T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

ORTA VE ŞİDDETLİ ATOPİK DERMATİT HASTALARINDA SİSTEMİK İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN HASTALIK ŞİDDETİ VE ATOPİK KOMORBİDİTELERLE İLİŞKİSİ

Dr. Dilanur Sultan Seçilmiş Karaman

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

ORTA VE ŞİDDETLİ ATOPİK DERMATİT HASTALARINDA SİSTEMİK İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN HASTALIK ŞİDDETİ VE ATOPİK KOMORBİDİTELERLE İLİŞKİSİ

Dr. Dilanur Sultan Seçilmiş Karaman

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İlkin Zindancı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

Dermatoloji ihtisasım boyunca kıymetli tecrübelerini cömertçe paylaşan, eğitimimize her koşulda destek veren, asistanı olmaktan onur ve mutluluk duyduğum tez yazım sürecinde bilgi ve rehberliğiyle gelişimime katkısını hiç unutmayacağım, tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. İlkin Zindancı'ya,

Desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, asistanlarını yalnızca mesleki değil insani olarak da büyüten engin bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim kıymetli hocam Prof. Dr. Şirin Yaşar'a,

Bilgisi, deneyimi ve klinik pratiğinin ötesinde; hekimliği, duruşu ve etik yaklaşımıyla bana her daim örnek olan bir hoca olmanın çok ötesinde bir abla sıcaklığıyla her zaman yanımda olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Sevim Baysak'a,

Tecrübelerini ve klinik pratiğini tüm sabrıyla aktaran, kendisinden çok şey öğrendiğim değerli ağabeyim Uzm. Dr. Emrah Ergin'e,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım kliniğimizin çok değerli hemşire, sekreter ve personellerine,

Dostlukları ve neşeleriyle, her zorluğun üstesinden gelme gücü veren, varlıkları olmaksızın çalışmanın zor ve renksiz olacağını yürekten hissettiğim sevgili arkadaşlarım Dr. Ayşe Aysima Çüçen Kahraman'a, Dr. Sinem Gürel'e ve Dr. Kübra Budak Cezairlioğlu'na,

Asistanlık sürecimizi beraber paylaştığım, birlikte büyümekten ve her birini tanımaktan mutluluk duyduğum sevgili eşkıdemlerime,

Beni bugünlere getiren, her zaman yanımda olan ve koşulsuz sevgileriyle desteklerini hissettiren; varlıklarıyla hayatımı anlamlı kılan biricik annem, babam, ablam ve kardeşime,

Hayatımın güzel anlarında sevincimi, zor zamanlarında yükümü paylaşan dostluğu, anlayışı, desteğiyle yanımda olan canım dostum Aysu Kaçar'a,

Varlığından güç aldığım, sevgisini ve desteğini her zaman kalbimde hissettiğim benim için her zorluğu kolay kılan ve tez sürecindeki sonsuz sabrıyla yanımda olan sevgili eşime en içten teşekkürlerimle.

Dilanur Sultan Seçilmiş Karaman

İstanbul/2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ viii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. TANIM 2
2.2. EPİDEMİYOLOJİ 2
2.3. PATOGENEZ VE RİSK FAKTÖRLERİ 4
2.3.1. Deri Bariyerinin Bozulması 4
2.3.2. İmmün Sistem Aktivasyonu 7
2.3.3. Genetik Faktörler 9
2.3.4. Mikrobiyom ve Disbiyoz 10
2.3.5. Kaşıntının Rolü 12
2.3.6. Çevresel Faktörlerin Rolü 13
2.4. KLİNİK ÖZELLİKLER 13
2.4.1. Yaşa Göre Dağılım 14
2.4.1.1. İnfantil Dönem 14
2.4.1.2. Çocukluk Dönemi 15
2.4.1.3. Adölesan ve Erişkin Dönem 15
2.4.1.4. Senil Dönem 15
2.4.2. Komorbiditeler 17
2.5. TANI 18
2.5.1. Histopatoloji 20
2.5.2. Laboratuvar ve Deri Testleri 21
2.5.3. Ayırıcı Tanı 21
2.6. HASTALIĞIN ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 22
2.6.1. Klinisyen Temelli Ölçekler 22

2.6.1.1. Atopik Dermatit Şiddetini Skorlama İndeksi (SCORAD) .. 22
2.6.1.2. Egzama Alan ve Şiddet İndeksi (EASI) 22
2.6.1.3. Hekimin Global Değerlendirmesi (PGA) 23
2.6.2. Hasta Temelli Ölçekler 23
2.6.2.1. Hasta Odaklı Egzama Ölçeği (POEM) 23
2.6.2.2. Sayısal Değerlendirme Ölçeği (NRS) 23
2.6.2.3. Hasta Odaklı SCORAD (P0-SCORAD) 23
2.6.2.4. Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DLQI) 24
2.7. TEDAVİ 24
2.7.1. Antiinflamatuar Tedavi 25
2.7.2. Fototerapi 26
2.7.3. Sistemik Tedaviler 26
2.7.3.1. Konvansiyonel Sistemik Tedaviler 26
2.7.3.2. Hedefe Yönelik Biyolojik Tedaviler 27
2.7.3.3. Janus Kinaz İnhibitörleri 28
2.8 ATOPİK DERMATİT VE SİSTEMİK İNFLAMASYON 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM 32
3.1 ETİK KURUL ONAYI 32
3.2. ÇALIŞMANIN TASARIMI 32
3.3. ÇALIŞMANIN POPÜLASYONU 32
3.4. KLİNİK DEĞERLENDİRME 33
3.5. LABORATUVAR DEĞERLENDİRMESİ 34
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 34
3.7. ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI 35
4. BULGULAR 36
5. TARTIŞMA 67
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 84
7. KAYNAKLAR 86

SİMGELER ve KISALTMALAR

AD : Atopik Dermatit
AhR : Aryl hydrocarbon receptor
AISI : Aggregate index of systemic inflammation
AMP : Antimikrobiyal Peptid
AR : Alerjik rinit
BDNF : Brain-derived Neurotrophic Factor
BLR : Basophil to lymphocyte ratio
CDLQI : Children's Dermatology Life Quality Index
CRP : C-reaktif Protein
DLQI : Dermatology Life Quality Index
EASI : Eczema Area and Severity Index
ELR : Eosinophil to lymphocyte ratio
ENR : Eosinophil to neutrophil ratio
ESR : Erythrocyte Sedimentation Rate
FLG : Filaggrin gene
IDQoL : Infants' Dermatitis Quality of Life Index
IgE : İmmünglobulin E
IgG4 : İmmünglobulin G4
IL : İnterlökin
ILC2 : Type 2 Innate Lymphoid Cell
ISAAC : International Study of Asthma and Allergies in Childhood
JAK-STAT : Janus kinase-signal transducer and activator of transcription
JAK : Janus kinase
LDH : Lactate Dehydrogenase
LMR : Lymphocyte to monocyte ratio
MCH : Mean Corpuscular Hemoglobin
MLR : Monocyte to lymphocyte ratio
MMF : Mycophenolate Mofetil
NLR : Neutrophil to lymphocyte ratio
NRS : Numerical Rating Scale

oSCORAD : Objective SCORing Atopic Dermatitis
PDE-4 : Phosphodiesterase-4
PGA : Physician Global Assessment
PLR : Platelet to lymphocyte ratio
PMR : Platelet to monocyte ratio
PO-SCORAD : Patient-Oriented SCORing Atopic Dermatitis
POEM : Patient-Oriented Eczema Measure
SCORAD : SCORing Atopic Dermatitis
SII : Systemic immune-inflammation index
SIRI : Systemic inflammation response index
Treg : Regulatory T cells
Trm : Tissue- resident memory T cells
TRPA1 : Transient receptor potential ankyrin 1
TRPV1 : Transient receptor potential vanilloid 1
TSLP : Thymic Stromal Lymphopoietin
UVA1 : Ultraviyole A1
UVB : Ultraviyole B

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hanifin-Rajka ve UK Working Party Atopik Dermatit Tanı Kriterleri 19
Tablo 2. Modifiye Hanifin-Rajka Atopik Dermatit Tanı Kriterleri 20
Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması....36
Tablo 4. Orta ve şiddetli AD gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....37
Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının tam kan parametreleri açısından karşılaştırılması.....38
Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının sistemik inflamatuar belirteçler açısından karşılaştırılması.....39
Tablo 7. Kontrol, orta şiddetli AD ve şiddetli AD gruplarının tam kan parametreleri açısından karşılaştırılması 40
Tablo 8. Kontrol, orta şiddetli AD ve şiddetli AD gruplarının sistemik inflamatuar belirteçler açısından karşılaştırılması.....41
Tablo 9. Orta şiddetli AD ve şiddetli AD gruplarının CRP, ESR, LDH, total IgE ve DLQI açısından karşılaştırılması 43
Tablo 10. AD hastalarında Total IgE sınıflamasına göre klinik ve inflamatuar belirteçlerin değerlendirilmesi.....44
Tablo 11. Atopik dermatit hastalarında eşlik eden atopik komorbiditelerin dağılımı.....46
Tablo 12. AD hastalarında atopik komorbidite varlığına göre klinik ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi.....47
Tablo 13. Atopik dermatit hastalarında alerjik rinit varlığına göre klinik ve inflamatuar belirteçlerin değerlendirilmesi 49
Tablo 14. Atopik dermatit hastalarında astım varlığına göre klinik ve inflamatuar belirteçlerin değerlendirilmesi.....50
Tablo 15. AD hastalarında astım ve alerjik rinit birlikteliğine göre klinik ve inflamatuar belirteçlerin değerlendirilmesi 51
Tablo 16. Atopik dermatit hastalarında EASI skoru, DLQI ve Total IgE ile klinik ve inflamasyon belirteçleri arasındaki korelasyonlar 52

