer tutmaktadır (146). HOME girişimi, yaş gruplarına göre farklı ölçeklerin kullanımını önermektedir. Yetişkinlerde Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi, Çocuk Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi ve Bebeklerin Dermatit Yaşam Kalitesi İndeksin bu amaçla önerilen temel araçlar arasında yer almaktadır (147).

Üçüncü temel alan ise uzun süreli hastalık kontrolünün değerlendirilmesidir. AD kronik ve dalgalı seyirli bir hastalık olduğundan, yalnızca anlık semptomların değil, hastalığın zaman içerisindeki kontrol düzeyinin de izlenmesi gerekmektedir. Bu doğrultuda, hastalık kontrolünü hasta perspektifinden değerlendiren RECAP ve ADCT ölçeklerinin kullanımı tavsiye edilmektedir (148). Bu araçlar, tedavi etkinliğinin ve hastalık seyrinin uzun dönemli izlenmesine katkı sağlamaktadır.

2.3 ATOPİK EGZAMA DURUM DEĞERLENDİRMESİ ÖLÇEĞİ

2.3.1 Geliştirilme Süreci

Orijinal adı ile Recap of Atopic Eczema, Nottingham Üniversitesi Kanıta Dayalı Dermatoloji Merkezi bünyesinde Howells ve arkadaşları tarafından 2019 yılında geliştirilmiş, AD'li bireylerin veya bakım verenlerin hastalık kontrolüne ilişkin

deneyimlerini değerlendirmeyi amaçlayan, hastalığa özgü bir PROM'dur (149). İlk olarak Birleşik Krallık'ta geliştirilen bu araç, daha sonra Felemenkçe, Çince, Almanca, Fransızca ve İspanyolca dâhil olmak üzere birçok dile uyarlanmıştır (1). RECAP, PROM'ların geliştirilmesine yönelik bilimsel standartlar doğrultusunda, çok aşamalı ve sistematik bir süreç izlenerek oluşturulmuştur.

RECAP ölçeği, egzama kontrolü kavramının hasta perspektifinden tanımlanmasına yönelik nitel çalışmalar ve literatür verileri temel alınarak geliştirilmiştir (150,151). Çok disiplinli bir uzman paneli tarafından oluşturulan madde havuzu, içerik geçerliliği değerlendirmeleri ve bilişsel görüşmelerle rafine edilmiş; ardından geniş katılımlı bir çevrimiçi anket ve istatistiksel analizler sonucunda hastalık kontrolünü en iyi temsil eden yedi madde belirlenerek ölçeğin nihai formu oluşturulmuştur.

RECAP'in geçerlilik ve güvenirlik özellikleri değerlendirilmiş; ölçeğin iç tutarlılığının yüksek olduğu, normal skor dağılımı gösterdiği ve POEM ile güçlü korelasyon sergilediği saptanmıştır. Bu süreç sonucunda RECAP, HOME girişimi tarafından uzun dönem hastalık kontrolünü değerlendirmek amacıyla önerilen temel araçlardan biri olarak kabul edilmiştir (143,152).

2.3.2 Yapısı ve Puanlaması

RECAP toplam yedi maddeden oluşmaktadır. Ölçeğin, yetişkinler için öz-bildirim (self-report) versiyonu; küçük çocuklar için ise bakım veren bildirimi (caregiver-report) versiyonu bulunmaktadır (149). Katılımcılardan son bir hafta içindeki deneyimlerini dikkate alarak soruları yanıtlamaları istenir. Bir haftalık hatırlama süresi, hastalığın dalgalı seyri göz önünde bulundurularak hem güncel durumu yansıtması hem de hatırlama güçlüğünü azaltması amacıyla tercih edilmiştir.

Ölçekte her bir madde 0 ile 4 arasında puanlanmakta ve tüm maddeler eşit ağırlık taşımaktadır. Toplam skor 0 ile 28 arasında değişmektedir; yüksek puan daha düşük hastalık kontrolünü, yani daha kötü klinik durumu ifade etmektedir. Ölçekte, egzamanın kabul edilebilirliği, kaşıntı sıklığı ve şiddeti, uyku bozukluğu, günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkiler, duygusal etkilenim ve genel kontrol algısı gibi hastalık kontrolünü yansıtan temel alanlar sorgulanmaktadır.

Kısa ve kolay uygulanabilir yapısı, ücretsiz erişilebilir olması ve hem araştırma hem de rutin klinik pratikte kullanılabilmesi sayesinde RECAP, AD'de hastalık kontrolünün izlenmesinde pratik ve güvenilir bir araç olarak değerlendirilmektedir.

2.3.3 Psikometrik Özellikleri

RECAP ölçeğinin psikometrik özellikleri farklı popülasyonlarda yürütülen çalışmalarla değerlendirilmiş ve geçerlilik ile güvenirlik açısından yeterli düzeyde olduğu gösterilmiştir. Bulgular, ölçeğin hem klinik araştırmalarda hem de rutin uygulamada güvenle kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Test-tekrar test analizlerinde RECAP'in mükemmele yakın düzeyde güvenirlik sergilediği belirlenmiştir. Sınıf içi korelasyon katsayısının 0,988 olarak saptanması ve ölçüm hatasının düşük düzeyde olması, ölçeğin zamana karşı kararlı ölçümler sunduğunu göstermektedir. Ayrıca, taban ve tavan etkilerinin gözlenmemesi, farklı hastalık şiddet düzeylerinin ayırt edilebildiğini ortaya koymaktadır (153).

Geçerlilik analizlerinde RECAP puanlarının POEM ile güçlü pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır ($r = 0.83$, $P < 0.001$) (149). Bu bulgu, ölçeğin yakınsak geçerliliğini desteklemekte olup, yapı geçerliliğine ilişkin önemli kanıt sunmaktadır. Ayrıca, farklı hastalık şiddetine sahip hasta gruplarını anlamlı biçimde ayırt edebilmesi, bilinen gruplar geçerliliğinin yeterli olduğunu göstermektedir.

Duyarlılık analizleri, RECAP'in klinik durumdaki değişimleri izleme konusunda orta ile iyi düzeyde performans gösterdiğini ortaya koymuştur. Ölçüm hatasının ötesindeki gerçek değişimi ifade eden en küçük saptanabilir değişim değerlerinin yaklaşık 3,2 puan olması, bireysel düzeyde güvenilir değişim tespit edilebildiğini göstermektedir. Minimum önemli değişim değerinin 3,9 puan olarak belirlenmiş olması ise, bu düzeydeki iyileşmelerin klinik açıdan anlamlı kabul edildiğini ortaya koymaktadır (153).

RECAP skorlarının klinik kullanımını kolaylaştırmak amacıyla belirli puan bantları tanımlanmıştır. Buna göre 0-1 puan tamamen kontrol altında, 2-5 puan çoğunlukla kontrol altında, 6-11 puan orta düzeyde kontrol altında, 12-19 puan az kontrol altında ve 20-28 puan kontrol altında olmayan hastalık durumunu ifade etmektedir. ≥6 puan değeri, hastalığın yeterli düzeyde kontrol altında olmadığını gösteren pratik bir kesme noktası olarak önerilmektedir (153).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ETİK KURUL

Tez konusu Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu tarafından onaylanmıştır.
Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 14.01.2025 tarihli 2883 nolu onayı ile gerçekleştirilmiştir (Ek-1).

3.2 ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

3.2.1 Çalışma Grubunun Oluşturulması

Bu çalışma, 1 Mart 2025-1 Nisan 2026 tarihleri arasında S.B.Ü. Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran, Hanifin ve Rajka AD tanı kriterlerini karşılayan hastalar arasında gerçekleştirildi. 16-85 yaş aralığında olan, Hanifin ve Rajka AD tanı kriterlerini karşılayan, çalışmaya katılmayı kabul eden ve ölçekleri okuyup anlayabilecek eğitim düzeyine sahip hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, 16 yaşından küçük veya 85 yaşından büyük olan, okuma-yazma bilmeyen, ölçekleri anlama ve uygun şekilde doldurma konusunda yetersizlik saptanan ve önceden tanı almış psikiyatrik hastalığı bulunan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır. Ölçek geçerlilik ve güvenirlik çalışmalarında önerilen örneklem büyüklüğü her madde için 5-10 kat katılımcı olacak şekilde, toplamda 300'e kadar birey olarak belirtilmektedir (154). Çalışmada kullanılan RECAP ölçeği 7 maddeden oluştuğundan örneklem büyüklüğü 70 hasta olarak belirlenmiş ve ve veri toplama süreci bu sayıya ulaşıldığında tamamlanmıştır. Çalışmada kontrol grubu bulunmamaktadır.

3.2.2 Çalışma Protokolü

Bu metodolojik çalışma, prospektif ve tek merkezli olarak yürütüldü. Hastalar anketler ile ilgili bilgilendirildi ve yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, gelir düzeyi), yaşam tarzı özellikleri (sigara ve alkol kullanımı), vücut kitle

indeksi (VKİ), Fitzpatrick deri tipi, eşlik eden sistemik hastalıklar ile kişisel ve ailesel alerjik hastalık öyküsü kaydedildi.

Çalışmada ölçüt özelliklerinin değerlendirilmesi COSMIN (COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments) kılavuzu önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir (155). Hastalara RECAP ölçeğinin Türkçe versiyonu, pik ve ortalama NRS, ADCT-TR ve Skindeks-16 uygulanmıştır. Hastalık şiddeti, EASI ile hesaplanmış ve araştırmacı tarafından vIGA-AD kullanılarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca hastalığın kontrol düzeyi, genel iyilik hali ve öznel hastalık şiddeti, tek maddelik hasta-bildirimli global değerlendirme soruları aracılığıyla kaydedildi. Test-tekrar test güvenirliğinin değerlendirilmesi amacıyla, iki hafta sonraki takip vizitinde klinik olarak stabil olduğu kabul edilen, hasta tarafından bildirilen global AD şiddeti ve/veya kontrol değerlendirmesi düzeyi değişmeyen, 29 olguda RECAP ölçeğinin Türkçe versiyonu yeniden uygulanmıştır.

Çalışma süresince hastalara ek bir klinik ya da laboratuvar test uygulanmamıştır. Tüm veriler hasta görüşmesi sırasında ve hasta dosyalarından elde edilerek standart veri toplama formlarına kaydedilmiş ve istatistiksel analizler için uygun şekilde kodlanmıştır.

3.2.3 Ölçeğin Dil Uyarlama Süreci

RECAP ölçeğinin Türkçe uyarlama süreci, PROM'ların çeviri ve kültürel adaptasyonuna yönelik olarak Uluslararası Farmakoekonomi ve Sonuç Araştırmaları Derneği (ISPOR) tarafından tanımlanan İyi Uygulama İlkeleri doğrultusunda yürütülmüştür (156). Orijinal RECAP ölçeğinin geliştiricilerinden ve Nottingham Üniversitesi'nden gerekli kullanım izni alınmıştır (150).

İlk aşamada ölçek ana dili Türkçe olan ve İngilizceye hakim iki bağımsız çevirmen tarafından İngilizceden Türkçeye ileri çeviri yöntemiyle çevrilmiştir. Sonrasında, iki ileri çeviri karşılaştırılarak anlam farklılıkları tartışılmış ve uzlaşı sağlanarak tek bir Türkçe taslak oluşturulmuştur. Oluşturulan bu versiyon, ana dili İngilizce olan ve Türkçe bilen bir çevirmen tarafından geriye çeviri yöntemiyle İngilizceye çevrilmiştir. Son aşamada, geri çeviri metni Laura Howells tarafından orijinal İngilizce versiyon ile karşılaştırılmış ve kavramsal eşdeğerlik değerlendirilmiş,

gerekli görülen ifadeler düzeltilerek son Türkçe versiyon oluşturulmuştur. Dil ve anlam bütünlüğü açısından kontrol edilmiştir.

"Recap of Atopic Eczema (RECAP)" olan orijinal ölçeğin başlığının Türkçe hali "Atopik Egzama Durum Değerlendirmesi (RECAP-TR)" olarak isimlendirilmiştir.

3.3 KULLANILAN ÖLÇEKLER

3.3.1 Atopik Egzama Durum Değerlendirmesi

Atopik Egzama Durum Değerlendirmesi, AD'de hastalık kontrolünü hasta perspektifinden değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş olup Cronbach alfa katsayısı 0,89 olarak bildirilmiştir. 7 maddeden oluşan hasta bildirimli bir ölçektir. Her madde 0-4 arasında puanlanmakta olup toplam skor 0-28 arasında değişmektedir. Yüksek skor, hastalık kontrolünün daha düşük olduğunu göstermektedir. Katılımcılardan son 7 gün içerisindeki deneyimlerini dikkate alarak RECAP ölçeğinin Türkçe versiyonu doldurmaları istenmiştir. (Ek-2)

3.3.2 Atopik Dermatit Kontrol Aracı

2019 yılında Parisier ve arkadaşları tarafından hazırlanmış, Cronbach alfa katsayısı 0,94 olarak saptanmıştır (157). Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği ise Özkesici Kurt ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Cronbach alpha katsayısı=0.945). Hastalık kontrolünü hasta perspektifinden değerlendiren, 6 maddeden oluşan hasta bildirimli bir ölçektir. Her madde 0-4 puan arasında puanlanmakta olup toplam skor 0-24 arasında değişmektedir. Toplam skorunun 7 ve üzerinde olması, hastalığın yeterli düzeyde kontrol altında olmadığını göstermekle birlikte kontrol değişimini değerlendirmede ise klinik olarak anlamlı değişim eşiği 5 puan olarak kabul edilmektedir. (Ek-3)

3.3.3 Skindeks-16

Dermatolojik hastalıklarda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla Chren ve ark. tarafından 1996 yılında başlangıçta 61 maddelik bir ölçek olarak geliştirilmiştir (160). Yapılan psikometrik analizler sonucunda ölçek, geçerlilik

ve güvenirlik özellikleri korunarak önce 29 maddeye, daha sonra 16 maddeye indirgenmiştir (158,159). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması Koku Aksu ve ark. tarafından 2019 yılında yapılmıştır (160).