Tablo 17. Hasta ve kontrol gruplarında eşlik eden atopik olmayan komorbiditelerin dağılımı 54
Tablo 18. Atopik dermatit hastalarında eşlik eden atopik olmayan komorbiditelerin dağılımı 54
Tablo 19. NLR belirtecine ilişkin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları 55
Tablo 20. PLR belirtecine ilişkin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları 56
Tablo 21. MLR belirtecine ilişkin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları.....57
Tablo 22. ELR belirtecine ilişkin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları.....58
Tablo 23. ENR belirtecine ilişkin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları 59
Tablo 24. LMR belirtecine ilişkin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları.....60
Tablo 25. PMR belirtecine ilişkin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları.....61
Tablo 26. BLR belirtecine ilişkin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları.....62
Tablo 27. SII belirtecine ilişkin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları.....63
Tablo 28. SIRI belirtecine ilişkin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları.....64
Tablo 29. AISI belirtecine ilişkin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları.....65

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hasta ve Kontrol grubu yaş dağılımı 37
Şekil 2. Kontrol, Orta AD ve Şiddetli AD gruplarında MLR dağılımı 42
Şekil 3. Kontrol, Orta AD ve Şiddetli AD gruplarında SIRI dağılımı 43
Şekil 4. Total IgE ile EASI skoru ilişkisi 53

ÖZET

ORTA VE ŞİDDETLİ ATOPİK DERMATİT HASTALARINDA SİSTEMİK İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN HASTALIK ŞİDDETİ VE ATOPİK KOMORBİDİTELERLE İLİŞKİSİ

Amaç: Bu çalışmada orta ve şiddetli erişkin atopik dermatit (AD) hastalarında hemogram temelli inflamatuar belirteçler aracılığıyla sistemik inflamatuar yükün değerlendirilmesi; bu belirteçlerin hastalık şiddeti ve eşlik eden atopik komorbiditelerle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif, kesitsel, tek merkezli olan çalışmaya Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniğine Mayıs 2022- Aralık 2025 tarihleri arasında başvuran AD tanılı 203 erişkin hasta ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 203 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastalık şiddeti; Egzama Alan ve Şiddet İndeksi (Eczema Area and Severity Index, EASI) ile değerlendirildi ve hastalar orta ve şiddetli AD olarak sınıflandırıldı. Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), monosit-lenfosit oranı (MLR), eozinofil-lenfosit oranı (ELR), eozinofil-nötrofil oranı (ENR), lenfosit-monosit oranı (LMR), sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII), sistemik inflamatuar yanıt indeksi (SIRI), agregat sistemik inflamasyon indeksi (AISI) hesaplandı. Ayrıca C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), laktat dehidrogenaz (LDH), total immünoglobulin E (IgE) düzeyleri değerlendirildi. Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi (Dermatology Life Quality Index, DLQI) ve eşlik eden atopik komorbiditeler astım ve alerjik rinit (AR) olarak değerlendirildi. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: AD hastalarında nötrofil, monosit, eozinofil ve trombosit düzeyleri ile bunlardan türetilen çeşitli inflamatuar indeksler sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Hastalık şiddeti arttıkça NLR, MLR, PLR, SII, SIRI ve AISI düzeylerinde anlamlı artış, LMR düzeylerinde ise anlamlı azalma saptanmıştır. Bu belirteçlerin bir kısmı EASI ve yaşam kalitesi skorları ile anlamlı ilişki göstermiştir.

Buna karşın eozinofil, ELR ve ENR gibi eozinofil temelli belirteçler hastalık şiddetinden çok eşlik eden atopik komorbiditeler ve total IgE düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Atopik komorbiditesi bulunan hastalarda eozinofil, ELR, ENR ve total IgE düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanırken, EASI skorlarında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ayrıca LDH düzeyleri şiddetli hastalık grubunda daha yüksek bulunmuş ve hastalık şiddeti ile pozitif ilişki göstermiştir.

Sonuç: Çalışmamızın bulguları, hemogram temelli inflamatuar belirteçlerin AD'de farklı biyolojik süreçleri yansıttığını düşündürmektedir. Nötrofil, monosit ve trombosit bileşenlerini içeren kompozit inflamatuar indeksler hastalık şiddeti ile daha yakın ilişki gösterirken, eozinofil temelli belirteçler eşlik eden atopik komorbiditeler ile ilişkili bulunmuştur. Atopik komorbidite varlığı klinik deri şiddeti ile ilişkili bulunmazken, eozinofil, ELR, ENR ve total IgE düzeylerindeki artış ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu, atopik komorbiditelerin AD'de hastalık şiddetinden çok atopik inflamatuar fenotipi yansıttığını düşündürmektedir. Rutin tam kan sayımından elde edilen bu belirteçler, AD'nin farklı klinik ve inflamatuar boyutlarının değerlendirilmesinde yardımcı biyobelirteçler olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: atopik dermatit, biyobelirteçler, hemogram, immünoglobulin E, inflamasyon

ABSTRACT

THE ASSOCIATION BETWEEN SYSTEMIC INFLAMMATORY MARKERS, DISEASE SEVERITY, AND ATOPIC COMORBIDITIES IN PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS

Aim: This study aimed to evaluate the systemic inflammatory burden in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD) using complete blood count–derived inflammatory markers and to investigate the relationship of these markers with disease severity and concomitant atopic comorbidities.

Materials and Methods: This retrospective, cross-sectional, single-center study included 203 adult patients with atopic dermatitis (AD) who attended the Department of Dermatology and Venereology, Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital between May 2022 and December 2025, as well as 203 age- and sex-matched healthy controls. Disease severity was assessed using the Eczema Area and Severity Index (EASI), and patients were categorized into moderate and severe AD groups. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), eosinophil-to-lymphocyte ratio (ELR), eosinophil-to-neutrophil ratio (ENR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), systemic immune-inflammation index (SII), systemic inflammation response index (SIRI), and aggregate index of systemic inflammation (AISI) were calculated. In addition, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), lactate dehydrogenase (LDH), and total immunoglobulin E (IgE) levels were evaluated. Quality of life was assessed using the Dermatology Life Quality Index (DLQI). Concomitant atopic comorbidities were defined as asthma and allergic rhinitis (AR). A p-value <0.05 was considered statistically significant.

Results: Neutrophil, monocyte, eosinophil, and platelet counts, as well as several derived inflammatory indices, were significantly higher in patients with AD compared with healthy controls. Increasing disease severity was associated with significantly higher NLR, MLR, PLR, SII, SIRI, and AISI levels, whereas LMR levels

decreased significantly. Several of these markers demonstrated significant associations with EASI and quality-of-life scores. In contrast, eosinophil-based markers, including eosinophil count, ELR, and ENR, were more strongly associated with concomitant atopic comorbidities and total IgE levels than with disease severity. Patients with atopic comorbidities had significantly higher eosinophil counts, ELR, ENR, and total IgE levels, whereas no significant differences were observed in EASI scores. Furthermore, LDH levels were significantly higher in the severe AD group and showed a positive association with disease severity.

Conclusion: Our findings suggest that complete blood count–derived inflammatory markers reflect distinct biological processes in AD. Composite inflammatory indices incorporating neutrophil, monocyte, and platelet components were more closely associated with disease severity, whereas eosinophil-based markers were primarily associated with concomitant atopic comorbidities. Although the presence of atopic comorbidities was not associated with clinical skin disease severity, it was associated with increased eosinophil counts, ELR, ENR, and total IgE levels. These findings indicate that atopic comorbidities may reflect the atopic inflammatory phenotype rather than disease severity in AD. Easily obtainable from routine complete blood counts, these markers may serve as useful adjunctive biomarkers for assessing different clinical and inflammatory dimensions of AD.

Keywords: atopic dermatitis, biomarkers, blood cell count, immunoglobulin E, inflammation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atopik dermatit (AD); kronik, kaşıntılı, alevlenmelerle karakterize inflamatuar bir deri hastalığıdır (1). Genetik yatkınlık, çevresel maruziyetler, bozulmuş deri bariyeri ve immün disregülasyonun etkileşimi ile şekillenen heterojen bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (2). Atopik dermatitin astım ve alerjik rinit (AR) başta olmak üzere çeşitli atopik komorbiditelerle sıklıkla bir arada görüldüğü bilinmektedir (3).

Son zamanlarda AD'nin yalnızca deriye sınırlı olmadığı, sistemik immün aktivasyonla ilişkili bir hastalık olduğu daha fazla kabul görmektedir. Bu bağlamda yapılan çalışmalarda, periferik kanda belirgin immün aktivasyon örüntülerinin varlığı, T ve B hücre alt gruplarındaki değişimler, sitokin aktivasyonu gibi bulgular saptanmış, ek olarak immünolojik değişikliklerin lezyonlu deri dışında lezyonsuz deride ve periferik kanda da görüldüğü gösterilmiştir (4).