Skindeks-16; semptom, duygu ve fonksiyon olmak üzere üç alt boyuttan oluşmaktadır. Maddeler belirli son 7 gün içerisindeki etkilenimi değerlendirmektedir. Ölçeğin Türkçe versiyonunda maddeler 1-7 arası puanlanmakta olup, elde edilen toplam skorlar 0-100 puanlık doğrusal bir ölçeğe dönüştürülerek sunulmaktadır. Yüksek skor yaşam kalitesinde daha fazla etkilenmeyi göstermektedir. (Ek-4)

3.3.4 Egzama Alan ve Şiddet İndeksi

Egzama Alan ve Şiddet İndeksi, AD'nin klinik şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş, hekim tarafından uygulanan objektif bir klinik skorlamadır. Ölçek, psoriazis için kullanılan Psoriazis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) sisteminden uyarlanarak 1998 yılında geliştirilmiştir (161–163).

EASI değerlendirmesinde vücut dört anatomik bölgeye ayrılır: baş-boyun, üst ekstremiteler, gövde ve alt ekstremiteler. Her bölgede eritem, indürasyon/papülasyon/ödem, ekskoriasyon ve likenifikasyon bulguları 0 (yok) ile 3 (şiddetli) arasında puanlanır. Bu bölgelerdeki tutulum yüzdesi derecelendirilir ve bölgesel ağırlık katsayıları kullanılarak toplam skor hesaplanır. Toplam skor 0 ile 72 arasında değişmektedir. EASI toplam skorunun klinik şiddet düzeylerine göre sınıflandırılmasında; 0 puan "temiz", 0,1-5,9 puan "hafif", 6,0-22,9 puan "orta" ve 23,0-72 puan ise "şiddetli" hastalık düzeyi olarak kabul edilmektedir (162).

3.3.5 Valide Araştırmacı Global Değerlendirmesi

AD'nin genel klinik şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş, hekim tarafından uygulanan global bir derecelendirme ölçeğidir. Ölçek, klinik araştırmalarda kullanılan Araştırmacının Global Değerlendirmesi (IGA) ölçütlerinin standardizasyonunu sağlamak amacıyla uluslararası uzman dermatologların katkısıyla geliştirilmiştir. vIGA-AD, 0'dan 4'e kadar uzanan beş basamaklı bir ölçek olup: 0 puan "temiz", 1 puan "neredeyse temiz", 2 puan "hafif", 3 puan "orta" ve 4 puan "şiddetli" hastalığı ifade etmektedir (Ek-5).

Değerlendirme; eritem, endürasyon, papülasyon ve likenifikasyon gibi temel inflamatuvar bulguların morfolojik özelliklerine dayanır. Ölçeğin geliştirilme sürecinde içerik geçerliliği sağlanmış ve güvenilirlik analizlerinde yüksek düzeyde gözlemciler arası uyum bildirilmiştir (163).

3.3.6 Kaşıntı Numerik Derecelendirme Ölçeği

AD'de kaşıntı şiddetinin hasta tarafından değerlendirilmesini sağlayan tek maddelik, 11 basamaklı bir hasta bildirimli ölçektir. Ölçekte kaşıntı şiddeti 0 "hiç kaşıntı yok" ile 10 "hayal edilebilecek en şiddetli kaşıntı" arasında puanlanır. Yüksek skorlar daha şiddetli kaşıntıyı göstermektedir.

Bu çalışmada son 24 saat içerisindeki pik ve ortalama kaşıntı şiddeti NRS kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda ölçeğin test-tekrar test güvenirliğinin yüksek olduğu, benzer kaşıntı ölçütleri ile güçlü korelasyon gösterdiği ve klinik değişime duyarlı olduğu bildirilmiştir (164,165). Klinik olarak anlamlı değişim eşiğinin yaklaşık ≥2-4 puanlık azalma olduğu gösterilmiştir (166).

3.3.7 Tek Maddelik Hasta-Bildirimli Ölçütler

Hastaların hastalık deneyimine ilişkin genel algılarını değerlendirmek amacıyla üç adet tek maddelik hasta-bildirimli ölçüt kullanılmıştır (167).

AD kontrolüne ilişkin hasta global değerlendirmesi, "Son bir hafta içerisinde atopik dermatitinizin kontrolü hakkında genel izleniminiz nedir?" sorusu ile değerlendirilmiştir. Yanıt seçenekleri beşli Likert tipi olarak "0=hiç kontrollü değil", "1=az kontrollü", "2=orta derecede kontrollü", "3=çoğunlukla kontrollü" ve "4=tamamen kontrollü" şeklinde sunulmuştur (157).

AD'de genel iyilik haline ilişkin hasta global değerlendirmesi, hastanın AD'ye bağlı genel durum algısını değerlendirmek amacıyla "Atopik dermatit genel iyilik halinizi nasıl değerlendirirsiniz?" sorusu ile ölçülmüştür. Yanıt seçenekleri "0=kötü", "1=orta", "2=iyi", "3=çok iyi" ve "4=mükemmel" olarak kaydedilmiştir.

Öznel hastalık şiddeti ise "Egzamanızı nasıl değerlendirirsiniz?" sorusu ile sorgulanmıştır. Bu soruya verilen yanıtlar "0=temiz", "1=hafif", "2=orta" ve "3=şiddetli" kategorileri üzerinden değerlendirilmiştir (157).

3.4 İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 24.0 ve JAMOVI (versiyon 2.6.44) paket programları kullanılarak gerçekleştirildi.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile, ayrıca histogram grafikleri ve çarpıklık-basıklık katsayıları incelenerek değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, birinci ve üçüncü çeyreklik değer, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Grupların karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

RECAP ölçeğinin Türkçe versiyonunun iç tutarlılığı Cronbach alfa katsayısı ve madde toplam puan korelasyonu ile değerlendirildi. Çalışmada toplam madde korelasyonları 0,30'dan büyük maddeler güvenilir olarak kabul edilirken, Cronbach alfa katsayısının alt sınırı 0,70 olarak kabul edildi (168,169).

Test-tekrar test güvenirliğini değerlendirmek amacıyla daha önce anket uygulanan 29 katılımcıya iki hafta sonra ölçek yeniden uygulandı. Test-tekrar test güvenirliği Spearman korelasyon analizi ve iki yönlü karışık etkiler modeli kullanılarak hesaplanan sınıf içi korelasyon katsayısı (Intraclass Correlation Coefficient, ICC) ile değerlendirildi. Bu katsayısının >0,70 olması kabul edilebilir olarak kabul edildi (170).

Yapı geçerliliğinin değerlendirilmesinde Açımlayıcı Faktör Analizi (AFA) ve Doğrulayıcı Faktör Analizi (DFA) kullanıldı. Veri setinin faktör analizine uygunluğu Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) katsayısı ve Bartlett küresellik testi ile incelendi. AFA'da maddelerin faktör yükü değerlerinin en az 0.30 olması gerektiği önerisine uyuldu (171,172). Ölçeğin faktör yapısını değerlendirmek amacıyla Jamovi (2.6.44) paket programında DFA uygulandı. Modelin veri uyumu için ki-kare/serbestlik derecesi oranı (χ^2/df), *Root Mean Square Error of Approximation* (RMSEA), *Standardized Root Mean Square Residual* (SRMR), *Tucker-Lewis Index* (TLI), *Comparative Fit Index* (CFI) hesaplandı.

Eş zamanlı ölçüt geçerliliği, RECAP ölçeğinin Türkçe versiyonunun toplam puanı ile ADCT-TR, Skindeks-16, vIGA-AD, tek maddelik hasta-bildirimli ölçütler

ve NRS skorları arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilerek incelendi.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.5 ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan kişi, süreç boyunca katkı sağlayan kişiler veya tez danışmanı; çalışmanın tasarlanması, verilerin toplanması, verilerin değerlendirilmesi veya yazım aşamasında karar vermelerini uygunsuz bir biçimde etkileyebilecek maddi veya manevi herhangi bir destek almamıştır. Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

4. BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya toplam 70 AD hastası dahil edilmiştir. Katılımcıların %51,4'ü kadın (n=36), %48,6'sı erkekti (n=34). Hastaların yaş ortalaması 34,10±14,49 yıl olup, yaş aralığı 16-70 yıl arasında değişmekteydi. Katılımcıların yarısından fazlası üniversite mezunu (%52,9) ve bekâr (%52,9) idi; gelir düzeyi açısından olguların %50,0'si asgari ücretin altında gelire sahipti. Sigara kullanımı %32,9 oranında aktif içicilik şeklinde olup, alkol kullanımı %4,3 idi. Vücut kitle indeksi dağılımına bakıldığında hastaların %38,6'sı fazla kilolu ve %20,0'si obez olarak değerlendirildi. Fitzpatrick deri tipi dağılımında ise en sık Tip III (%54,3) saptandı (Tablo-2).

Tablo 2. Çalışma grubunun sosyodemografik ve klinik özelliklerine göre dağılımı

Değişken	**Alt grup**	**n (%)**
Cinsiyet	Kadın	36 (51,4)
	Erkek	34 (48,6)
Öğrenim düzeyi	Ilkokul	8 (11,4)
	Ortaokul	5 (7,1)
	Lise	20 (28,6)
	Üniversite	37 (52,9)
Medeni durum	Evli	33 (47,1)
	Bekâr	37 (52,9)
Gelir düzeyi	Asgari ücretin altında	35 (50,0)
	Asgari ücret	9 (12,9)
	Asgari ücretin 2 katı	9 (12,9)
	Asgari ücretin 2 katı ile 3 katı arası	7 (10,0)
	Asgari ücretin 3 katından fazla	10 (14,2)
Sigara kullanımı	Kullanmamış	40 (57,1)

	Önceden kullanmış	7 (10,0)
	Aktif içici	23 (32,9)
Alkol kullanımı	Kullanmamış	58 (82,9)
	Önceden kullanmış	9 (12,9)
	Aktif içici	3 (4,3)
VKİ (kg/m²)	18,5 altı	5 (7,1)
	18,5-24,9	24 (34,3)
	25-29,9	27 (38,6)
	30 ve üzeri	14 (20,0)
Fitzpatrick deri tipi	Tip II	19 (27,1)
	Tip III	38 (54,3)
	Tip IV	13 (18,6)
Ek hastalık	Yok	56 (80,0)
	Var	14 (20,0)
	Kardiyovasküler hastalıklar	3
	Endokrin / metabolik hastalıklar	6
	Solunum sistemi hastalıkları	2
	Dermatolojik hastalıklar	1
	Gastrointestinal hastalıklar	1
	Psikiyatrik hastalıklar	1
Ek tedavi	Yok	61 (87,1)
	Var	9 (12,9)
	Kardiyovasküler hastalıklar	6
	Endokrin / metabolik hastalıklar	1
	Solunum sistemi hastalıkları	1
	Oftalmolojik hastalıklar	2
	Kas-iskelet sistemi hastalıkları	1

	Nörolojik hastalıklar	1
	Renal hastalıklar	1

Hastaların %75,7'sinde en az bir alerjik hastalık mevcut olup en sık alerjik rinitin (%61,4) eşlik ettiği gözlendi. Hastaların %14,3'ünde Tip 1 alerji öyküsü mevcuttu. Birinci derece akrabalarda alerjik hastalık öyküsü %57,1 ikinci derece akrabalarda ise bu oran %35,7 saptandı. Alerjik hastalık öyküsü ve eşlik eden atopik durumlara ilişkin veriler gösterilmiştir (Tablo-3).

Tablo 3. Çalışma grubunun alerjik özellikleri ve aile öyküsü

Değişken	**Alt grup**	**n (%)**
Hastada ek alerjik hastalık	Yok	17 (24,3)
	Var	53(75,7)
	Alerjik Astım	21 (30,0)
	Alerjik Rinit	43 (61,4)
	Alerjik Konjonktivit	25 (35,7)
	Tip 1 alerji	10 (14,3)
Hastadaki Tip 1 alerji	Yok	60 (85,7)
	Var	10 (14,3)
	Ürtiker	4
	Anjioödem	3
	Besin Alerjisi	7
	İlaç alerjisi	1
	Oral Alerji Sendromu	1
1. derece akrabada alerji	Yok	30 (42,9)
	Var	40 (57,1)
	Alerjik Astım	22 (31,4)
	Alerjik Rinit	24 (34,3)

	Alerjik Konjonktivit	4 (5,7)
	Tip 1 alerji	14 (20,0)
1. derece akrabada Tip 1 alerji	Yok	55 (78,6)
	Var	15 (21,4)
	Ürtiker	5
	Anjioödem	1
	Besin Alerjisi	1
	İlaç alerjisi	2
	Atopik Dermatit	8
2. derece akrabada alerji	Yok	45 (64,3)
	Var	25 (35,7)
	Alerjik Astım	25 (35,7)
	Alerjik Rinit	12 (17,1)
	Alerjik Konjonktivit	2 (2,9)
	Tip 1 alerji	5 (7,1)
2. derece akrabada Tip 1 alerji	Yok	65 (92,9)
	Var	5 (7,1)
	Ürtiker	
	Atopik dermatit	4
	Besin Alerjisi	1

Hastalık şiddeti klinik ölçeklerle değerlendirildiğinde EASI skoruna göre hastaların %65,7'si hafif, %30,0'u orta şiddette hastalık grubunda yer almakta olup, şiddetli hasta bulunmamaktaydı. vIGA-AD değerlendirmesine göre ise hastaların önemli bir kısmı hafif ve orta şiddette olup, sınırlı sayıda hastada şiddetli hastalık mevcuttu (Tablo-4).

Tablo 4. Hastalık şiddeti ve klinik değerlendirme ölçütleri

Değişken	Alt grup	n (%)
EASI skoru	Temiz	3 (4,3)
	Hafif	46 (65,7)
	Orta	21 (30,0)
	Şiddetli	0 (0)
vIGA-AD skoru	Temiz	8 (11,4)
	Neredeyse Temiz	21 (30,0)
	Hafif	16 (22,9)
	Orta	20 (28,6)
	Şiddetli	5 (7,1)
AD kontrolü hasta global değerlendirmesi	Hiç kontrollü değil	3 (4,3)
	Az kontrollü	7 (10,0)
	Orta derece kontrollü	22 (31,4)
	Çoğunlukla kontrollü	25 (35,7)
	Tamamen kontrollü	13 (18,6)
AD hasta global değerlendirmesi	Kötü	11 (15,7)
	Orta	20 (28,6)
	İyi	19 (27,1)
	Çok iyi	15 (21,4)
	Mükemmel	5 (7,2)
Öznel hastalık şiddeti	Temiz	9 (12,9)
	Hafif	24 (34,2)
	Orta	23 (32,9)
	Şiddetli	14 (20,0)
Kaşıntı NRS ortalama	0-2	28 (40,0)
	3-6	24 (34,2)
	7-8	16 (22,9)

	9-10	2 (2,9)
Kaşıntı NRS pik	0-2	20 (28,6)
	3-6	27 (38,6)
	7-8	11 (15,7)
	9-10	12 (17,1)

RECAP Ölçeğinin Türkçe versiyonunun toplam puanı ortalama 10,19±7,31 (medyan: 8,50) olarak bulundu. Skindeks-16 toplam puanı ortalaması 46,06±32,38, ADCT-TR toplam puan ortalaması 8,34±6,62 idi. Diğer ölçeklere ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 5'te sunulmuştur (Tablo-5).

Tablo 5. Çalışma Grubunun Klinik özellikleri ve çalışmada kullanılan ölçeklere ait tanımlayıcı istatistikleri

	Ort±SS	**Min-Max**	**Medyan**
Yaş (yıl)	34,10±14,49	16-70	32
Hastalık süresi (ay)	129,75±122,26	8-600	96
RECAP Ölçeğinin Türkçe versiyonu	10,19±7,31	0-27	8,50
Skindeks-16	46,06±32,38	0-100	46
ADCT-TR	8,34±6,62	0,00-23	6
Kaşıntı NRS ortalama	3,86±2,82	0-10	3
Kaşıntı NRS pik	4,74±3,17	0-10	4

4.2 GÜVENİRLİK BULGULARI

RECAP ölçeğinin Türkçe versiyonunun iç tutarlılığı Cronbach alfa katsayısı ve madde-toplam puan korelasyonları ile değerlendirildi. Ölçeğin Cronbach alfa katsayısı 0,927 olarak bulundu. Standardize edilmiş maddelere dayalı Cronbach alfa

katsayısı ise 0,934 olarak hesaplandı. Bu değerler ölçeğin çok yüksek düzeyde iç tutarlılığa sahip olduğunu göstermektedir.

Madde-toplam puan korelasyonları 0,707 ile 0,860 arasında değişmektedir. Herhangi bir maddenin ölçekten çıkarılması durumunda Cronbach alfa katsayısında anlamlı bir artış olmadığı saptanmıştır. Maddeler arası korelasyonlar incelendiğinde korelasyon katsayılarının 0,540 ile 0,833 arasında değiştiği görüldü (Tablo-6).

Tablo 6. Atopik Egzama Durum Değerlendirmesinin güvenirlik analizi

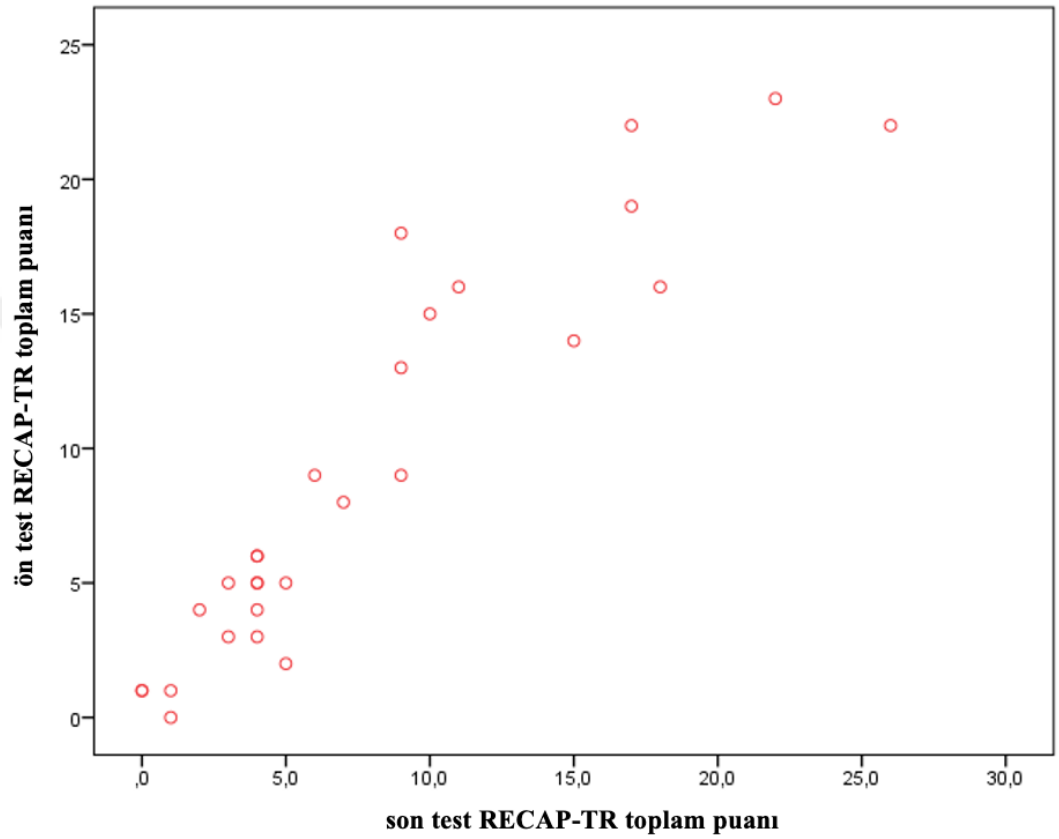
	Düzeltilmiş Madde-Toplam Korelasyon	**Maddeler Arası Korelasyon**	**Madde Çıkarıldığında Cronbach Alpha Katsayısı**	**Cronbach Alpha Katsayısı**
RECAP1	0,860	0,642-0,771	0,910	0,927
RECAP2	0,795	0,540-0,833	0,915	
RECAP3	0,849	0,610-0,833	0,908	
RECAP4	0,739	0,540-0,685	0,921	
RECAP5	0,755	0,608-0,733	0,921	
RECAP6	0,707	0,564-0,661	0,924	
RECAP7	0,790	0,583 - 0,762	0,915	

Test-tekrar test güvenirliği 29 katılımcı üzerinde 2 hafta arayla yapılan uygulama ile değerlendirildi. RECAP toplam puanları arasında Spearman korelasyon katsayısı r=0,928 (p<0,001) olarak bulundu. İki yönlü karışık etkiler modeli kullanılarak hesaplanan ICC değeri 0,927 (95% GA: 0,898-0,951) olarak saptandı. Bu sonuçlar ölçeğin zaman içinde yüksek düzeyde kararlılık gösterdiğini ortaya koymaktadır (Tablo-7) (Şekil-1).

Tablo 7. Atopik Egzama Durum Değerlendirmesinin test-tekrar test güvenilirliği

Analiz	**r değeri**	**p değeri**

Spearman Korelasyon Analizi	0.928	<0.001
ICC	0,927	



Şekil 1. Atopik Egzama Durum Değerlendirmesinin ön test ve son test sonuçları arasındaki serpilme diyagramı

Yüksek düzeyde iç tutarlılığı ve test-tekrar test güvenilirliği olan yedi maddelik RECAP ölçeğinin Türkçe versiyonu RECAP-TR olarak isimlendirildi.

4.3 YAPI GEÇERLİLİĞİ BULGULARI

RECAP-TR ölçeğinin faktör yapısını incelemek amacıyla AFA uygulanmıştır. Veri setinin faktör analizine uygunluğu Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) örneklem yeterlilik katsayısı ve Bartlett küresellik testi ile değerlendirilmiştir. KMO değerinin 0,883 bulunması, örneklem büyüklüğünün AFA için yeterli olduğunu göstermektedir.

Bartlett küresellik testinin istatistiksel olarak anlamlı olması (χ^2=378,486; sd=21; p<0,001) verilerin faktör analizi için uygun olduğunu ortaya koymaktadır.

Açımlayıcı faktör analizinde temel bileşenler analizi (Principal Component Analysis) yöntemi kullanıldı ve maddelerin faktör yükü değerlerinin en az 0,30 olması kriteri benimsendi. Analiz sonucunda ölçeğin tek faktörlü bir yapı sergilediği görüldü. Birinci bileşenin özdeğeri 5,018 olup toplam varyansın %71,683'ünü açıklamaktaydı. Bu maddelerin tek bir ortak faktör altında toplandığını ve ölçeğin tek boyutlu olduğunu göstermektedir. Maddelerin faktör yükleri 0,785 ile 0,904 arasında değişmekte olup tamamı 0,40'ın üzerindeydi. (Tablo-8)

Tek faktörlü yapının doğrulanması amacıyla DFA uygulanmış ve model uyum indeksleri değerlendirildi. Uyum indeksleri modelin veriye iyi uyum gösterdiğini ortaya koydu (SRMR=0,036; CFI=0,994; TLI=0,992). Bununla birlikte RMSEA değerinin 0,122 olması, model uyumunun bu ölçüt açısından sınırlı olabileceğini düşündürmektedir.

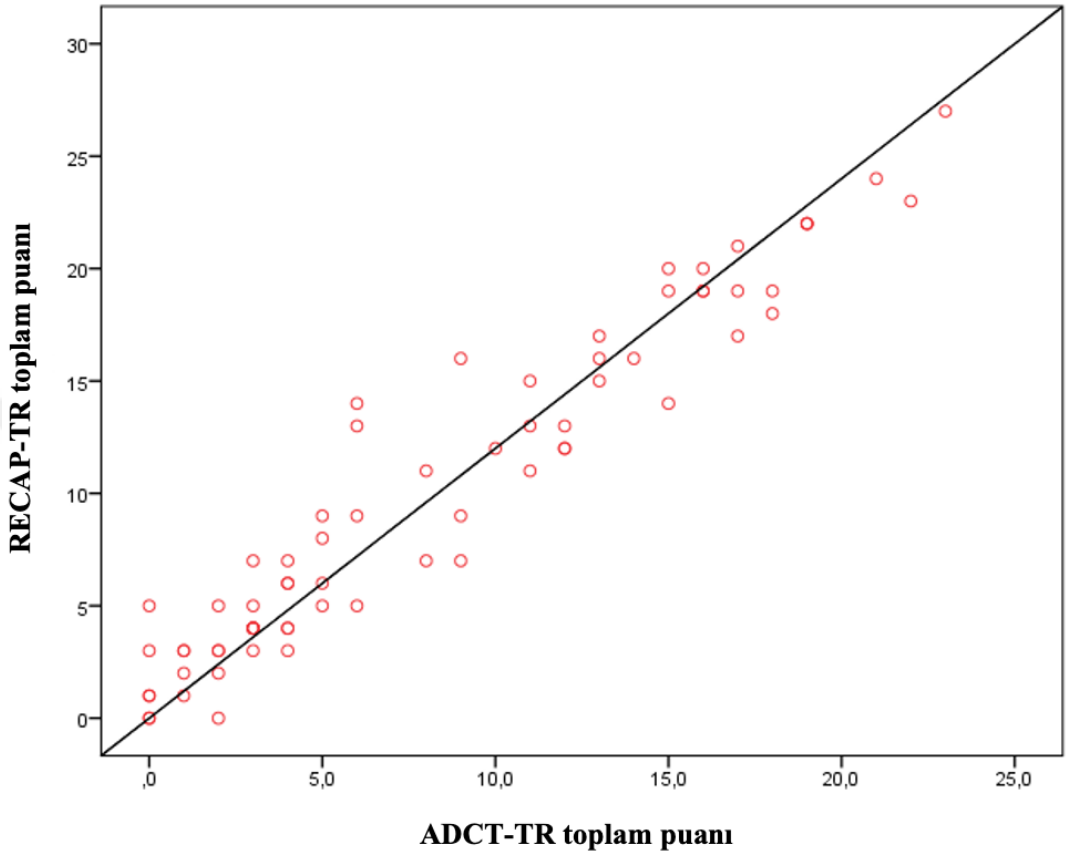
Tablo 8. Atopik Egzama Durum Değerlendirmesinin açımlayıcı faktör analizi sonuçları

Madde	Faktör yükü	Ortak varyans değerleri
RECAP1	0,904	0,817
RECAP2	0,851	0,724
RECAP3	0,890	0,791
RECAP4	0,812	0,659
RECAP5	0,826	0,683
RECAP6	0,785	0,616
RECAP7	0,853	0,728

4.4 YAKINSAK GEÇERLİLİK BULGULARI

Ölçeğin yakınsak (eş zamanlı ölçüt) geçerliliği, RECAP-TR toplam puanı ile hastalık kontrolü, semptom yükü ve klinik şiddetle ilişkili ölçütler arasındaki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. RECAP-TR toplam puanı ile ADCT-

TR toplam puanı arasında çok güçlü pozitif korelasyon saptandı (r=0,954; p<0,001) (Şekil-2).