Son yıllarda tam kan sayımından elde edilen hematolojik inflamatuar belirteçler, düşük maliyet, kolay erişilebilir ve klinik pratikte yaygın kullanılabilmeleri nedeniyle dikkat çekmektedir. Bazı kronik inflamatuar deri hastalıklarında tam kandan elde edilen hemogram temelli indekslerin sistemik inflamatuar aktiviteyi yansıtabildiği gösterilmiştir (5). Bu belirteçlerin atopik dermatitte potansiyeli hala net olarak ortaya konulamamıştır. Hastalık şiddeti, yaşam kalitesi ve eşlik eden atopik komorbiditeler ile ilişkisini birlikte değerlendiren çalışmalar sınırlı olmakla birlikte mevcut çalışmaların çoğu pediatrik popülasyona odaklanması ve erişkin hastalarda bulguların heterojenlik göstermesi de bu konudaki bilgi boşluğuna dikkat çekmektedir. Bu çalışmada, orta ve şiddetli erişkin AD hastalarında tam kan sayımından elde edilen inflamatuar belirteçlerin kontrol grubu ile karşılaştırılması; bu belirteçlerin hastalık şiddeti, yaşam kalitesi, eşlik eden atopik komorbiditeler ve total IgE ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.TANIM

Atopik dermatit (AD), şiddetli kaşıntının eşlik ettiği, kronik, inflamatuar bir deri hastalığıdır. Sıklıkla bebeklik ve çocukluk çağında görülür ancak yetişkinlerde de görülebilmektedir (1). Atopik dermatit tanımı ilk olarak 1930'larda kullanılmıştır (6). Atopi terimi ise, sıklıkla maruz kalınan ancak çoğu kişinin immünoglobulin E (IgE) antikor yanıtı üretmediği alerjenlere karşı IgE aracılı duyarlanmaya genetik yatkınlığı ve alerjik rinit, astım gibi hipersensitivite reaksiyonlarını geliştirme eğilimini tanımlamak amacıyla kullanılmaktadır. Yunanca'da 'alışılmadık, garip, doğru yerde olmayan' anlamına gelen "atopos" kelimesinden türetilmiştir (6–8). Bu tarihsel kavram eşlik eden atopik komorbiditelerle hastalığın ilişkisini ortaya koymaktadır. Bu doğrultuda AD'nin astım, alerjik rinit, alerjik konjonktivit, eozinofilik özofajit gibi atopik hastalıklar spektrumunun bir parçası olduğu bilinmektedir (4).

Atopik dermatit kompleks bir patogeneze sahiptir; etiyopatogenezde çevresel etkenler, genetik yatkınlık, bozulmuş deri bariyeri ve immün sistem bozukluğu rol oynamaktadır (2). Hastalık, deri lezyonlarında ekzematizasyon, kaşıntı ve deri enfeksiyonlarına yatkınlık ile karakterizedir ve hem hastaların hem de hasta yakınlarının yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkiye neden olmaktadır (9). Küresel Hastalık Yükü Çalışması (The Global Burden of Disease Study, GBD), atopik dermatitin hastalık yükü açısından tüm deri hastalıkları arasında en yüksek sırada ve ölümcül olmayan hastalıklar arasında ise üst sıralarda yer aldığını belirtmiştir (10).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Atopik dermatit her yaşta görülebilen ancak hastaların tahmini %60'ında hayatın ilk yılında, %90'ında ise ilk 5 yılı içerisinde ortaya çıkan kronik inflamatuar bir hastalıktır. İnsidansın en fazla olduğu dönem 3-6 aylık dönemdir (11). Hastalığın insidansının çocukluk çağında yüksekken yaşla birlikte azalma eğilimi gösterdiği bildirmiştir (12). Bununla birlikte, hastalığın prevalansı yaş gruplarına göre bimodal dağılım göstermektedir. En yüksek pik erken çocuklukta görülürken, genç erişkinlerde azalmakta ve orta- ileri yaş döneminde ikinci pik görülmektedir (10).

Hastalık prevalansının çocuklarda erişkinlere göre daha fazla olması çalışmaların çoğunun pediatrik popülasyona odaklanmasına neden olmuştur. Buna karşın, özellikle gelir düzeyi yüksek ülkelerde erişkin nüfusun yaklaşık %8-10'unun bu hastalıktan etkilenmekte olduğu bildirilmiştir (13).

Uluslararası Astım ve Çocukluk Çağı Alerjileri Çalışması'nın (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC) yaklaşık 100 ülkeden 1 milyondan fazla çocuğu kapsayan standardize anket verilerine göre AD prevalansı 6-7 yaş grubunda yaklaşık %1 ile %22; 13-14 yaş grubunda ise yaklaşık %0,2 ile %24,6 arasında değiştiği gösterilmiştir. Bulguların coğrafi bölgeler arasında belirgin farklılıkları mevcuttur. ISAAC'a göre genel popülasyonda ise yüksek prevalansın Okyanusya bölgesinde ve çevresinde, düşük prevalansın ise Doğu Akdeniz bölgesi, Hint Alt Kıtası ve Kuzey-Doğu Avrupa'da görüldüğü belirlenmiştir (14). Daha güncel epidemiyolojik verilerde ise geçmişte daha düşük prevalans bildirilen bazı gelişmekte olan bölgelerde AD sıklığının arttığı; özellikle Latin Amerika, Afrika, Güneydoğu Asya'da prevalansın %15'in üzerine çıktığı bildirilmiştir. Atopik dermatit sıklığındaki artışın çevresel faktörler ve kentleşme ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (15).

Küresel Hastalık Yükü Çalışması 2017'in 195 ülkeyi kapsayan modelleme çalışmasında küresel düzeyde prevalans %2,6 olarak saptanmıştır (16). Bununla birlikte çocukluk çağında prevalansın belirgin daha yüksek olduğu bazı popülasyonlarda %15-20 düzeylerine ulaştığı yaşla birlikte %2-5 düzeylerine gerilediği bildirilmektedir (13,15).

Atopik dermatitin görülme sıklığı cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında bulgular coğrafi bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte küresel prevalansın kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu bildirilmiştir. Kadınlarda küresel prevalansın %2,8, erkeklerde ise %2,4 olduğu saptanmıştır (12). Başlangıç yaşına göre değerlendirildiğinde ise erkeklerde yaşamın ilk yıllarında daha sık görülürken; ilerleyen zamanlarda ergenlik ve genç erişkinlik döneminde kadınlarda daha sık görüldüğü saptanmıştır (17). Hastalığın yükünü ölçmekte kullanılan Engelliğe Göre Ayarlanmış Yaşam Yılları (Disability Adjusted Life Years) değerleri de coğrafi bölge veya yaş grupları farklılıkları gözetmeksizin kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (16).

Atopik dermatitin gerçek insidans verileri hala net olarak ortaya koyulamamıştır. Atopik dermatit tanısındaki farklılıklar, metodolojik faktörler ve coğrafi konum gibi etkenler nedeniyle hastalığın prevalans ve insidans verileri geniş aralıkta değişkenlik gösterebilmektedir.

2.3. PATOGENEZ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Atopik dermatitin patogenezi multifaktöriyel olmakla birlikte altta yatan mekanizmalar henüz net olarak bilinmemektedir. Başlıca; deri bariyer fonksiyonunun bozulması, tip 2 ilişkili inflamasyon, çevresel faktörler, kaşıntı–kaşıma döngüsü ve deri mikrobiyom değişiklikleri ve bu faktörlerin birbirleri ile etkileşimi ana rol oynamaktadır (18,19).

Atopik dermatit gelişimine ilişkin iki patogenetik süreç öne sürülmüş; bunlardan ilki "inside-out" hipotezidir. Bu hipotez başlatıcı faktör olarak immün bir defektin inflamasyonu başlattığı ve buna sekonder olarak epidermal disfonksiyonun, mikrobiyal disbiyozun, alerjen penetrasyonunun geliştiğini öne sürmektedir (20).

Buna karşılık "outside-in hipotezi" ise primer olarak epidermal bariyerde bir defektin deri doğal bariyerinin bozulmasına ve alerjen penetrasyonunun artmasına yol açarak immün aktivasyon ve bunu takip eden inflamasyonun hastalığı başlattığı savunulmaktadır (21).

Patogenezi açıklamaya yönelik ortaya atılan bir başka hipotez ise "outside-inside-outside" hipotezidir. Bu yaklaşım ise ilk olarak edinsel veya genetik faktörlerin epidermal bariyeri bozduğunu, buna sekonder olarak immün sistemin tetiklendiğini ve epidermal bariyer fonksiyonunu daha da olumsuz etkileyerek kısır bir döngü oluşturduğunu savunmaktadır (22).

Atopik dermatit astım, alerjik rinit, gıda alerjisi gibi komorbiditelerle güçlü ilişkilidir, ancak bu hastalıklar arasındaki kesin bağlantı henüz tam olarak ortaya koyulamamıştır (23).

2.3.1. Deri Bariyerinin Bozulması

Derinin doğal bariyerinin bozulması AD'nin patogenezindeki ana hipotezlerden biridir ve etkilenen bireylerin hem lezyonlu hem de lezyonsuz deride epidermal bariyerin bozulduğu gösterilmiştir (24,25). Deri bariyeri çekirdek

içermeyen korneositlerden ve bu hücreleri destekleyen seramid, kolesterol ve serbest yağ asitleri içeren lamellar matriksten oluşan stratum korneum tabakasıyla başlar. Bu tabakanın görevi transepidermal su kaybını engellemek, patojenik olmayan bakteri florasının kolonizasyonunu desteklemek ve mikroorganizmalara karşı koruma sağlamaktır (26).