Şekil 2. Atopik Egzama Durum Değerlendirmesi ile Atopik Dermatit Kontrol Aracı arasındaki serpilme diyagramı

Kaşıntı şiddeti ile ilişki incelendiğinde, RECAP-TR toplam puanının hem ortalama kaşıntı NRS (r=0,896; p<0,001) hem de pik kaşıntı NRS (r=0,894; p<0,001) ile güçlü pozitif korelasyon gösterdiği görüldü. Araştırmacı global değerlendirmesi olan vIGA-AD ile RECAP-TR arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı (r=0,513; p<0,001).

Tek maddelik hasta-bildirimli ölçütlerle ilişkiler incelendiğinde öznel hastalık şiddeti değerlendirmesi ile RECAP-TR arasında güçlü pozitif korelasyon bulundu. AD hasta global değerlendirmesi ve AD kontrolü hasta global değerlendirmesi ile RECAP-TR arasında ise güçlü negatif korelasyon saptandı (Tablo-9).

Yaşam kalitesi ölçeği Skindeks-16 ile RECAP-TR toplam puanı arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon izlenmiş olup, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (r=-0,179; p=0,137).

Tablo 9. Atopik Egzama Durum Değerlendirmesinin yakınsak geçerlilik analizi sonuçları

Ölçüt	Spearman r	p
ADCT-TR	0,954	<0,001
Skindeks-16	-0,179	0,137
Kaşıntı NRS Ortalama	0,896	<0,001
Kaşıntı NRS Pik	0,894	<0,001
AD kontrol hasta global değerlendirmesi	-0,643	<0,001
AD hasta global değerlendirmesi	-0,786	<0,001
Öznel Hastalık Şiddeti	0,670	<0,001
vIGA-AD	0,513	<0,001
EASI	0,413	<0,001

4.5 ATOPİK EGZAMA DURUM DEĞERLENDİRMESİNİN KLİNİK ŞİDDETE VE HASTA BİLDİRİMLİ ÖLÇEKLERE GÖRE KARŞILAŞTIRMASI

RECAP-TR toplam puanının klinik şiddete ve hasta bildirimli ölçeklere göre dağılımı non-parametrik testlerle karşılaştırıldı. Klinik şiddet grupları (EASI, vIGA-AD) ve tek maddelik hasta-bildirimli ölçekler ile RECAP-TR skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı.

EASI sınıflamasına göre RECAP-TR toplam puanları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekteydi (p=0,002). EASI "hafif" grupta RECAP-TR medyanı 6,00 (1,00-13,25), "orta" grupta 16,00 (7,50-21,00) olarak saptandı. EASI skoru 0 (temiz) olan 3 olgu analizden çıkarıldı.

vIGA-AD kategorileri arasında RECAP-TR toplam puanı açısından anlamlı farklılık bulundu (p<0,001). RECAP-TR toplam puanı medyanı vIGA-AD temiz grupta 5,50 (3,00-8,50), neredeyse temiz grupta 4,00 (2,50-10,50), hafif grupta 12,50 (3,10-18,75), orta grupta 12,50 (3,10-19,00) ve şiddetli grupta 20,00 (14,50-22,00) idi. İkili karşılaştırmalarda (düzeltilmiş anlamlılık) neredeyse temiz-hafif (p=0,016), neredeyse temiz-şiddetli (p=0,005) ve temiz-şiddetli (p=0,036) grupları arasında anlamlı fark saptandı (Tablo-10).

Tablo 10. Atopik Egzama Durum Değerlendirmesinin klinik şiddet grupları ile karşılaştırılması

Değişken	**Alt grup**	**RECAP-TR Medyan (25p-75p)**	**p değeri**
EASI	Hafif (0,1-5,9)	6,00 (1,00-13,25)	p=0,002*
	Orta (6,0-22,9)	16,00 (7,50-21,00)	
vIGA-AD	Temiz	5,50 (3,00-8,50)	<0,001
	Neredeyse temiz	4,00 (2,50-10,50)	
	Hafif	12,50 (3,10-18,75)	
	Orta	12,50 (3,10-19,00)	
	Şiddetli	20,00 (14,50-22,00)	
vIGA-AD: Neredeyse Temiz-Hafif:0,016; Neredeyse Temiz-Şiddetli: 0,005; Temiz-Şiddetli: 0,036 Adjusted Significance (Düzeltilmiş Anlamlılık Düzeyi)			

Kruskal Wallis test **: EASI şiddet sınıfı "Temiz" olan 3 olgu analizden çıkarılmıştır.*

Tek maddelik hasta-bildirimli ölçütlere göre yapılan karşılaştırmalarda RECAP-TR toplam puanı gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptandı (AD kontrol hasta global değerlendirmesi, AD hasta global değerlendirmesi ve öznel hastalık şiddeti için her biri p<0,001). RECAP-TR toplam puanı, hastalık kontrolünün

azalması, AD ilişkili genel iyilik halinin kötüleşmesi ve öznel şiddetin artması ile yükselme eğilimindeydi. İkili karşılaştırmalara ilişkin ayrıntılar Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11. Atopik Egzama Durum Değerlendirmesinin tek maddelik hasta-bildirimli ölçütler ile karşılaştırılması

Değişken	**Alt grup**	**Ort±SS (medyan)**	**Medyan (25p-75p)**	**p değeri**
AD kontrol hasta global değerlendirmesi	Kontrolsüz / Az kontrollü	17,50±2,007	18,00 (15,50-22,00)	<0,001
	Orta derecede kontrollü	13,64±1,332	13,00 (7,75-19,25)	
	Çoğunlukla kontrollü	7,36±1,165	5,00 (3,50-10,50)	
	Tamamen kontrollü	4,15±1,187	3,00 (1,00-6,50)	
Orta derecede kontrollü-Tamamen kontrollü: p<0,001; Kontrolsüz / Az kontrollü-Tamamen kontrollü: p<0,001; Orta derecede kontrollü-Çoğunlukla kontrollü: p=0,014; Kontrolsüz / Az kontrollü-Çoğunlukla kontrollü: p=0,005 Adjusted Significance (Düzeltilmiş Anlamlılık Düzeyi)				
AD hasta global değerlendirmesi	Kötü	19,27±1,192	19,00 (17,00-22,00)	<0,001
	Orta	14,40±1,168	15,00 (11,00-19,00)	
	İyi	7,47±1,239	5,00 (4,00-9,00)	
	Çok iyi	3,47±0,608	3,00 (2,00-4,00)	
	Mükemmel	3,80±2,478	1,00 (0,00-9,00)	

Orta-Çok iyi: p<0,001; Kötü-Çok iyi: p<0,001; Orta-Mükemmel: p=0,015; Kötü-Mükemmel: p=0,001; Kötü-İyi:p=0,002 Adjusted Significance (Düzeltilmiş Anlamlılık Düzeyi)				
Öznel hastalık şiddeti	Temiz	3,44±1,029	3,00 (0,50-6,00)	<0,001
	Hafif	6,96±1,089	5,00 (3,00-11,75)	
	Orta	10,70±1,255	11,00 (5,00-16,00)	
	Şiddetli	19,21±1,387	19,50 (17,75-22,25)	
Temiz-Orta:p=0,025; Temiz-Şiddetli:p<0,001; Hafif-Şiddetli:p<0,001; Orta-Şiddetli:p=0,018 Adjusted Significance (Düzeltilmiş Anlamlılık Düzeyi)				

Kruskal Wallis test

Sosyodemografik değişkenlere göre yapılan karşılaştırmalarda medeni durum ve alkol kullanımı ile medyan RECAP-TR toplam puanı arasında anlamlı farklılık saptandı (p<0,05). Diğer sosyodemografik değişkenler ile RECAP-TR toplam puanı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p>0,05) (Tablo-12).

Tablo 12. Sosyodemografik değişkenlere göre Atopik Egzama Durum Değerlendirmesi skorlarının karşılaştırılması

Değişken	**Alt grup**	**RECAP-TR Medyan (25p-75p)**	**p değeri**
Cinsiyet	Kadın	12 (4,25-17,00)	p=0,180
	Erkek	7 (3,00-14,50)	
Öğrenim düzeyi	İlkokul ve Ortaokul	7 (4,00-17,50)	
	Lise	14,5 (4,25-19,00)	p=0,240
	Üniversite	7 (3,00-13,50)	
Medeni durum	Evli	6 (3,00-13,00)	**p=0,030**

	Bekâr	12 (5,00-19,00)	
Gelir düzeyi	Asgari ücret ve altı	11(4,00-17,75)	
	Asgari ücret ve 3 katı arası	9 (3,50-9,00)	
	Asgari ücretin 3 katı üstü	4 (3,00-8,25)	p=0,114
Sigara kullanımı	Kullanmamış	8 (4,25-16,00)	
	Önceden kullanmış	8 (2,00-14,00)	p=0,771
	Aktif içici	9 (4,00-19,00)	
Alkol kullanımı	Kullanmamış	10 (4,00-18,25)	
	Önceden kullanmış ve aktif kullanan	4 (3,00-10,25)	**p=0,023**
VKİ (kg/m²)	<25	13 (4,50-19,00)	p=0,085
	25-29,9	5 (3,00-11,00)	
	30 ve üzeri	9 (3,75-15,75)	
Fitzpatrick deri tipi	Tip II	12 (4,00-19,00)	p=0,341
	Tip III	8 (3,00-16,00)	
	Tip IV	7 (3,00-16,50)	
Ek alerjik hastalık	Yok	5 (4,00-12,50)	p=0,137
	Var	11 (4,00-18,50)	
Hastada Tip 1 alerji	Yok	9 (4,00-16,00)	
	Var	4 (2,75-18,25)	p=0,485

5.TARTIŞMA

Atopik dermatit, alevlenme ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bir dermatozdur. Hastalık yükü yalnızca objektif inflamatuvar bulgularla sınırlı değildir; kaşıntı, uyku bozukluğu, emosyonel etkilenim, günlük yaşam aktivitelerinde bozulma da hastalık deneyiminin temel bileşenlerini oluşturur. Bu nedenle günümüzde AD şiddetinin değerlendirmesinde hekim-raporlu şiddet ölçeklerinin yanı sıra hasta bildirimli ölçütlerin de kullanılması önerilmektedir. HOME girişimi tarafından belirlenen çekirdek sonuç alanları içinde "uzun dönem kontrol" ayrı bir alan olarak tanımlanmakta ve bu alan için RECAP veya ADCT'nin kullanımı önerilmektedir. Bu çalışmada, erişkin AD hastalarında RECAP ölçeğinin Türkçe versiyonunun psikometrik özellikleri değerlendirilmiş ve elde edilen bulgular, ölçeğin Türk popülasyonunda hasta tarafından algılanan hastalık kontrolünü ölçmek için güvenilir ve geçerli bir araç olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda RECAP-TR'nin yüksek iç tutarlılık ve test-tekrar test güvenirliği ile anlamlı yapı geçerliliği gösterdiği saptanmıştır. Çalışmanın temel katkısı, AD'de giderek daha fazla önem kazanan uzun dönem hastalık kontrolü kavramını Türkçe konuşan erişkin hastalarda standardize biçimde değerlendirebilecek bir araç için geçerlilik kanıtı sunmasıdır.

Çalışmamızda iç tutarlılığın yüksek bulunması, ölçeğin maddelerinin birlikte tutarlı biçimde çalıştığını göstermektedir. Cronbach alfa katsayısının 0,927 olması ve madde-toplam korelasyonlarının 0,707 ile 0,860 arasında değişmesi, maddelerin ölçeğin toplam puanına anlamlı katkı sağladığını ortaya koymaktadır. Ayrıca herhangi bir maddenin çıkarılmasının alfa katsayısında belirgin bir artışa yol açmaması, ölçeğin dengeli bir yapıya sahip olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda elde edilen Cronbach alfa katsayısının, RECAP'ın İngilizce validasyon çalışmasında bildirilen 0,89 değerinde olduğu gibi 0,70'in üzerinde olması, ölçeğin Türkçe versiyonunda kavramsal yapının korunduğunu desteklemektedir (153,173–175).

Ayrıca 2 hafta arayla yapılan test-tekrar test analizinde Spearman korelasyon katsayısının 0,928, ICC değerinin ise 0,927 bulunması, ölçeğin zaman içinde yüksek kararlılık sergilediğini göstermektedir. Bu bulgular daha önce farklı dillerde yapılan RECAP validasyon çalışmalarında bildirilen güvenilirlik sonuçlarıyla uyumludur. Felemenkçe validasyon çalışmasında ICC değerinin 0,988; Çince versiyonunda 0,96

ve İngilizce validasyon çalışmasında 0,85 olarak rapor edilmesi; ölçeğin farklı popülasyonlarda da mükemmel düzeyde (ICC>0,75) psikometrik performans gösterebildiğini desteklemektedir (153,166,175).