Deri bariyerinin çok katmanlı yapısı birbiri ile karşılıklı etkileşim içinde olan mekanizmalardan meydana gelmektedir. En dış tabaka olan stratum korneum, literatürde "tuğla-harç" modeli ile ifade edilmektedir. Stratum korneuma korneositler yapısal güç sağlayarak "tuğla" görevi görürler ve bu hücreleri destekleyen lamellar matriks ise transepidermal su kaybını ve molekül transferini düzenleyerek "harç" görevi görürler (27,28).

Stratum korneumun yapısal deri bariyerindeki rolü keratinositlerin korneositlere diferansiyasyonunu sağlayan yapısal proteinlerin fonksiyonuna da bağlıdır. Bu bağlamda filaggrin, loricrin ve involucrin gibi proteinler korneosit zarfının stabilizasyonunda kritik role sahiptirler (29).

Filaggrin, korneositlerin oluşumuna keratin filamentlerin agresyonunda rol oynayarak katkı sağlar, ayrıca filaggrinin yıkımı ile ortaya çıkan pirolidon karboksilik asit ve ürokanik asit gibi aminoasitler ve türevleri, derinin doğal nemlendirici faktör (Natural Moisturizing Factor, NMF) bileşenlerini oluşturarak epidermisin su tutma kapasitesini artırarak derinin nemlenmesine katkı sağlar. Aynı zamanda aminoasitler derinin asidik pH'ının korunmasını sağlayarak serin proteaz enzim aktivasyonunu ve *Staphylococcus aureus* (S. aureus) gibi patojenlerin kolonizasyonunu engeller. Sonuç olarak serin proteaz aktivitesinin düzenlenmesi korneodesmozom yıkımını önleyerek bariyer bütünlüğüne ve antibakteriyel bariyere katkı sağlar (30,31). Filaggrinin eksik olması veya fonksiyon kaybı çoğunlukla *FLG* (filaggrin) genindeki fonksiyon kaybı mutasyonlarına bağlı olarak gelişerek, alerjenlerin ve mikroorganizmaların penetrasyonunun kolaylaşmasına, transepidermal su kaybının artmasına yol açar (32).

Loricrin ve involucrin ise transglutaminaz ilişkili çapraz bağ oluşumu ile korneosit çevresinde protein kılıfı oluşturarak korneosit zarfın oluşumunda ve dayanıklılığında yer alan başlıca proteinlerdir. Bu yapısal dayanıklılığın bozulması epidermal bariyerin bütünlüğünün azalmasına neden olur (27).

Patogenezde, yapısal proteinlerin epidermal bariyerin korunmasındaki rolüne ek olarak interselüler lipid matriks de epidermal bariyerin işlevinde kritik öneme sahiptir. Başlıca seramidler, kolesterol ve serbest yağ asitleri; korneositler arasında lamellar yapılar oluşturarak transepidermal su kaybını sınırlar ve eksojen faktörlere karşı koruma sağlar. Bu lamellar yapının bütünlüğü, lipidlerin bir araya gelmesi ve seramid zincir uzunluğu ile güçlü ilişkilidir (33). Ayrıca lipidlerin parçalanmasıyla ortaya çıkan sfingozin ve serbest yağ asitleri antimikrobiyal etki göstererek fiziksel bariyerin dışında kimyasal bariyer görevi de görmektedir. Sonuç olarak AD patogenezinde lamellar yapının bozulduğu, lipid organizasyonunun değiştiği ve seramid düzeyinin azaldığı; bu durumun geçirgenliği artırarak transepidermal su kaybına yol açtığı, alerjen ve mikroorganizmaların penetrasyonunu kolaylaştırarak immün sistemin uyarılmasına ve inflamatuar yolakların sürdürülmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (33–35).

Stratum korneumdan sonra ikincil fiziksel bariyer sağlayan stratum granulosumda yer alan sıkı bağlantılar, hücre-hücre arası sıkı yapışmayı sağlayan ve sıvı ve elektrolitlerin transferini düzenleyen ağsı yapılardır. Bu katman temel olarak claudin, occludin ve zonula occludens isimli transmembran proteinlerden oluşur (36). Claudin-1'in AD hastalarında azaldığı ve bu durumun yalnızca yapısal eksiklikle değil interlökin-17 (IL-17) ilişkili inflamatuar yolaklarla indüklenip epidermal geçirgenlik artışıyla ilgili olduğu gösterilmiştir (37).

Sağlıklı deride patojenlere karşı görev yapan doğuştan immün sistemin önemli savunma ajanlarından biri de antimikrobiyal peptitler (AMP) olarak adlandırılan moleküllerdir. Bunlar defensin, katelisidin, S100 proteinleri, dermcidin, ribonükleazlar gibi protein ailelerinden oluşur (26,35). Bu proteinler hem fiziksel bariyere hem de kimyasal bariyere katkıda bulunurlar; doğrudan patojenler üzerinde porlar açarak öldürücü etki ve özellikle katelisidin ailesinden LL-37 gibi proteinler ile lipid matriks organizasyonuna destek etki gösterirler (35,38). Atopik dermatit hastalarının derilerinde AMP'lerin üretiminin çeşitli genetik ve immünolojik nedenlere bağlı olarak azaldığı saptanmıştır (39). Hastalıklı deride yüksek bulunan Th2 sitokinleri doğrudan AMP üretimini baskıladığı gibi, Th17 yanıtının zayıf olmasının dolaylı yoldan AMP üzerindeki baskılayıcı etkiyi pekiştirdiği düşünülmektedir (31).

Epidermal bariyer, stratum korneumun kompleks mimarisi, interselüler lipid tabaka, sıkı bağlantılar ve AMP'lerden oluşan çok katmanlı ve dinamik yapıya sahiptir. Bu unsurlar fiziksel ve kimyasal bariyer görevleri dışında, derinin hidrasyonunun sağlanması, pH dengesinin korunması, deri mikrobiyatasının korunması ve immün sistemin düzenlenmesinde görev alırlar. Bileşenlerden herhangi birinde meydana gelen bozukluk diğer bileşenleri de etkileyen bir disfonksiyon döngüsüne yol açmaktadır. Sonuç olarak AD patogenezinde epidermal bariyer disfonksiyonu sadece sonuç olarak değil, hastalığı tetikleyici ve sürekliliğini belirleyen temel bir mekanizma olarak görülmektedir (35,40,41).

2.3.2. İmmün Sistem Aktivasyonu

Atopik dermatit patogenezindeki immünolojik mekanizma, derinin eksojen uyaranlara karşı verdiği doğuştan ve edinsel yanıtların iç içe rol oynadığı, kompleks bir süreçtir (42).

Doğuştan immünite, deri bariyerindeki genetik kusurlar, eksojen faktörler (alerjenler, toksinler, patojenler vb.) veya kaşıntı ilişkili mekanik hasarın keratinositleri indüklemesi ile aktive olur. Keratinositler "alarmin" adı verilen timik stromal lenfopoietin (TSLP), IL-25 ve IL-33 sitokinlerini üretirler (31,43). Alarminler, tip 2 doğal lenfoid hücreleri (type 2 innate lymphoid cells, ILC2) ve dendritik hücreleri uyararak alerjene spesifik edinsel immün yanıt oluşmadan da inflamasyon yanıtını başlatabilir. ILC2 hücreler doğuştan immün sistemin spesifik bir immün efektör hücre ailesidir (25,43). Bu hücreler T hücrelerine benzer fonksiyon gösterirler ancak klonal antijen reseptörleri içermediklerinden edinsel immün sistemden bağımsız şekilde IL-5 ve IL-13 üreterek erken dönemde tip 2 aracılı inflamatuar yanıtı başlatabilir (34,42,43). Ayrıca TSLP üretiminin atopik dermatitli deride arttığı ve transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) üzerinden kaşıntı oluşumuna katkı sağladığı gösterilmiştir (44). Bunun yanı sıra doğuştan immün sisteme ait olan eozinofil, nötrofil, makrofajlar, mast hücre, NK hücre ve bazofil gibi hücreler inflamasyona katkıda bulunurlar. Dokuya göç eden eozinofiller salgıladıkları lökotrienler (LTC4, LTD4, LTE4) ile hem inflamasyonun şiddetini artırırken hem de sinir uçlarına yakın yerleşerek beyin kaynaklı nörotrofik faktörü (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) salgılanmasını sağlayarak sinir liflerinin dallanmasını artırır ve derinin

kaşıntıya duyarlılığını artırırlar (42,45). Dokudaki M2 tipi makrofajlar ise kaşıntı ile ilişkili olan IL-31 sitokininin başlıca üretim kaynağıdır (42).

Edinsel immünite ise hastalığın seyrine göre (akut/kronik dönem) bifazik inflamasyon özelliği gösterir. Erken dönemde Th2 hücreleri temel belirleyicidir ve başlıca IL-4, IL-5, IL-13 ve IL-31 sitokinlerini üretirler (25,34). IL-4 ve IL-13, inflamasyonun erken dönemin başlıca sitokinleridir (34). Bu sitokinler tip 2 inflamatuar yanıtı aktivasyonu, B hücrelerini aktive ederek IgE üretimini başlatır ve deriye eozinofil migrasyonunu sağlarlar; filaggrin, loricrin, involucrin gibi epidermisin yapısal proteinlerinin ve AMP'lerin üretimini hem lezyonlu hem de lezyonsuz deride baskılayarak bariyer bütünlüğünü ve kimyasal bariyer fonksiyonunu zayıflatır (31). Bunun yanı sıra kronik dönemde dermişte kollajen birikimini artırarak dermal yeniden yapılanma ve likenifikasyona neden olurlar (34). IL-5 ise sıklıkla lezyonlu deride bulunur ve büyük ölçüde eozinofillerin dokuya göçünden sorumludur (31).