Yapı geçerliliği analizlerinde KMO katsayısının 0,883 bulunması ve Bartlett küresellik testinin anlamlı olması, veri setinin faktör analizi için uygun olduğunu göstermiştir. AFA'da ölçeğin tek faktörlü bir yapı sergilemesi, birinci bileşenin özdeğerinin 5,018 olması ve toplam varyansın %71,683'ünü açıklaması, RECAP-TR maddelerinin istatistiksel olarak birbiriyle ilişkili olduğunu ve ölçeğin göreli olarak homojen bir yapı gösterdiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte RECAP-TR geliştirilirken biçimlendirici (formative) bir ölçüm yaklaşımı benimsenmiş olup maddeler tek bir latent faktörün yansımaları olarak değil, birlikte egzama kontrolünü oluşturan bileşenler olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, faktör analizi sonuçları yorumlanırken dikkatli olunmalı ve elde edilen bulgular ölçeğin yapısal bütünlüğüne ilişkin destekleyici, ancak sınırlı nitelikte kanıtlar olarak değerlendirilmelidir.

COSMIN önerilerinde de vurgulandığı üzere biçimlendirici ölçüm modellerinde faktör analizi gibi yapısal yöntemlerin kullanımı zorunlu değildir (176). Nitekim önceki RECAP validasyon çalışmalarında yapı geçerliliği çoğunlukla diğer hasta-bildirimli sonuç ölçütleri ile yapılan korelasyon analizleri üzerinden değerlendirilmiş, faktör analizi sınırlı olarak kullanılmıştır (173,174). Bu açıdan çalışmamız, RECAP'in Türkçe versiyonunun faktör yapısına ilişkin ek bilgi sağlamakla birlikte elde edilen tek faktörlü yapı hastaların egzama kontrolünü daha bütüncül bir deneyim olarak algıladığını ve toplam RECAP-TR puanının kullanılmasının uygun olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda RECAP-TR ve ADCT-TR toplam skorları arasında saptanan yüksek düzeydeki pozitif korelasyon ($r=0,954$; $p<0,001$), ölçeğin yakınsak geçerliliğini güçlü bir şekilde desteklemektedir. Her iki aracın da hasta perspektifinden egzama kontrolünü değerlendirmeye odaklanması bu güçlü ilişkiyi beklenen bir bulgu haline getirmektedir. Nitekim HOME VII uzlaşı toplantısında RECAP ve ADCT, uzun dönem egzama kontrolünü izlemek için önerilen yüksek kaliteli ölçütler olarak sınıflandırılmıştır (144).

Literatürdeki İspanyolca ($r=0,91$), Çince ($r=0,89$) ve yakın zamanda İngilizce ($r=0,970$) validasyon çalışmaları da bulgularımızla paralellik göstermektedir

(175,177,178). Oosterhaven ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hastaların %80'inin ADCT ve RECAP arasında belirgin bir tercih belirtmemesi ve yakın zamanda geliştirilen dönüşüm denklemleri ile ölçeklerin sonuçlarının karşılaştırılabilmesi, her iki aracın klinik pratikte birbirine alternatif olabileceklerini desteklemektedir (178,179).

Bununla birlikte RECAP, ADCT'den farklı olarak kaşıntıyı doğrudan değerlendiren özgün bir madde içermektedir; kaşıntının hastalık deneyimindeki merkezi rolü göz önüne alındığında bu durum, RECAP'in egzama kontrolünü daha kapsamlı bir düzlemde ele almasına katkı sağlamaktadır (180). Ayrıca çalışmamızda, RECAP-TR ile AD kontrolüne ilişkin hasta global değerlendirmesi arasında beklenen yönde orta düzeyde korelasyon ($r=-0,643$; $p<0,001$) saptandı. Bu sonuç, ölçeğin hastanın öznel kontrol algısını sadece semptom bazlı değil, bütüncül bir deneyim olarak başarıyla yansıttığını göstermektedir.

RECAP-TR ile kaşıntı şiddeti arasında saptanan güçlü ilişki, AD yönetiminde klinik açıdan kritik bir öneme sahiptir. AD'nin temel semptomu olan kaşıntı; uyku bozukluğu ve yaşam kalitesindeki düşüşün de ana belirleyicisidir. Literatürde, klinisyen odaklı objektif bulguların hastanın kaşıntı kaynaklı yaşadığı subjektif iyileşmeleri her zaman tam olarak yansıtamadığı vurgulanmaktadır (181). Bu bağlamda, çalışmamızda hem ortalama hem de pik kaşıntı NRS skorları ile RECAP-TR arasında saptanan yüksek düzeydeki korelasyon ($r=0,89$), ölçeğin hasta deneyiminin temel bir bileşenini başarıyla yakaladığını desteklemektedir. Elde ettiğimiz bu katsayı, Felemenkçe validasyon çalışması ($r=0,89$) ile parelellik sergilerken, Çince çalışmasında ($r=0,62$) bildirilen verilerin üzerindedir (153,175). Çalışmamızdaki bulgular, RECAP-TR'nin yalnızca genel kontrolü değil, hastanın semptom yükünü de anlamlı biçimde yansıtabildiğini ortaya koymaktadır.

Öte yandan, RECAP-TR ile araştırmacı bildirimli klinik şiddet ölçütleri arasındaki ilişkinin, hasta bildirimli ölçütlere kıyasla daha düşük olması, ölçeğin sunduğu özgün klinik katkı olarak değerlendirilmelidir. Çalışmamızda EASI ($r=0,413$; $p<0,001$) ve vIGA-AD ($r=0,513$; $p<0,001$) ile orta düzeyde korelasyon saptanmış; buna karşın RECAP-TR skorlarının hem EASI ($p=0,002$) hem de vIGA-AD ($p<0,001$) şiddet kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık sergilediği görülmüştür. Klinik şiddet grupları arasında gözlenen bu anlamlı farklılıklar, ölçeğin

bilinen grup geçerliliğini (known-group validity) desteklemektedir. Bu bulgular; İsveççe (r=0,63; p<0,001) ve Felemenkçe (r=0,67; p<0,001) validasyon çalışmalarında vIGA-AD ile bildirilen orta düzeyli korelasyonlarla büyük ölçüde paralellik göstermektedir (153,174). Klinik şiddet arttıkça hasta tarafından algılanan kontrol kaybının da artması beklenen bir durum olsa da verilerdeki değişkenlik, bazı hastaların hafif klinik bulgulara rağmen ciddi bir kontrol kaybı yaşadığını desteklemektedir. Bu durum, egzama kontrolünün yalnızca objektif inflamasyon şiddetiyle açıklanamayacak; semptom yükü, yaşam kalitesi ve hastanın tedaviye uyumu gibi çok boyutlu bir yapı olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda elde edilen dikkat çekici bulgulardan biri, RECAP-TR ile Skindeks-16 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyonun saptanmamış olmasıdır (r=-0,179; p=0,137). Bu sonuç; Felemenkçe (r =0,86), İngilizce (r=0,81) ve Çince (r =0,58) validasyon çalışmalarında bildirilen yakınsak geçerlilik kanıtlarıyla tezat oluşturmaktadır. Ancak bu durum, ölçülen yapıların doğasındaki farklılıklar ve örneklem spesifik özelliklerle açıklanabilir. İlk olarak, RECAP-TR hastalık kontrolünü semptom temelli ve hastalığa özgü bir çerçevede ele alırken; Skindeks-16, deri hastalığının duygusal ve fonksiyonel yaşam kalitesi üzerindeki daha geniş etkilerini ölçmektedir. Dolayısıyla, hastalık kontrolü ile yaşam kalitesi bozulması her zaman paralel bir değişim sergilemeyebilir.

Öte yandan, Çince validasyon çalışmasında da vurgulandığı üzere, kültürel farklılıklar ve sosyal normlar hastaların algısını şekillendirebilmektedir (175,182). Literatür, bazı popülasyonların egzama kontrolünü değerlendirirken AD'ye özgü semptomlara daha fazla ağırlık verdiğini, yaşam kalitesi üzerindeki etkileri ise ikincil planda tutabildiğini göstermektedir (183). Bu durum PROM'ların geçerliliği doğrulanırken kültürel ve dilsel bağlamın kritik rolünü bir kez daha vurgulamaktadır. Son olarak, örneklemimizin büyük ölçüde hafif ve orta şiddetteki hastalardan oluşması, yaşam kalitesindeki bozulmanın sınırlı kalmasına, hastalık kontrolü ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin daha düşük düzeyde saptanmasına neden olmuş olabilir. Mevcut bulgular, gelecekte daha geniş ve farklı şiddet düzeylerini içeren örneklemlerle yapılacak kültürlerarası çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda RECAP-TR skorları ile cinsiyet, eğitim düzeyi, sigara kullanımı, VKİ veya deri tipi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Buna karşın,

medeni durum ve alkol kullanımı ile hastalık kontrolü arasında istatistiksel farklılıklar görülmüştür. Bekâr bireylerde hastalık kontrolünün daha düşük çıkması, literatürde AD ile medeni durum arasındaki değişken ve yer yer tutarsız ilişkilerle benzerlik göstermektedir (184,185). Bu bulgu; sosyal desteğin stres üzerindeki tamponlayıcı etkisiyle açıklanabilir. Ancak örneklem büyüklüğünün sınırlı olması nedeniyle, bu bulgunun rastlantısal bir anlamlılık olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Alkol kullanımı ile daha iyi hastalık kontrolü arasında saptanan ilişki, yaygın beklentinin aksine olsa da bu konudaki bilimsel veriler oldukça çelişkilidir (181,182). Araştırmalar arasındaki bu tutarsızlıklar, örneklemlerin kültürel ve sosyal yapılarına bağlanabilir. Saptanan sonuç "ters nedensellik" ile açıklanabilir: Hastalığı daha şiddetli olan bireyler, alkolün kaşıntıyı tetiklemesi veya ilaçlarla etkileşime girmesi endişesiyle alkolden kaçınırken; kontrolü daha iyi olan hastalar sosyal yaşamda daha rahat alkol tüketiyor olabilir.

Bu çalışmanın klinik açıdan en önemli sonucu, RECAP'in Türkçe konuşan erişkin AD hastalarında rutin izlem ve araştırma ortamlarında kullanılabilecek pratik ve güvenilir bir araç olduğunu ortaya koymasıdır. Ölçeğin kısa olması, hasta tarafından doldurulabilmesi ve hasta tarafından algılanan kontrol ile güçlü ilişki göstermesi, özellikle ortak karar verme süreçlerindeki klinik değerini pekiştirmektedir. Buna karşın, çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak çalışma tek merkezde yürütülmüş ve toplam 70 erişkin hasta ile sınırlı kalmıştır; bu durum bulguların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. İkinci olarak, örneklemdeki klinik şiddet dağılımının ağırlıklı olarak hafif ve orta düzeyde yoğunlaşması, sonuçların şiddetli hastalık grubundaki yansımalarının değerlendirilmesini güçleştirebilir. Üçüncü sınırlılık ise çalışmanın yalnızca erişkin popülasyonu kapsamasıdır; bu nedenle çocuk, adölesan ve bakım veren versiyonları için ayrı validasyon çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Son olarak Türkçe versiyon için taban-tavan etkisi, yanıt verebilirlik, en küçük saptanabilir değişim ve klinik olarak anlamlı değişim gibi yorumlanabilirlik ölçütleri henüz kapsamlı biçimde analiz edilmemiştir.

Gelecek çalışmaların çok merkezli örneklemlerde, daha geniş hastalık şiddeti dağılımı ile, özellikle RECAP-TR için kesme değeri, skor bantları ve klinik olarak anlamlı değişim eşiklerini belirlemeye odaklanması ölçeğin klinik pratikteki kullanım değerini daha da artıracaktır. Buna rağmen çalışmanın prospektif tasarımı, standart

psikometrik protokollerin titizlikle uygulanması hem hasta hem de klinisyen temelli referans ölçütlerle kapsamlı bir karşılaştırma sunması ve bilinen grup analizleri ile desteklenmesi araştırmanın güçlü yönlerini oluşturmaktadır.

Sonuç olarak; RECAP ölçeğinin Türkçe versiyonu (RECAP-TR), erişkin AD hastalarında hastalık kontrolünü değerlendirmek için geçerli ve güvenilir bir ölçüm aracı niteliğindedir. Mevcut bulgular, ölçeğin klinik pratikteki kullanım potansiyelini kanıtlar niteliktedir. Gelecekte yapılacak çok merkezli ve boylamsal çalışmalarla desteklendiği takdirde RECAP-TR; Türk dermatoloji pratiğinde rutin hasta izlemi ve klinik araştırmalarda standart bir değerlendirme için güçlü bir aday olacaktır.

6.KAYNAKLAR

1. The University of Nottingham. Recap of atopic eczema (RECAP): an outcome measurement instrument to capture ‘eczema control’. [Internet]. [cited 2026 Feb 25]. Available from: https://www.nottingham.ac.uk/ research/groups/cebd/resources/recap.aspx.
2. Williams HC. Atopic Dermatitis. New England Journal of Medicine. 2005 Jun 2;352(22):2314–24. doi:10.1056/NEJMcp042803.
3. Elias PM, Wakefield JS. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2014 Oct;134(4):781-791.e1. doi:10.1016/j.jaci.2014.05.048.
4. Taïeb A, Wallach D, Tilles G. The History of Atopic Eczema/Dermatitis. In: Handbook of Atopic Eczema. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag. p. 10–20. doi:10.1007/3-540-29856-8_2.
5. Eming A. Atopic Dermatitis. In: Encyclopedia of Medical Immunology. New York, NY: Springer New York; 2014. p. 88–91. doi:10.1007/978-1-4614-9194-1_459
6. Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. Journal of Immunology. 1923;8(3):163–82.
7. Wise F, Sulzberger MB. Footnote on problem of eczema, neurodermatitis and lichenification. In: The 1933 Year Book of Dermatology and Syphilogy. Chicago: The Year Book Publishers; 1933. p. 38–9.
8. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic Features of Atopic Dermatitis. Acta Derm Venereol. 1980 Nov 11;60:44–7. doi:10.2340/00015555924447.
9. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, et al. The U.K. Working Party’s Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis.. British Journal of Dermatology. 1994 Sep;131(3):383–96. doi:10.1111/j.1365-2133.1994.tb08530.x
10. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2003 Dec;49(6):1088–95. doi:10.1016/S0190-9622(03)02539-8.
11. Tian J, Zhang D, Yang Y, Huang Y, Wang L, Yao X, et al. Global epidemiology of atopic dermatitis: a comprehensive systematic analysis and

modelling study. British Journal of Dermatology. 2023 Dec 20;190(1):55–61. doi:10.1093/bjd/ljad339.

12. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. The Lancet. 2006 Aug;368(9537):733–43. doi:10.1016/S0140-6736(06)69283-0.
13. Roduit C, Frei R, Depner M, Karvonen AM, Renz H, Braun-Fahrländer C, et al. Phenotypes of Atopic Dermatitis Depending on the Timing of Onset and Progression in Childhood. JAMA Pediatr. 2017 Jul 1;171(7):655. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.0556.
14. Paternoster L, Savenije OEM, Heron J, Evans DM, Vonk JM, Brunekreef B, et al. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018 Mar;141(3):964–71. doi:10.1016/j.jaci.2017.09.044.
15. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2004 May;113(5):925–31. doi:10.1016/j.jaci.2004.01.778.
16. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. The Lancet. 2016 Mar;387(10023):1109–22. doi:10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
17. Schram ME, Tedja AM, Spijker R, Bos JD, Williams HC, Spuls PhI. Is there a rural/urban gradient in the prevalence of eczema? A systematic review. British Journal of Dermatology. 2010 May;162(5):964–73. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09689.x.
18. Tsakok T, McKeever TM, Yeo L, Flohr C. Does early life exposure to antibiotics increase the risk of eczema? A systematic review. British Journal of Dermatology. 2013 Nov;169(5):983–91. doi:10.1111/bjd.12476.
19. Kabashima K, Otsuka A, Nomura T. Linking air pollution to atopic dermatitis. Nat Immunol. 2017 Jan 16;18(1):5–6. doi:10.1038/ni.3615.
20. Engebretsen KA, Bager P, Wohlfahrt J, Skov L, Zachariae C, Nybo Andersen AM, et al. Prevalence of atopic dermatitis in infants by domestic water hardness

and season of birth: Cohort study. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017 May;139(5):1568-1574.e1. doi:10.1016/j.jaci.2016.11.021.

21. Zhang A, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: A systematic review and metaanalysis. J Am Acad Dermatol. 2015 Apr;72(4):606-616.e4. doi:10.1016/j.jaad.2014.12.013.

22. Apfelbacher CJ, Diepgen TL, Schmitt J. Determinants of eczema: population-based cross-sectional study in Germany. Allergy. 2011 Feb;66(2):206–13. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02464.x.

23. Chiesa Fuxench ZC, Mitra N, Del Pozo D, Hoffstad O, Shin DB, Margolis DJ. Risk of atopic dermatitis and the atopic march paradigm in children of mothers with atopic illnesses: A birth cohort study from the United Kingdom. J Am Acad Dermatol. 2024 Mar;90(3):561–8. doi:10.1016/j.jaad.2023.11.013.

24. Larsen FS. Atopic dermatitis: A genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. J Am Acad Dermatol. 1993 May;28(5):719–23. doi:10.1016/0190-9622(93)70099-F.

25. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. The Lancet. 2020 Aug;396(10247):345–60. doi:10.1016/S0140-6736(20)31286-1..

26. Martin MJ, Estravís M, García-Sánchez A, Dávila I, Isidoro-García M, Sanz C. Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis: An Updated Systematic Review. Genes (Basel). 2020 Apr 18;11(4):442. doi:10.3390/genes11040442.

27. Smith FJD, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE, Zhao Y, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. Nat Genet. 2006 Mar 29;38(3):337–42. doi:10.1038/ng1743.

28. Irvine AD, Irwin McLean WH. Breaking the (Un)Sound Barrier: Filaggrin Is a Major Gene for Atopic Dermatitis. Journal of Investigative Dermatology. 2006 Jun;126(6):1200–2. doi:10.1038/sj.jid.5700365.

29. Irvine AD, McLean WHI, Leung DYM. Filaggrin Mutations Associated with Skin and Allergic Diseases. New England Journal of Medicine. 2011 Oct 6;365(14):1315–27. doi:10.1056/NEJMra1011040.

30. Brown SJ, Kroboth K, Sandilands A, Campbell LE, Pohler E, Kezic S, et al. Intragenic Copy Number Variation within Filaggrin Contributes to the Risk of

Atopic Dermatitis with a Dose-Dependent Effect. Journal of Investigative Dermatology. 2012 Jan;132(1):98–104. doi:10.1038/jid.2011.342.

31. Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Chiricozzi A, Nograles KE, Shemer A, Fuentes-Duculan J, et al. Broad defects in epidermal cornification in atopic dermatitis identified through genomic analysis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2009 Dec;124(6):1235-1244.e58. doi:10.1016/j.jaci.2009.09.031.
32. Kim BE, Leung DYM, Boguniewicz M, Howell MD. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. Clinical Immunology. 2008 Mar;126(3):332–7. doi:10.1016/j.clim.2007.11.006.
33. Suárez-Fariñas M, Tintle SJ, Shemer A, Chiricozzi A, Nograles K, Cardinale I, et al. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011 Apr;127(4):954-964.e4. doi:10.1016/j.jaci.2010.12.1124.
34. De Benedetto A, Slifka MK, Rafaels NM, Kuo IH, Georas SN, Boguniewicz M, et al. Reductions in claudin-1 may enhance susceptibility to herpes simplex virus 1 infections in atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011 Jul;128(1):242-246.e5. doi:10.1016/j.jaci.2011.02.014.
35. Walley AJ, Chavanas S, Moffatt MF, Esnouf RM, Ubhi B, Lawrence R, et al. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. Nat Genet. 2001 Oct 4;29(2):175–8. doi:10.1038/ng728.
36. Koh BH, Hwang SS, Kim JY, Lee W, Kang MJ, Lee CG, et al. Th2 LCR is essential for regulation of Th2 cytokine genes and for pathogenesis of allergic asthma. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010 Jun 8;107(23):10614–9. doi:10.1073/pnas.1005383107..
37. Paternoster L, Standl M. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. Nat Genet. 2015 Dec 19;47(12):1449–56. doi:10.1038/ng.3424.
38. Jakasa I, Verberk MM, Esposito M, Bos JD, Kezic S. Altered Penetration of Polyethylene Glycols into Uninvolved Skin of Atopic Dermatitis Patients. Journal of Investigative Dermatology. 2007 Jan;127(1):129–34. doi:10.1038/sj.jid.5700582

39. Elias PM, Wakefield JS. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2014 Oct;134(4):781-791.e1. doi:10.1016/j.jaci.2014.05.048.

40. Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: Outside-inside-outside pathogenic mechanisms. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2008 Jun;121(6):1337–43. doi:10.1016/j.jaci.2008.01.022.

41. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WHI, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2008 Oct;122(4):689–93. doi:10.1016/j.jaci.2008.08.002 PubMed PMID: 18774165.

42. Drislane C, Irvine AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020 Jan;124(1):36–43. doi:10.1016/j.anai.2019.10.008 PubMed PMID: 31622670.

43. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WHI. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. J Cell Sci. 2009 May 1;122(Pt 9):1285–94. doi:10.1242/jcs.033969 PubMed PMID: 19386895.

44. Hachem JP, Houben E, Crumrine D, Man MQ, Schurer N, Roelandt T, et al. Serine Protease Signaling of Epidermal Permeability Barrier Homeostasis. Journal of Investigative Dermatology. 2006 Sep;126(9):2074–86. doi:10.1038/sj.jid.5700351.

45. Lee SE, Jeong SK, Lee SH. Protease and Protease-Activated Receptor-2 Signaling in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis. Yonsei Med J. 2010;51(6):808. doi:10.3349/ymj.2010.51.6.808.

46. Bonnart C, Deraison C, Lacroix M, Uchida Y, Besson C, Robin A, et al. Elastase 2 is expressed in human and mouse epidermis and impairs skin barrier function in Netherton syndrome through filaggrin and lipid misprocessing. Journal of Clinical Investigation. 2010 Mar 1;120(3):871–82. doi:10.1172/JCI41440.

47. Garcovich S, Maurelli M, Gisondi P, Peris K, Yosipovitch G, Girolomoni G. Pruritus as a Distinctive Feature of Type 2 Inflammation. Vaccines (Basel). 2021 Mar 23;9(3). doi:10.3390/vaccines9030303 PubMed PMID: 33807098.

48. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. Nat Rev Drug Discov. 2016 Jan 16;15(1):35–50. doi:10.1038/nrd4624.

49. Leung DYM, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. J Allergy Clin Immunol. 2014 Oct;134(4):769–79. doi:10.1016/j.jaci.2014.08.008 PubMed PMID: 25282559.

50. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant A V., Boguniewicz M, DeBenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2009 Sep;124(3):R7–12. doi:10.1016/j.jaci.2009.07.012.

51. Eyerich K, Novak N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. Allergy. 2013 Aug;68(8):974–82. doi:10.1111/all.12184.

52. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive activation of TH2/TH22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2012 Dec;130(6):1344–54. doi:10.1016/j.jaci.2012.07.012.

53. Saeki H, Kabashima K, Tokura Y, Murata Y, Shiraishi A, Tamamura R, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study. British Journal of Dermatology. 2017 Aug;177(2):419–27. doi:10.1111/bjd.15493.

54. Khattri S, Brunner PM, Garcet S, Finney R, Cohen SR, Oliva M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. Exp Dermatol. 2017 Jan 9;26(1):28–35. doi:10.1111/exd.13112.

55. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, et al. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. Cell. 2017 Sep;171(1):217-228.e13. doi:10.1016/j.cell.2017.08.006

56. Tominaga M, Takamori K. Peripheral itch sensitization in atopic dermatitis. Allergology International. 2022 Jul;71(3):265–77. doi:10.1016/j.alit.2022.04.003

57. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, et al. IL-31: A new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. Journal of

Allergy and Clinical Immunology. 2006 Feb;117(2):411–7. doi:10.1016/j.jaci.2005.10.033

58. Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. Staphylococcus aureus and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship. Trends Microbiol. 2018 Jun;26(6):484–97. doi:10.1016/j.tim.2017.11.008 PubMed PMID: 29233606.

59. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. Genome Res. 2012 May;22(5):850–9. doi:10.1101/gr.131029.111

60. Totté JEE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SGMA. Prevalence and odds of S Staphylococcus aureus carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. British Journal of Dermatology. 2016 Oct;175(4):687–95. doi:10.1111/bjd.14566

61. Woo TE, Sibley CD. The emerging utility of the cutaneous microbiome in the treatment of acne and atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2020 Jan;82(1):222–8. doi:10.1016/j.jaad.2019.08.078

62. Deleuran M, Vestergaard C. Clinical heterogeneity and differential diagnosis of atopic dermatitis. British Journal of Dermatology. 2014 Jul;170:2–6. doi:10.1111/bjd.12933

63. Julián-Gónzalez RE, Orozco-Covarrubias L, Durán-McKinster C, Palacios-Lopez C, Ruiz-Maldonado R, Sáez-de-Ocariz M. Less Common Clinical Manifestations of Atopic Dermatitis: Prevalence by Age. Pediatr Dermatol. 2012 Sep 2;29(5):580–3. doi:10.1111/j.1525-1470.2012.01739.x.

64. Torrelo A. Atopic dermatitis in different skin types. What is to know? Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2014 May 4;28(s3):2–4. doi:10.1111/jdv.12480.

65. Williams HC. What is atopic dermatitis and how should it be defined in epidemiological studies? In: Atopic Dermatitis. Cambridge University Press; 2000. p. 3–24. doi:10.1017/CBO9780511545771.003.

66. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2014 Feb;70(2):338–51. doi:10.1016/j.jaad.2013.10.010.

67. Schmitt J, Langan S, Williams HC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2007 Dec;120(6):1389–98. doi:10.1016/j.jaci.2007.08.011.

68. Charman CR, Venn AJ, Williams H, Bigby M. Measuring Atopic Eczema Severity Visually. Arch Dermatol. 2005 Sep 1;141(9). doi:10.1001/archderm.141.9.1146.

69. Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, Nankervis H, Williams HC, Simpson EL. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. J Am Acad Dermatol. 2016 Feb;74(2):288–94. doi:10.1016/j.jaad.2015.09.062.

70. Rehal B, Armstrong A. Health Outcome Measures in Atopic Dermatitis: A Systematic Review of Trends in Disease Severity and Quality-of-Life Instruments 1985–2010. PLoS One. 2011 Apr 13;6(4):e17520. doi:10.1371/journal.pone.0017520.

71. Stalder JF, Barbarot S, Wollenberg A, Holm EA, De Raeve L, Seidenari S, et al. Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. Allergy. 2011 Aug;66(8):1114–21. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02577.x.

72. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR. Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2018 Jan;120(1):10-22.e2. doi:10.1016/j.anai.2017.10.039.

73. Leshem YA, Chalmers JR, Apfelbacher C, Furue M, Gerbens LAA, Prinsen CAC, et al. Measuring atopic eczema symptoms in clinical practice: The first consensus statement from the Harmonising Outcome Measures for Eczema in clinical practice initiative. J Am Acad Dermatol. 2020 May;82(5):1181–6. doi:10.1016/j.jaad.2019.12.055.