Hastalığın akut evresinde Th2 baskın yanıtı, kronikleştikçe Th1 ve Th17' ye doğru geçiş görülür (25,43). Doğuştan immün sistemin bir parçası olan inflamatuar dendritik epidermal hücreler adı verilen özel dendritik hücreler ve dokuda bulunan makrofajlar tarafından üretilen IL-12 aracılığıyla Th1 hücrelerinin deriye göçüne ve hastalığın kronikleşmesine aracılık ederler (42). Th1 hücreler tarafından salgılanan IFN gama keratinositlerde apoptozu başlatır ve sonucunda transepidermal su kaybının artışı, derinin eksojen faktörlere ve alerjenlere açık hale gelmesini sürdürerek epitel disfonksiyonunu kronikleştirir (25,31). Sağlıklı insanlarda Th17 ile düzenleyici T hücreleri (Treg) arasında, Th17'nin inflamasyonu tetiklemesi Treg hücrelerin ise inflamasyonu baskılaması yönünde bir denge söz konusudur. Atopik dermatit hastalarında bu dengenin Th17 lehine kaydığı düşünülmektedir (46). Özellikle kronik lezyonlarda ve bazı popülasyonlarda Th17 hücreleri ve IL-17 üretiminin arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (34,46). Asya kökenli hastalarda, Avrupa ve Amerika kökenlilere göre lezyonda ve kanda Th17 aktivasyonu daha belirgin bulunmuştur (47). Th17 hücrelerin efektör sitokini IL-17'nin artışı nötrofillerin inflamasyonlu bölgede toplanmasında ve aktive olmasında kilit rol oynar (46,48).

Hastalığın kronikleşmesinde ve özellikle de alevlenmelerle karakterize olmasında dokuya yerleşik hafıza T hücreleri (tissue-resident memory T cells, Trm)

büyük öneme sahiptir. Bu hücreler klinik olarak tamamen iyileşme görülse bile dokuda var olmaya devam ederler, böylelikle alerjenlere tekrar maruz kalındığında IL-4, IL-13, IL-22 sitokinleri ve IL-31 gibi kaşıntı ilişkili sitokinleri kısa sürede üreterek inflamasyon kaskadını yeniden ve güçlü şekilde başlatabilirler. Bu durum alevlenmelerde aynı deri alanlarının tutulmasını açıklamaktadır. Sistemik dolaşımda ise kutanöz lenfosit ilişkili antijen pozitif hafıza T hücreleri deriye tekrar göç ederek alevlenmenin sistemik inflamasyon kısmında rol alır. Ayrıca, hafıza B hücreleri de yüksek afinite IgE üretimiyle alerjik yanıtın devamlılığı üzerinden kronikleşmeye katkıda bulunur (49,50).

Artan kanıtlar AD patogenezinde rol alan kompleks immünolojik süreçlerin sadece deride gerçekleşmediği periferik dolaşımdaki immün hücreler ile sitokin düzeylerini etkileyerek sistemik immün aktivasyonun varlığına dikkat çekmektedir (4,31,47).

2.3.3. Genetik Faktörler

Atopik dermatit karmaşık kalıtım paternine sahip, multigenetik bir hastalıktır. Genetik yatkınlığı en güçlü göstergeleri ebeveynlerde atopi öyküsünün pozitif olması ve tek yumurta ikizlerinde konkordans oranının çift yumurta ikizlerine oranla daha yüksek olmasıdır (25,47). Geniş çaplı genom ilişkili çalışmalarda AD ile doğrudan ve dolaylı şekilde ilişkili 30'dan fazla lokus saptanmıştır (43,47).

Patogenezde genetiğin rolü basit Mendelyen kalıtımdan ziyade; epidermal bariyer proteinlerini kodlayan genler, inflamatuar yanıtı düzenleyen genler ve çevresel faktörlerle şekillenen epigenetik mekanizmaların etkileşimi ile açıklanmaktadır (43).

Atopik dermatit patogenezinde yer alan genlerden bilinen en güçlü ve en iyi tanımlanmış risk faktörü epidermal bariyer ile ilişkili *FLG* mutasyonlardır (18,51). *FLG* genindeki R501X ve 2282del4 gibi fonksiyon kaybı mutasyonlar filaggrinin hiç üretilememesine veya disfonksiyonel olmasına yol açar bu da epidermal bariyer bozukluğu üzerinde daha önce bahsedildiği gibi transepidermal su kaybına, derinin asit mantosunun bozulmasına, patojen ve alerjenlerin penetrasyonunun artmasına neden olur (25,31,47). Homozigot FLG mutasyonlarında ise erken başlangıçlı, dirençli, deri enfeksiyonlarının daha sık görüldüğü ve atopik komorbiditelerin daha sık eşlik ettiği saptanmıştır (52). FLG mutasyonu dışında epidermal bütünlükle ilişkili

çeşitli proteinleri kodlayan *CLDN1* (claudin-1), *LOR* (loricrin), *IVL* (involucrin), *SPRR3* (small proline-rich protein 3) ve *OVOL1* (ovo-like zinc finger 1) genleri gibi genetik varyantlar ve proteaz enzimlerinin kontrolü ile ilişkili olan *SPINK5* (serine protease inhibitor kazal type 5) gen mutasyonu epidermal bariyerin çeşitli bileşenlerini etkileyerek hücreler arası bağlantı ve fiziksel bariyer üzerinde yıkıcı etki oluştururlar (18,25,31). İnflamatuar yanıtı düzenleyen genlerden edinsel immün sistem ile ilişkili olan IL-4, IL-4RA, IL-13, TSLP, IL-31 gibi Th2 sitokinlerinin kodlanmasından sorumlu olan gen mutasyonları AD patogenezinde önemli rol oynamaktadır (31). Th2 yanıtını güçlendirerek artmış IgE sentezine ve inflamasyonun sürdürülmesini kolaylaştırır (34). Th2 farklılaşması için gerekli olan *STAT6* (signal transducer and activator of transcription 6) geni ve Th17 üzerinden kronikleşmeye katkıda bulunan *STAT3* genlerindeki varyantlar da AD ile güçlü ilişkilidir (18).

Doğuştan immün sistem ile ilişkili olan ve mikroorganizmaların tanınmasından sorumlu patern tanıma reseptörlerini kodlayan genlerdeki polimorfizmler (*NOD1, NOD2, TLR2 ve TLR10*) derinin mikroorganizmalara karşı savunmasız hale gelmesine ve *S. Aureus* gibi patojenlerin kolonizasyonunun kolaylaşmasına neden olur (31,43).

Ancak AD'deki genetik yatkınlık yalnızca gen varyantları ile sınırlı değildir. Güncel araştırmalar alerji ilişkili hastalıkların sıklığının artmasının sadece genetik değişikliklerle açıklanamayacağını göstermektedir. Hava kirliliği, beslenme alışkanlıkları, obezite, sigara maruziyeti, sanayileşme gibi faktörlerin gen ekspresyonu üzerindeki rolüne yani epigenetik mekanizmalara dikkat çekmektedir (43). Örneğin prenatal dönemde sigara dumanına aşırı maruziyetin umbilikal kord kanında *TSLP* geninde hipometilasyona neden olarak alarmin üretimini artırabileceği ve AD'ye yatkınlığı artırabileceği gösterilmiştir (53).

Sonuç olarak atopik dermatit patogenezinde rol oynayan faktörlerden biri olan genetik yatkınlık tek bir gen kusuru olmaktan ziyade epigenetik, bariyer bileşenlerini sağlayan genler ve immün sistemi düzenleyen genler arasındaki etkileşimle şekillenen çok katmanlı ve dinamik bir yapıdadır.

2.3.4. Mikrobiyom ve Disbiyoz

Sağlıklı deride *Staphylococcus epidermidis* (S. epidermidis) ve *Propionibacterium acnes* (P. acnes) gibi yerleşik floranın elemanları immün sistemi

uyarmadan deri mikrobiyotasının dengesini sağlar ve patojen bakterilerin çoğalmasını engeller (25). Atopik dermatitte bu çeşitlilik kaybı sonucunda deride en başta *S. aureus* olmak üzere patojen mikroorganizmalar çoğalır ve enfeksiyon gelişimine zemin oluşur (54). Bu mikrobiyom değişikliklerinin AD'nin primer nedeni mi yoksa epidermal bariyer disfonksiyonu ve Th2 immün yanıtın bir sonucu mu sorusuna halen net bir cevap bulunamamıştır (47). Th2 inflamasyonu, AMP üretiminin baskılanması, filaggrinin eksikliği, deri pH'ının asiditesinin azalması faydalı kommensallerin baskılanmasına ve *S. aureus*'un hem adezyonu hem çoğalmasına için uygun ortamı sağlar (55,56). *S. aureus* tarafından üretilen çeşitli toksinler α toksin, lökosidinler gibi deri bariyerini keratinosit sitotoksisitesine neden olarak zayıflatmaktadır. Ayrıca proteaz üreterek kendisinin deriye invazyonunu kolaylaştırırken aynı zamanda konak nöronlarındaki proteinaz aktive reseptör-1 ile etkileşerek kaşıntıyı tetikleyebilmektedir (57,58). Bununla birlikte süperantijenler üreterek inflamasyonu şiddetlenmesini sağlarlar. Yapılan çalışmalarda steroid tedavisine dirençli hastalardan izole edilen *S. aureus* suşlarında süperantijenlerin daha fazla üretildiği gösterilmiştir. Bakteriyel virülansın hastalığın şiddeti ve tedavi yanıtı ile ilişkili olabileceğine dikkat çekmektedir (56,59).

Mikrobiyomda bakteriler dışında mantarların da rolü vardır. *Malassezia spp.* sağlıklı kişilerde kommensal floranın elemanı olup IgE yanıtı oluşturmazken AD hastalarında bozulmuş bariyer aracılığıyla AD'de deriden sızarak spesifik IgE antikorlarının oluşmasına ve dendritik hücrelerinin aktivasyonuna neden olarak inflamasyonu tetikleyebilirler (25,56,58).

Bağırsak mikrobiyotasının AD patogenezine katkısındaki kanıtlar kutanöz mikrobiyota kadar güçlü olmasa da güncel literatürde özellikle yaşamın ilk yıllarında mikrobiyal çeşitliliğin azalması ve kısa zincirli yağ asidi üretiminin azalmasının Th2 ilişkili inflamasyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir (60)

Özetle mikrobiyal disbiyoz AD patogenezine iki farklı eksen üzerinden etki edebilir, bunlar kutanöz mikrobiyota ve bağırsak mikrobiyotasıdır. Deride; epidermal hasarın *S. aureus'*un kolonizasyonu ve invazyonunun kolaylaşarak inflamasyona katkısı veya *S. aureus*'un doğrudan bariyer üzerindeki yıkıcı etkileri ile inflamasyona katkısıyla başlayabilir. Atopik dermatit patogenezinde inflamasyonun hangi olayla başladığı belli değildir. Bağırsakta ise kısa zincirli yağ asitlerinin azalması ve

lipopolisakkarit gibi bakteriyel toksinlerin bağırsaktan penetrasyonu gibi mekanizmalar üzerinden etki ettiği düşünülmektedir (50,56,60).

2.3.5. Kaşıntının Rolü

Kaşıntı AD'nin sadece ana semptomlarından biri olarak değil aynı zamanda lezyonların oluşumu, inflamasyonun başlatılması ve sürdürülmesindeki faktörlerden biridir (61). AD hastaları klasik antihistaminik tedavilerinden pek fayda görmezler bu nedenle kaşıntının klasik histamin yolağındansa daha çok histaminden bağımsız nöro-immün etkileşimlerle oluştuğu görülmüştür (43). Duyusal sinir uçları; deride yerleşik immün hücrelerle ve IL-31, BDNF gibi salınan mediyatörlerle yakın iletişimdedirler. Th2 hücreleri, makrofajlar, mast hücreleri, eozinofil ve bazofil tarafından üretilen IL-4, IL-13 ve IL-31 duyusal sinirlerdeki özel reseptörlerine bağlanarak Janus kinaz/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (Janus kinase- signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT) sinyali, keratinositler tarafından üretilen TSLP ise transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) ve TRPA1 iyon kanaları üzerinden kaşıntı iletiminde yer alırlar (62). Atopik dermatit varlığında kutanöz duyusal lifler mediyatörlerin etkisiyle fonksiyonel ve yapısal değişikliğe uğrarlar (34) Sağlıklı deride kaşıntı iletiminde yavaş iletimli C-lifleri sorumludur ve dermoepidermal sınırda epidermisin yüzeyel tabaklarına ulaşmayacak şekilde sınırlandırılır ancak AD'li deride bu sınırlandırma bozulur sinir lifleri daha yüzeyel tabakalara ulaşır bu durum hiperinnervasyon olarak adlandırılır (63). Hiperinnervasyonun sinirleri daha duyarlı hale getirmesi hiperkineziye (kaşıntı uyarananına karşı sinir liflerinin duyarlılığının artması) ve allokineziye (normalde kaşıntı oluşturmayan uyaranın kaşıntı hissi oluşturması) neden olurlar. Bu durum AD'de kaşıntı-kaşıma döngüsünde ve kaşıntının kronikleşmesinde rol oynar (64). Kaşıntı-kaşıma döngüsü epidermal hasarın sürekliliğini sağlayan bir kısır döngüdür. Bu döngüde kaşıma ile epidermiste fiziksel travmaya sebep olarak keratinositlerden TSLP, IL-25, IL-33 gibi alarminlerin üretimine neden olur. Alarminler; ILC2 hücreleri ve Th2 hücreleri aktive ederek IL-4, IL-13 ve IL-31 üretimi ile hem epidermal yapı proteinlerinin ekspresyonunu baskılar hem de duyusal sinir liflerini uyararak kaşıntı hissini artırırlar. Bu süreç kronik kaşıntı ile birlikte deride prurigo benzeri nodüler lezyonların oluşumunu destekler (47,61,64,65).

Kaşıntı-kaşıma döngüsünün patogenezde ana unsurlardan biri olduğu yapılan klinik çalışmalarda kaşıntının fiziksel olarak önüne geçilmesinin hastalarda kaşıntı hissiyatı devam etmesine rağmen ekzematize deri lezyonlarının oluşumunun önlenebilmesi ile ortaya konmuştur (65)

2.3.6. Çevresel Faktörlerin Rolü

Soğuk ve kuru hava koşulları, düşük ultraviyole maruziyetine sahip iklim koşulları AD için çevresel risk faktörlerindendir (31). Epidemiyolojik veriler düşük sıcaklık ve düşük nem ve merkezi ısıtmanın yaygın kullanıldığı bölgelerde AD'nin daha sık görüldüğüne işaret etmektedir (66).

Hava kirliliği, çevresel partikül maruziyeti özellikle sigara dumanı hem reaktif oksijen türleri üretimi üzerinden oksidatif strese yol açarak hem de aril hidrokarbon reseptörü (aryl hydrocarbon receptor, AhR) üzerinden AhR yolağını aktive ederek IL-22 ve IL-33 üretimini artırırlar. Bunun sonucunda Th2 yanıtı güçlenir ve epidermal bariyer disfonksiyonu artarak AD'nin kronikleşmesi ve alevlenmesi kolaylaşabilir (34,67).

Sigara dumanının direkt deri üzerindeki etkisi dışında, gebelikte sigara dumanına maruziyetin immün fenotipin epigenetik olarak Th2 yönünde düzenleyerek erken yaşlarda hastalığın gelişimine yatkınlık oluşturabileceği gösterilmiştir (67).
Deterjanlar, irritan kimyasallar asidik deri pH'ını nötralize ederler, sonucunda epidermal protein yapısı bozularak transepidermal su kaybını artırırlar (61,67).

Çeşitli mikrobiyal maruziyetler sonucunda üretilen endotoksinler immün sistemi Th2'den Th1 hücrelerinin yönünde olgunlaşmalarını sağlamaktadır. Erken çocukluk çağında bu maruziyetin azalmasının da alerjik hastalıklara yatkınlığı artırdığı düşünülmektedir (25). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar kırsal veya çiftlik ortamında büyümenin ve endotoksinlere ve evcil hayvanlara maruziyetin immün sistemde tolerans gelişimi sağlayarak AD gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (25,68,69).

2.4. KLİNİK ÖZELLİKLER

Atopik dermatitin kliniği; temel olarak şiddetli kaşıntı, kronik ve tekrarlayan ekzematize lezyonlarla karakterize olup oldukça heterojen bir yapıya sahiptir (70). Klinik lezyonlar klasik olarak akut ve kronik olarak sınıflandırılabilir. Akut lezyonlar

daha çok eritem, ödem, sızıntı ile kronik lezyonlar ise kserozis, likenifikasyon ve pigmentasyon bozuklukları ile karakterizedir. Ancak hastalığın doğasında kronik seyir ve alevlenmeler tipiktir bu yüzden aynı bireyde aynı anda iki lezyon tipi de görülebilir (71). Atopik dermatitin klinik görünümü; deri tipi, yaş, immün yanıt özellikleri ve etnik kökene göre değişkenlik gösteren bir spektrum sergiler. Bu yüzden son zamanlarda deri fenotipi, IgE düzeyi ve yaşa dayalı alt tip tanımlamalar yapılmıştır (70,72).