74. McAleer MA, Irvine AD. Atopic dermatitis. In: Bolognia JL, Schaffer J V., Cerroni L, editors. Dermatology. 5th ed. Elsevier; 2024. p. 210–31.

75. Singleton H, Hodder A, Almilaji O, Ersser SJ, Heaslip V, O'Meara S, et al. Educational and psychological interventions for managing atopic dermatitis

(eczema). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2024 Aug 12;2024(8). doi:10.1002/14651858.CD014932.pub2.

76. Miller DW, Koch SB, Yentzer BA, Clark AR, O'Neill JR, Fountain J, et al. An over-the-counter moisturizer is as clinically effective as, and more cost-effective than, prescription barrier creams in the treatment of children with mild-to-moderate atopic dermatitis: a randomized, controlled trial. J Drugs Dermatol. 2011 May;10(5):531–7. PubMed PMID: 21533301.

77. Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P. Topical corticosteroids for atopic eczema: clinical and cost effectiveness of once-daily vs. more frequent use. Br J Dermatol. 2005 Jan;152(1):130–41. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06410.x PubMed PMID: 15656813.

78. Bleehen SS, Chu AC, Hamann I, Holden C, Hunter JA, Marks R. Fluticasone propionate 0.05% cream in the treatment of atopic eczema: a multicentre study comparing once-daily treatment and once-daily vehicle cream application versus twice-daily treatment. Br J Dermatol. 1995 Oct;133(4):592–7. doi:10.1111/j.1365-2133.1995.tb02711.x PubMed PMID: 7577590.

79. Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, Ellis C, Girardi M, Goldfarb M, et al. A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. British Journal of Dermatology. 2007 Feb;156(2):203–21. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07538.x.

80. Egeberg A, Schwarz P, Harsløf T, Andersen YMF, Pottegård A, Hallas J, et al. Association of Potent and Very Potent Topical Corticosteroids and the Risk of Osteoporosis and Major Osteoporotic Fractures. JAMA Dermatol. 2021 Mar 1;157(3):275–82. doi:10.1001/jamadermatol.2020.4968 PubMed PMID: 33471030.

81. Rikkers SM, Holland GN, Drayton GE, Michel FK, Torres MF, Takahashi S. Topical tacrolimus treatment of atopic eyelid disease. Am J Ophthalmol. 2003 Mar;135(3):297–302. doi:10.1016/s0002-9394(02)01982-7 PubMed PMID: 12614745.

82. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic

dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2005 Mar 5;330(7490):516. doi:10.1136/bmj.38376.439653.D3 PubMed PMID: 15731121.

83. Paller AS, Lebwohl M, Fleischer AB, Antaya R, Langley RG, Kirsner RS, et al. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies. J Am Acad Dermatol. 2005 May;52(5):810–22. doi:10.1016/j.jaad.2004.12.038 PubMed PMID: 15858471.

84. Nakagawa H. Comparison of the efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment with topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis: review of randomised, double-blind clinical studies conducted in Japan. Clin Drug Investig. 2006;26(5):235–46. doi:10.2165/00044011-200626050-00001 PubMed PMID: 17163257.

85. Reitamo S, Wollenberg A, Schöpf E, Perrot JL, Marks R, Ruzicka T, et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. Arch Dermatol. 2000 Aug;136(8):999–1006. doi:10.1001/archderm.136.8.999 PubMed PMID: 10926735.

86. Tennis P, Gelfand JM, Rothman KJ. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. British Journal of Dermatology. 2011 Sep;165(3):465–73. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10363.x.

87. Legendre L, Barnetche T, Mazereeuw-Hautier J, Meyer N, Murrell D, Paul C. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2015 Jun;72(6):992–1002. doi:10.1016/j.jaad.2015.02.1116.

88. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2014 Aug;71(2):327–49. doi:10.1016/j.jaad.2014.03.030.

89. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2014 Dec;71(6):1218–33. doi:10.1016/j.jaad.2014.08.038.

90. Zhong CS, Elmariah SB. Phototherapy for Itch. Dermatol Clin. 2020 Jan;38(1):145–55. doi:10.1016/j.det.2019.08.008 PubMed PMID: 31753187.

91. Garritsen FM, Brouwer MWD, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. Br J Dermatol. 2014 Mar;170(3):501–13. doi:10.1111/bjd.12645 PubMed PMID: 24116934.

92. Ertam İ, Su Ö, Alper S, Sarıcaoğlu H, Karadağ AS, Odyakmaz Demirsoy E, et al. The Turkish guideline for the diagnosis and management of atopic dermatitis-2018. TURKDERM. 2018 Mar 29;52(1):6–23. doi:10.4274/turkderm.87143.

93. Burns EM, Ahmed H, Isedeh PN, Kohli I, Van Der Pol W, Shaheen A, et al. Ultraviolet radiation, both UVA and UVB, influences the composition of the skin microbiome. Exp Dermatol. 2019 Feb;28(2):136–41. doi:10.1111/exd.13854 PubMed PMID: 30506967.

94. Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, Bercovitch L, Cohen DE, Darr JM, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with phototherapy and systemic therapies. J Am Acad Dermatol. 2024 Feb;90(2):e43–56. doi:10.1016/j.jaad.2023.08.102

95. Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, Thyssen JP, Spuls PI, Irvine AD, et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. British Journal of Dermatology. 2018 Mar;178(3):768–75. doi:10.1111/bjd.15928.

96. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2014 Feb;133(2):429–38. doi:10.1016/j.jaci.2013.07.049.

97. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2018 May 20;32(5):657–82. doi:10.1111/jdv.14891.

98. Eichenfield LF, Ahluwalia J, Waldman A, Borok J, Udkoff J, Boguniewicz M. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of

Dermatology guidelines. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017 Apr;139(4):S49–57. doi:10.1016/j.jaci.2017.01.009.

99. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2018 Jun 28;32(6):850–78. doi:10.1111/jdv.14888.

100. Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity. Semin Nephrol. 2003 Sep;23(5):465–76. doi:10.1016/s0270-9295(03)00090-1 PubMed PMID: 13680536.

101. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, Fürstenberg A, Yang CL, Roeschel T, et al. The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium chloride cotransporter to cause hypertension. Nat Med. 2011 Oct 2;17(10):1304–9. doi:10.1038/nm.2497 PubMed PMID: 21963515.

102. Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, Christen-Zaech S, Deleuran M, Spuls P, et al. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2019 Sep 23;33(9):1644–59. doi:10.1111/jdv.15709.

103. McAleer MA, Flohr C, Irvine AD. Management of difficult and severe eczema in childhood. BMJ. 2012 Jul 23;345(jul23 2):e4770–e4770. doi:10.1136/bmj.e4770

104. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZN, Rochwerg B, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis. JAMA Dermatol. 2020 Jun 1;156(6):659. doi:10.1001/jamadermatol.2020.0796.

105. Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MMG, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011 Aug;128(2):353–9. doi:10.1016/j.jaci.2011.03.024.

106. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind,

randomised controlled trial. The Lancet. 2006 Mar;367(9513):839–46. doi:10.1016/S0140-6736(06)68340-2.

107. Alqarni AM, Zeidler MP. How does methotrexate work? Biochem Soc Trans. 2020 Apr 29;48(2):559–67. doi:10.1042/BST20190803.

108. Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, Bernier C, Guillet G, Lahfa M, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Mar;6(2):562-569.e3. doi:10.1016/j.jaip.2017.07.007..

109. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2022 Sep 1;36(9):1409–31. doi:10.1111/jdv.18345 PubMed PMID: 35980214.

110. Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, Moher D, Wells GA, Tugwell P. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. J Rheumatol. 1998 Jan;25(1):36–43. PubMed PMID: 9458200.

111. Allison A. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. Lupus. 2005 Mar 1;14(3_suppl):2–8. doi:10.1191/0961203305LU2109OA.

112. Phan K, Smith SD. Mycophenolate mofetil and atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis. Journal of Dermatological Treatment. 2020 Nov 16;31(8):810–4. doi:10.1080/09546634.2019.1642996.

113. Dias-Polak D, Bergman R, Avitan-Hersh E. Mycophenolate mofetil therapy in adult patients with recalcitrant atopic dermatitis. Journal of Dermatological Treatment. 2019 Jan 2;30(1):49–51. doi:10.1080/09546634.2018.1468068.

114. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. New England Journal of Medicine. 2014 Jul 10;371(2):130–9. doi:10.1056/NEJMoa1314768.

115. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. New England Journal of Medicine. 2016 Dec 15;375(24):2335–48. doi:10.1056/NEJMoa1610020.

116. Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, Blauvelt A, Bissonnette R, de Bruin-Weller M, et al. Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. Am J Clin Dermatol. 2020 Aug 17;21(4):567–77. doi:10.1007/s40257-020-00527-x.

117. Wollenberg A, Ariens L, Thurau S, van Luijk C, Seegräber M, de Bruin-Weller M. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab–clinical characteristics and treatment. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Sep;6(5):1778-1780.e1. doi:10.1016/j.jaip.2018.01.034.

118. Fleming P, Drucker AM. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Acad Dermatol. 2018 Jan;78(1):62-69.e1. doi:10.1016/j.jaad.2017.09.052

119. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour J - P., et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2)*. British Journal of Dermatology. 2021 Mar 30;184(3):437–49. doi:10.1111/bjd.19574.

120. Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, Paller AS, Armstrong AW, Drew J, et al. Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. JAMA Dermatol. 2020 Apr 1;156(4):411. doi:10.1001/jamadermatol.2020.0079.

121. Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, Bieber T, Sofen H, Taïeb A, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). J Am Acad Dermatol. 2018 May;78(5):863-871.e11. doi:10.1016/j.jaad.2018.01.017.

122. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M. Trial of Nemolizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. New England Journal of Medicine. 2020 Jul 9;383(2):141–50. doi:10.1056/NEJMoa1917006.

123. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, et al. Anti–Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. New England Journal of Medicine. 2017 Mar 2;376(9):826–35. doi:10.1056/NEJMoa1606490.

124. Bieber T, de la Salle H, Wollenberg A, Hakimi J, Chizzonite R, Ring J, et al. Human epidermal Langerhans cells express the high affinity receptor for immunoglobulin E (Fc epsilon RI). J Exp Med. 1992 May 1;175(5):1285–90. doi:10.1084/jem.175.5.1285.

125. Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012 Aug;12(4):406–11. doi:10.1097/ACI.0b013e328355365a.

126. Wollenberg A, Thomsen SF, Lacour JP, Jaumont X, Lazarewicz S. Targeting immunoglobulin E in atopic dermatitis: A review of the existing evidence. World Allergy Organization Journal. 2021 Mar;14(3):100519. doi:10.1016/j.waojou.2021.100519.

127. Solman L, Lloyd-Lavery A, Grindlay DJC, Rogers NK, Thomas KS, Harman KE. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2016. Part 1: treatment and prevention. Clin Exp Dermatol. 2019 Jun 31;44(4):363–9. doi:10.1111/ced.13885.

128. Olabi B, Worboys S, Garland T, Grindlay DJC, Rogers NK, Harman KE. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2018. Part 2: systemic therapies. Clin Exp Dermatol. 2020 Dec 22;45(8):980–5. doi:10.1111/ced.14304.

129. Amano W, Nakajima S, Kunugi H, Numata Y, Kitoh A, Egawa G, et al. The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2015 Sep;136(3):667-677.e7. doi:10.1016/j.jaci.2015.03.051.

130. Silverberg JI, Simpson EL, Wollenberg A, Bissonnette R, Kabashima K, DeLozier AM, et al. Long-term Efficacy of Baricitinib in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Partial Responders. JAMA Dermatol. 2021 Jun 1;157(6):691. doi:10.1001/jamadermatol.2021.1273.

131. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With

Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. JAMA Dermatol. 2021 Sep 1;157(9):1047. doi:10.1001/jamadermatol.2021.3023.

132. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. JAMA Dermatol. 2020 Aug 1;156(8):863. doi:10.1001/jamadermatol.2020.1406.

133. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2020 Jul;396(10246):255–66. doi:10.1016/S0140-6736(20)30732-7.

134. Scott IC, Hider SL, Scott DL. Thromboembolism with Janus Kinase (JAK) Inhibitors for Rheumatoid Arthritis: How Real is the Risk? Drug Saf. 2018 Jul 2;41(7):645–53. doi:10.1007/s40264-018-0651-5.

135. Dawson J, Doll H, Fitzpatrick R, Jenkinson C, Carr AJ. The routine use of patient reported outcome measures in healthcare settings. BMJ. 2010 Jan 18;340(jan18 1):c186–c186. doi:10.1136/bmj.c186.

136. Marshall S, Haywood K, Fitzpatrick R. Impact of patient-reported outcome measures on routine practice: a structured review. J Eval Clin Pract. 2006 Oct 19;12(5):559–68. doi:10.1111/j.1365-2753.2006.00650.x..

137. Churruca K, Pomare C, Ellis LA, Long JC, Henderson SB, Murphy LED, et al. Patient-reported outcome measures (PROMs): A review of generic and condition-specific measures and a discussion of trends and issues. Health Expectations. 2021 Aug 5;24(4):1015–24. doi:10.1111/hex.13254.

138. Kluzek S, Dean B, Wartolowska KA. Patient-reported outcome measures (PROMs) as proof of treatment efficacy. BMJ Evid Based Med. 2022 Jun;27(3):153–5. doi:10.1136/bmjebm-2020-111573.

139. Agarwal A, Pain T, Levesque J, Girgis A, Hoffman A, Karnon J, et al. Patient-reported outcome measures (PROMs) to guide clinical care: recommendations and challenges. Medical Journal of Australia. 2022 Jan 17;216(1):9–11. doi:10.5694/mja2.51355.

140. Carfora L, Foley CM, Hagi-Diakou P, Lesty PJ, Sandstrom ML, Ramsey I, et al. Patients' experiences and perspectives of patient-reported outcome measures in clinical care: A systematic review and qualitative meta-synthesis. PLoS One. 2022 Apr 21;17(4):e0267030. doi:10.1371/journal.pone.0267030.

141. Nguyen H, Butow P, Dhillon H, Sundaresan P. A review of the barriers to using Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) in routine cancer care. J Med Radiat Sci. 2021 Jun 19;68(2):186–95. doi:10.1002/jmrs.421

142. Prinsen CAC, Mokkink LB, Bouter LM, Alonso J, Patrick DL, de Vet HCW, et al. COSMIN guideline for systematic reviews of patient-reported outcome measures. Quality of Life Research. 2018 May 12;27(5):1147–57. doi:10.1007/s11136-018-1798-3..

143. Thomas KS, Apfelbacher CA, Chalmers JR, Simpson E, Spuls PI, Gerbens LAA, et al. Recommended core outcome instruments for health-related quality of life, long-term control and itch intensity in atopic eczema trials: results of the HOME VII consensus meeting*. British Journal of Dermatology. 2021 Jul 8;185(1):139–46. doi:10.1111/bjd.19751.

144. Spuls PI, Gerbens LAA, Simpson E, Apfelbacher CJ, Chalmers JR, Thomas KS, et al. Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), a core instrument to measure symptoms in clinical trials: a Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement. British Journal of Dermatology. 2017 Apr;176(4):979–84. doi:10.1111/bjd.15179.

145. Leshem YA, Chalmers JR, Apfelbacher C, Furue M, Gerbens LAA, Prinsen CAC, et al. Measuring atopic eczema symptoms in clinical practice: The first consensus statement from the Harmonising Outcome Measures for Eczema in clinical practice initiative. J Am Acad Dermatol. 2020 May;82(5):1181–6. doi:10.1016/j.jaad.2019.12.055.

146. Chalmers JR, Simpson E, Apfelbacher CJ, Thomas KS, Kobyletzki L, Schmitt J, et al. Report from the fourth international consensus meeting to harmonize core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME initiative). British Journal of Dermatology. 2016 Jul 19;175(1):69–79. doi:10.1111/bjd.14773.

147. Gabes M, Tischer C, Apfelbacher C. Measurement properties of quality-of-life outcome measures for children and adults with eczema: An updated systematic review. Pediatric Allergy and Immunology. 2020 Jan 18;31(1):66–77. doi:10.1111/pai.13120.

148. Stuart BL, Howells L, Pattinson RL, Chalmers JR, Grindlay D, Rogers NK, et al. Measurement properties of patient-reported outcome measures for eczema control: a systematic review. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2021 Oct 27;35(10):1987–93. doi:10.1111/jdv.17335.

149. Howells LM, Chalmers JR, Gran S, Ahmed A, Apfelbacher C, Burton T, et al. Development and initial testing of a new instrument to measure the experience of eczema control in adults and children: Recap of atopic eczema (RECAP). British Journal of Dermatology. 2020 Sep 20;183(3):524–36. doi:10.1111/bjd.18780.

150. Barbarot S, Rogers NK, Abuabara K, Aubert H, Chalmers J, Flohr C, et al. Strategies used for measuring long-term control in atopic dermatitis trials: A systematic review. J Am Acad Dermatol. 2016 Nov;75(5):1038–44. doi:10.1016/j.jaad.2016.05.043.

151. Howells LM, Chalmers JR, Cowdell F, Ratib S, Santer M, Thomas KS. 'When it goes back to my normal I suppose': a qualitative study using online focus groups to explore perceptions of 'control' among people with eczema and parents of children with eczema in the UK. BMJ Open. 2017 Nov 15;7(11):e017731. doi:10.1136/bmjopen-2017-017731.

152. Leshem YA, Chalmers JR, Apfelbacher C, Katoh N, Gerbens LAA, Schmitt J, et al. Measuring Atopic Eczema Control and Itch Intensity in Clinical Practice. JAMA Dermatol. 2022 Dec 1;158(12):1429. doi:10.1001/jamadermatol.2022.4211.

153. Zhang J, Ragamin A, Romeijn GLE, Loman L, Oosterhaven JAF, Schuttelaar MLA. Validity, reliability, responsiveness and interpretability of the Recap of atopic eczema (RECAP) questionnaire. British Journal of Dermatology. 2023 Oct 25;189(5):578–87. doi:10.1093/bjd/ljad247.

154. DeVellis RF. Scale Development: Theory and Applications. 4th ed. Washington, DC: Sage Publications; 2016.

155. Mokkink LB, Prinsen CA, Patrick DL. 2019 [Internet]. [cited 2026 Mar 14]. COSMIN Study Design checklist for Patient-reported outcome measurement instruments. Available from: https://www.cosmin.nl/wp-content/uploads/COSMIN-study-designing-checklist_final.pdf.

156. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, et al. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: Report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Value in Health. 2005 Mar;8(2):94–104. doi:10.1111/j.1524-4733.2005.04054.x.

157. Pariser DM, Simpson EL, Gadkari A, Bieber T, Margolis DJ, Brown M, et al. Evaluating patient-perceived control of atopic dermatitis: design, validation, and scoring of the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT). Curr Med Res Opin. 2020 Mar 3;36(3):367–76. doi:10.1080/03007995.2019.1699516.

158. Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ. Skindex, a Quality-of-Life Measure for Patients with Skin Disease: Reliability, Validity, and Responsiveness. Journal of Investigative Dermatology. 1996 Nov;107(5):707–13. doi:10.1111/1523-1747.ep12365600.

159. Chren MM, Lasek RJ, Sahay AP, Sands LP. Measurement properties of skindex-16: A brief quality-of-life measure for patients with skin diseases. J Cutan Med Surg. 2001 Mar;5(2):105–10. doi:10.1007/BF02737863.

160. Koku Aksu AE, Saraçoğlu ZN, Sabuncu İ, Chren MM, Tozun M. Validity and reliability of the Turkish version of the Skindex-16. TURKDERM. 2016 Sep 23;50(3):109–13. doi:10.4274/turkderm.32848.

161. Tofte S, Graeber M, Hanifin J. Eczema area and severity index (EASI): a new tool to evaluate atopic dermatitis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 1998;11:197..

162. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M, et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. Exp Dermatol. 2001 Feb 7;10(1):11–8. doi:10.1034/j.1600-0625.2001.100102.x.

163. Simpson E, Bissonnette R, Eichenfield LF, Guttman-Yassky E, King B, Silverberg JI, et al. The Validated Investigator Global Assessment for Atopic

Dermatitis (vIGA-AD): The development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2020 Sep;83(3):839–46. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.104.

164. Phan N, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, et al. Assessment of Pruritus Intensity: Prospective Study on Validity and Reliability of the Visual Analogue Scale, Numerical Rating Scale and Verbal Rating Scale in 471 Patients with Chronic Pruritus. Acta Dermato Venereologica. 2012;92(5):502–7. doi:10.2340/00015555-1246.

165. Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, Eckert L, Abbé A, Nelson L, et al. Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. British Journal of Dermatology. 2019 Oct;181(4):761–9. doi:10.1111/bjd.17744.

166. Bhanot A, Peters TJ, Ridd MJ. Assessing the validity, responsiveness and reliability of the Recap measure of eczema control. British Journal of Dermatology. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 955–7. doi:10.1111/bjd.19709 PubMed PMID: 33270215.

167. Streiner DL, Norman GR, Cairney J. Health Measurement Scales. Oxford University PressOxford; 2014. doi:10.1093/med/9780199685219.001.0001

168. Tavakol M, Dennick R. Making sense of Cronbach's alpha. Int J Med Educ. 2011 Jun 27;2:53–5. doi:10.5116/ijme.4dfb.8dfd..

169. Bland JM, Altman DG. Statistics notes: Cronbach's alpha. BMJ. 1997 Feb 22;314(7080):572. doi:10.1136/bmj.314.7080.572.

170. Terwee CB, Bot SDM, de Boer MR, van der Windt DAWM, Knol DL, Dekker J, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. J Clin Epidemiol. 2007 Jan;60(1):34–42. doi:10.1016/j.jclinepi.2006.03.012..

171. Floyd FJ, Widaman KF. Factor analysis in the development and refinement of clinical assessment instruments. Psychol Assess. 1995 Sep;7(3):286–99. doi:10.1037/1040-3590.7.3.286.

172. Shrestha N. Factor Analysis as a Tool for Survey Analysis. Am J Appl Math Stat. 2021 Jan 20;9(1):4–11. doi:10.12691/ajams-9-1-2.

173. Yew YW, Phuan CZY, Zhao X, Howells L, Apfelbacher CJ. Validation of the Recap of Atopic Eczema (RECAP) Measurement Instrument for Eczema Control in Adult Patients in an Asian Clinical Setting. Acta Derm Venereol. 2024;104. doi:10.2340/actadv.v104.32323 PubMed PMID: 38738773.

174. Sigurdardottir G, Alsterholm M, Andersson CD, Bradley M, Sandström Falk M, Johansson EK, et al. Cross-Cultural Validation of the RECAP of Atopic Eczema Question¬naire in a Swedish Population. Acta Derm Venereol. 2024 Jun 19;104:adv38889. doi:10.2340/actadv.v104.38889.

175. Zhang J, Zhu S, Yuan L, Yu X, Ling S, Zhang J, et al. Assessing Atopic Dermatitis Control in Chinese Patients: Validation of the Chinese Version of Recap of Atopic Eczema Questionnaire (RECAP) and an Investigation into Its Interpretability. Acta Derm Venereol. 2025 Jul 8;105:adv43458. doi:10.2340/actadv.v105.43458.

176. Mokkink LB, Terwee CB, Knol DL, Stratford PW, Alonso J, Patrick DL, et al. The COSMIN checklist for evaluating the methodological quality of studies on measurement properties: A clarification of its content. BMC Med Res Methodol. 2010 Dec 18;10(1):22. doi:10.1186/1471-2288-10-22.

177. Onteniente-Gomis MM, Ortiz-Romero PL, Tous Romero F, Salamanca Castro AB, Ortiz de Frutos FJ. Traducción, adaptación transcultural, correlación con otros PRO y validación del cuestionario RECAP sobre el grado de control de la dermatitis atópica. Actas Dermosifiliogr. 2023 Jun;114(6):488–93. doi:10.1016/j.ad.2023.02.018.

178. Gillespie J, Bash GN, Jacobson ME, Latour E, Simpson EL. Harmonizing measurement of eczema control: mapping scores between the Atopic Dermatitis Control Tool and the Recap of Atopic Eczema instrument. British Journal of Dermatology. 2025 Aug 18;193(3):451–7. doi:10.1093/bjd/ljaf167.

179. Oosterhaven JAF, Spekhorst LS, Zhang J, Voorberg AN, Romeijn GLE, Boesjes CM, et al. Eczema control and treatment satisfaction in atopic dermatitis patients treated with dupilumab – a cross-sectional study from the BioDay registry. Journal of Dermatological Treatment. 2022 May 19;33(4):1986–9. doi:10.1080/09546634.2021.1937485.

180. Zhang J, Miltner L, Loman L, Ragamin A, Oosterhaven JAF, Schuttelaar MLA. Validation of the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT) and a Comparison with the Recap of Atopic Eczema Questionnaire (RECAP). Acta Derm Venereol. 2025 Feb 18;105:adv42364. doi:10.2340/actadv.v105.42364.

181. Penton H, Jayade S, Selveindran S, Heisen M, Piketty C, Ulianov L, et al. Assessing Response in Atopic Dermatitis: A Systematic Review of the Psychometric Performance of Measures Used in HTAs and Clinical Trials. Dermatol Ther (Heidelb). 2023 Nov 25;13(11):2549–71. doi:10.1007/s13555-023-01038-3.

182. Lima XT. Cumulative Life Course Impairment Across Cultures and Medical Systems. In. 2013. p. 137–44. doi:10.1159/000350178.

183. Murota H, Nakahara T, Noto S, Matsukawa M, Takeda H, Toda R. Quality of Life in Adults with Atopic Dermatitis in Relation to Disease Severity: Nationwide Data in Japan. Dermatol Ther (Heidelb). 2025 Feb 15;15(2):291–305. doi:10.1007/s13555-024-01333-7.

184. Lee JS, Kim JM, Seok J, Kim BJ. Correlation between socio-economic status and atopic dermatitis in Korean adults: the Korea national health and nutrition examination survey (2007–2014). Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2017 Sep 21;31(9):1509–15. doi:10.1111/jdv.14343.

185. Theodosiou G, Sterner T, Hiyoshi A, Carlberg M, Svensson Å, Montgomery S, et al. Associations of Atopic Dermatitis in Late Adolescence with Occupation, Mental Health, Income from Work and Marital Status: A National Longitudinal Study. Acta Derm Venereol. 2025 Jan 14;105:adv42127. doi:10.2340/actadv.v105.42127.

186. Egeberg A, Andersen YMF, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP. Prevalence of comorbidity and associated risk factors in adults with atopic dermatitis. Allergy. 2017 May 8;72(5):783–91. doi:10.1111/all.13085.

187. Ito M, Morita T, Okazaki S, Koto M, Ichikawa Y, Takayama R, et al. Dietary habits in adult Japanese patients with atopic dermatitis. J Dermatol. 2019 Jun 15;46(6):515–21. doi:10.1111/1346-8138.14881.