2.4.1. Yaşa Göre Dağılım

Lezyonların yerleşimi ve morfolojisi yaşa göre karakteristik özellikler gösterir. Yaşamın ilk haftalarındaki çok erken dönemi hariç, kaşıntı tüm evrelerde temel ve tipik semptomdur (73). Lezyonların karakteri aktivite derecesine göre akut, subakut ve kronik olmak üzere farklılıklar gösterir (61). Akut evrede sınırları belirsiz, canlı eritemli yamalar; ödem, vezikül, eksudasyon ile sarımsı kabuklanmanın olduğu ıslak lezyonlar görülür (47,61). Akut dönemde başlıca IL-1α, IL-4, IL-13, IL-5, IL-31 sitokinlerinin ekspresyonu belirgindir (34). Subakut evre eksudasyonun azalarak yerini skuamlı papüller ve kabuklanmalara bıraktığı dönemdir. Kronik evrede yoğun kaşımanın sonucu deri çizgilerinin belirginleşip derinin kalınlaştığı likenifikasyon bulgusu, fissürlerin oluştuğu, hiperpigmentasyonun ve deriden sert fibrotik papül ve nodüllerin geliştiği kuru lezyonlar görülür (47,61,65). Subakut ve kronikleşme seyrinde Th2'ye ek olarak Th1 hücreler ile interferon-gama ve tümör nekroz faktörü-alfa sitokinleri ve Th17 hücreler ile IL-17A ve IL-17F sitokin yanıtları katılır. Th22 yanıtı ile artan IL-22 epidermal hiperplazi ve likenfikasyonu destekler (19,34).

Hastalığın seyri yaşa göre 4 dönemde tanımlanabilmektedir. Bunlar infantil dönem (3 ay- 2 yaş arası), çocukluk (2-12 yaş), adölesan/erişkin (12- 60 yaş arası) ve senil (60 yaş üstü) dönemdir (73).

2.4.1.1. İnfantil dönem

Sıklıkla yaşamın ikinci ayında, karakteristik olarak yanaklar ve saçlı deride eritemli makül olarak başlayan lezyonlar ödemli, eksudatif ve kabuklanan papüloveziküllere ve zamanla pullu yama formuna dönüşür. Saçlı deride konak olarak adlandırılan yaygın skuam gelişimi, ekstremite ekstansörleri ve gövde tutulumu

görülebilir ancak bez bölgesi, nazolabial kıvrımlar, burun çevresi sıklıkla korunur (61,73).

2.4.1.2. Çocukluk dönemi

Lezyonlar bu dönemde ekstansör alanlardan fleksural alanlara doğru yer değiştirir. En sık antekubital fossa, popliteal fossa, boyun ve bilekler etkilenir infantil döneme kıyasla yüz tutulumu daha az görülmekle birlikte yüz tutulumunda perioral ve periorbital alanlar daha belirgindir (74). Lezyonlar akut ve eksudatif karakterden çocukluk döneminde daha kuru, pullu ve kronik karaktere dönüşür. Kaşımaya bağlı deri çizgileri daha belirgin hale gelir ve likenifikasyon görülür (61,74).

2.4.1.3. Adölesan ve erişkin dönem

Bu yaş döneminde fleksural bölgelere ek gövde ön yüzü, omuzlar ve boynu etkileyen baş boyun egzaması görünümü tipiktir (47). Ayrıca erişkinlerde kronik el dermatiti ve periorbital tutulum da sıktır. Kronik olgularda yaygın tutulum gelişebilmektedir (73). Lezyonlar sıklıkla simetrik, kserotik, skuamlı plak ve papül şeklindedir. Likenifikasyon ve ekskoriasyon sık eşlik eder. Kaşıntıya sekonder gelişen, prurigo nodularis adı verilen sert deriden kabarık nodüller özellikle bu yaş döneminde gelişmektedir (47,61,74).

2.4.1.4. Senil dönem

Son yıllarda ayrı bir klinik alt tip olarak değerlendirilmektedir. Lezyonlar erişkin tip AD'de tipik fleksural tutulumun aksine; bu kıvrım alanlarının korunup çevresine likenifiye ekzematize plaklar şeklinde yerleşmektedir. Bu bulguya "reverse sign" adı verilmektedir (75). Diğer yaş gruplarıyla kıyaslandığında bu hastalarda komorbiditelerin ve ilaç kullanımının daha sık olması nedeniyle AD tanısının koyulması daha güçtür. Aynı zamanda bu yaş grubunda AD semptomları psöriazis, skabiyez ve kutanöz T hücreli lenfoma gibi kliniklerle karışabileceğinden daha dikkatli ayırıcı tanının yapılması önemlidir (19,75).

Atopik dermatitte klasik ekzematöz lezyonların dışında tanıda da destekleyici bulgu olarak kullanılabilen klinik ve yapısal bulgular bulunmaktadır. Hanifin ve Rajka tanı kriterlerinde de minör kriter olarak yer alırlar. Dennie-Morgan kıvrımları (atopik

pliler) alt göz kapaklarında ödem ve likenifikasyonun sonucunda belirgenleşmiş deri kıvrımlarının bulunmasıdır. Periorbital koyulaşma (alerjik shiners) göz çevresinde gelişen gri-morumsu renk değişikliği ve ödemi tanımlar (74). Hertoghe işareti, kronik kaşıma ve tekrarlayan mekanik travmaya bağlı kaşların lateral üçte birlik kısmında seyrelme ve kayıp gelişmesidir (70). Pitriyazis alba, genellikle yüz, boyun ve gövde üst kısmında görülen, sınırları belirsiz, hipopigmente, asemptomatik oval yama lezyonlardır. Koyu tenlilerde ve çocuklarda daha sık görülür. Güneş maruziyeti ile lezyon alanında pigmentasyon yanıtı olmaması nedeniyle belirginleşirler (74). Sentrofasiyal solukluk, burun ve çevresinin soluk, yanakların ise eritemli görünümde olmasıdır (76). Anterior boyun katlantıları, boynun ön kısmında yatay çizgilerin aşırı belirginleşmesidir. Alerjik selam, özellikle de alerjik riniti olanlarda burun ucunun tekrarlayan şekilde yukarı doğru silinmesine bağlı burun dorsumunda belirgin transverse kırışıklık oluşmasıdır (74). İktiyozis vulgaris, beyazımsı-kahverengi renkli, poligonal şekilli ince pullanmalar görülmesidir. Özellikle bacak distallerinde daha sık görülür ve filaggrin gen mutasyonu ile güçlü ilişkilidir (61,74). Palmar ve plantar hiperlinearite, deri çizgilerinin avuç içi ve ayak tabanında normalden daha çok, derin ve belirgin olmasıdır. Genellikle iktiyozis vulgaris ve filaggrin eksikliği ile birlikte bulunur (70,74,76). Keratozis pilaris, özellikle üst kol ekstansörlerinde, uyluklarda bazen de yanaklarda görülen kıl foliküllerine yerleşmiş milimetrik çapta folliküler hiperkeratotik papüller ve eşlik eden perifolliküler eritemle karakterize bulgudur (74,76). Folliküler belirginleşme, çocuklarda ve koyu tenli bireylerde daha belirgin şekilde kıl foliküllerinin keratinizasyon ve perifolliküler inflamasyon artışına bağlı belirginleşmesidir (74). Beyaz dermografizm, künt uyaranla derinin çizilmesi sonucu normalde olması beklenen eritemli yanıt yerine yüzeyel vasküler vazokonstriksiyona bağlı dermografizmin beyaz olmasıdır (74,76).

Bunlar dışında alerjik konjonktivit ataklarına sekonder madarozis, keratit, keratokonus, katarakt gibi oküler bulgular; dudaklarda kuruluk ve fissürlerle seyreden atopik keilit ile hastalığın her evresinde görülebilen kserozis gibi kutanöz bulgular da eşlik edebilir (70,74,76).

2.4.2. Komorbiditeler

Atopik dermatit; gıda alerjisi, alerjik astım, alerjik rinokonjonktivit ve eozinofilik özofajiti gibi atopik hastalıklar spektrumunun bir parçasıdır (4). Yaşamın erken dönemlerinde AD gelişimi sonrasında diğer atopik hastalıkların gelişimi atopik marş olarak adlandırılmaktadır ancak hastaların küçük bir kısmında sıralı seyir görülmektedir (77). Dolayısıyla bu atopik hastalıkların daha heterojen gelişim gösterdiği ve atopik marş/atopik yürüyüş kavramı yerine atopik kümelenme "atopic cluster" kavramı kullanımının daha iyi yansıttığı düşünülmektedir (3,20,77).

Atopik dermatitli çocukların yaklaşık %37'sinde erişkinlerin ise %10'unda gıda alerjisi eşlik ettiği çalışmalar mevcuttur (78). Astım ve alerjik rinit ile yapılan bir çalışmada astım ve alerjik rinitin AD olanlarda daha sık görüldüğü astımın da daha sık ve daha aktif bir klinik izlediği gösterilmiştir (79). Bozulmuş deri bariyerinin eksojen alerjenlere karşı transkutan sensitizasyona neden olduğu ve atopik komorbiditelerin gelişme riskini artırdığı düşünülmektedir (80). Bu durum AD'nin sadece kutanöz inflamasyondan ibaret olmadığını diğer atopik hastalıkların oluşumuna zemin hazırlayan bir hastalık olduğunu desteklemektedir ve erken dönemde derinin korunmasının ve etkili tedavi uygulanmasının atopik marşın ilerlemesine engel olabileceği varsayılmaktadır (19,80).

Atopik dermatit, atopik komorbiditeler dışında non-atopik hastalıklara da yatkınlık göstermektedir. Özellikle nöropsikiyatrik komorbiditeler, otoimmün ve immün aracılı hastalıklar, enfeksiyonlar dikkat çekmektedir (47,81). Epidemiyolojik çalışmalar AD'li çocuk ve adölesanlarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, depresyon, anksiyete gelişme riskinin arttığını göstermektedir (82). Erişkinlerde ise depresyon ve anksiyetenin sağlıklı bireylere göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (83). Ayrıca obezite, hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi gibi metabolik komorbiditelerin bazı çalışmalarda daha sık bildirildiği bazılarında ise olası ilişki olarak raporlanmış ancak bu ilişkinin atopik veya psikiyatrik komorbiditeler kadar güçlü değildir (4,81). Bazı çalışmalarda biyolojik temeli kesin ortaya koyulmamış olsa da kardiyovasküler komorbidite açısından riskin artmış olduğu belirtilmiştir (4). Komorbiditeler arasında deri enfeksiyonları da sık görülenlerdendir. Stafilokokkal deri enfeksiyonlarının ve herpes virüs enfeksiyonlarının genel popülasyona göre AD'li bireylerde daha sık görüldüğü saptanmıştır (84). Bu bulgular AD'nin sadece kutanöz

bir hastalık olmadığını ve sistemik bir bakış açısıyla eşlik edebilecek komorbiditelerin değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır (85).

2.5.TANI

Tanı temel olarak klinik değerlendirme ve detaylı anamnez, lezyonların tipik morfolojisinin ve yaşa uygun anatomik dağılımın varlığı ile ayırıcı tanıda diğer ekzematöz ve inflamatuar dermatozların dışlanmasına dayanır (80). Tanıda spesifik laboratuvar testi ya da histopatolojik belirteç yoktur. Tanıyı desteklemek için çeşitli tanı kriterleri oluşturulmuştur (47). Bu kriterlerden Hanifin-Rajka'ya göre kaşıntının varlığı, tipik morfoloji ve dağılım, kronik/tekrarlayıcı seyir, kişisel veya ailesel atopi öyküsünden en az üçünün varlığı tanıyı destekler ve bunlar majör kriterlerdendir. Minör kriterler ise 23 destekleyici bulgudan oluşmaktadır. 3 major ve 3 minör kriterin birlikteliği tanı koydurucudur (86). Bu majör kriterler içinden kaşıntı ana bulgu olarak kabul edilir ve yokluğunda tanının yeniden gözden geçirilmesi önerilir (80).

Hanifin-Rajka kriterleri tarihsel ve temel referans ile kabul edilse de minör kriterlerin sayıca çokluğu, günlük pratikte uygulanabilirliğinin zor olması ve bazı kriterlerin nadir görülmesi nedeniyle Hanifin-Rajka kriterleri sadeleştirilerek Birleşik Krallık Çalışma Grubu tanı kriterleri (UK Working Party's diagnostic criteria) oluşturulmuştur (87) (Tablo 1). Bu tanı kriterleri 6 maddeyi içermektedir. Kaşıntılı deri hastalığının varlığı, fleksural tutulum varlığı, 2 yaştan önce başlangıç, kişisel astım/saman nezlesi öyküsü, deride kuruluğu, görünür fleksural egzama kriterlerinden biri kaşıntılı deri hastalığı olmak koşuluyla kalan 5 maddeden 3'ünün pozitifliği tanıyı koydurur. Amerikan Dermatoloji Akademisi ise (American Academy of Dermatology, AAD) 2003 yılında klinik kullanımını kolaylaştırmak amacıyla Hanifin-Rajka minör kriterlerinin bir kısmını dışlayarak AAD uzlaşı tanı kriterlerini düzenlenmiştir (88) (Tablo 2).

Tablo 1. Hanifin-Rajka ve UK Working Party Atopik Dermatit Tanı Kriterleri

	Majör	**Minör**	
Hanifin-Rajka	• Kaşıntı • Tipik morfoloji ve dağılım o Erişkinlerde fleksural likenifikasyon o Bebek ve çocuklarda yüz ve ekstansörlerin tutulumu • Kronik veya kronik olarak yineleyici dermatit • Kişisel ya da ailesel atopi öyküsü (astım, alerjik rinit, atopik dermatit)	• Kserozis • İktiyozis, palmar hiperlinearite ve keratozis pilaris • Tip-1 deri testlerinde reaktivite • Artmış serum IgE • Erken başlangıç yaşı • Deri enfeksiyonlarına yatkınlık • Nonspesifik el ve ayak dermatitine yatkınlık • Meme başı egzaması • Keilitis • Yineleyen konjonktivit • Dennie-Morgan kıvrımları • Keratokonus • Anterior subkapsüler katarakt	• Orbital koyulaşma • Yüzde solukluk ya da eritem • Pityriasis alba • Anterior boyun kıvrımları • Terlemeyle bağlı kaşıntı • Yün ve lipid çözücülere karşı intolerans • Perifoliküler belirginleşme • Besin intoleransı • Çevresel ve emosyonel faktörlerden etkilenme • Beyaz dermografizm
UK Working Party	• Son 12 ay içerisinde kaşıntılı dermatoz öyküsü	• Döküntünün 2 yaşından önce başlaması (4 yaşından küçüklerde kullanılmamaktadır) • Fleksural tutulum öyküsü (10 yaşından küçüklerde ayrıca yanakların tutulması) • Kişisel astım veya saman nezlesi öyküsü (4 yaşından küçüklerde 1. derece yakınında atopik hastalık öyküsü) • Yaygın deri kuruluğu öyküsü (son bir yılda) • Görünür fleksural egzama (4 yaşından küçüklerde yanak, alın ve ekstremite dış yüzeylerinin tutulumu)	

Not: Hanifin ve Rajka ve UK Working Party tanı kriterlerin uyarlanmıştır (86,87)

Tablo 2. Modifiye Hanifin-Rajka Atopik Dermatit Tanı Kriterleri

Kategori	Kriterler
Temel özellikler	Kaşıntı Egzama • Tipik morfoloji ve yaşa özgü dağılım paterni • Kronik veya yineleyici seyir
Önemli özellikler	Erken başlangıç yaşı Atopi • Kişisel ve/veya ailesel atopi öyküsü • IgE reaktivitesi Kserozis
Eşlik eden özellikler	Atipik vasküler yanıtlar (yüzde solukluk, beyaz dermografizm vb.) Keratozis pilaris, palmar hiperlinearite ve iktiyoz Oküler veya periorbital değişiklikler Bölgesel deri bulguları (perioral değişiklikler, periauriküler lezyonlar) Perifoliküler belirginleşme, likenifikasyon ve prurigo lezyonları

Not: Dışlanması gereken ayırıcı tanılar: skabiyez, alerjik kontakt dermatit, seboreik dermatit, psoriazis, iktiyozlar, kutane lenfomalar, immün yetmezlik sendromları, fotosentivite dermatozları, eritodermi diğer nedenleri. AAD uzlaşı tanı kriterlerinden uyarlanmıştır (88).

2.5.1. Histopatoloji

Histopatolojik bulgular, AD'de spesifik olmamakla birlikte kısmen diğer ekzematöz dermatozlarla benzerlik göstermektedir. Bu yüzden histopatoloji kesin tanıyı koymaktansa lezyonun evresini değerlendirmek ve ayırıcı tanıları dışlamada yardımcıdır (80). Histopatolojideki görünüm, hastalığın evresi, tedavi altında olup olmadığı ve lezyonların şiddetine göre farklılık göstermektedir (34). Karakteristik histolojik bulgusu spongiozis; epidermiste intraselüler alanda ödem, hücreler arası mesafenin artması ve intraepidermal sıvı birikimi ile tanımlanır. Artmış spongiozisin sonucunda adezyon molekülleri ayrışır ve vezikül oluşumu görülür. Subakut lezyonlarda epidermal kalınlaşma, akantoz ve hiperkeratoz ön plana çıkarken spongiozis daha az belirgin hale gelir. Kronik lezyonlarda ise spongiozis sıklıkla

kaybolur, epidermal kalınlaşma belirginleşir ve dermal fibrotik değişiklikler gelişmektedir (80).

2.5.2. Laboratuvar ve Deri Testleri

Atopik dermatiti diğer klinik tablolardan güvenilir şekilde ayırt edebilecek kanıtlanmış bir biyobelirteç henüz bulunmamaktadır. Bunun yanı sıra AD hastalarında total IgE, periferik eozinofili, doku mast hücrelerindeki artış AD ile sık ilişkilendirilen laboratuvar bulgularıdır. Total veya alerjen spesifik serum IgE düzeyi AD hastalarının yaklaşık %20'sinde görülmemekle birlikte paraziter enfeksiyonlar, maligniteler gibi atopi dışı hastalıklarda da total IgE düzeyi yükselebilmektedir (1). Bu laboratuvar testlerinin pozitifliğinin tanıyı doğrulamaktansa; destekleyici özellikte olduğu belirtilmiştir (89).

Atopik dermatit hastalarında bozulmuş deri bariyeri kişileri kontakt dermatite daha yatkın hale getirmesi nedeniyle altta yatan tetikleyici saptamak veya alerjik kontakt dermatit şüphesinde alerjen tespiti için deri yama testi önemli bir tanı aracıdır. Ayrıca bant sıyırma (tape stripping) gibi deri inflamasyonunu değerlendirmek için derinin üst tabakasından bant aracılığı ile örnek alınmasına dayanan yenilikçi teknikler kullanılabilmektedir (20).

2.5.3. Ayırıcı Tanı

Atopik dermatit tanısında klinik bulgular kadar ayırıcı tanıların dışlanması da oldukça önemlidir. Ayırıcı tanıda bebeklik döneminde seboreik dermatit, kontakt dermatit, enfeksiyonlar, iktiyozis, primer immün yetmezlikler ve skabiyez düşünülmelidir. Erişkinlerde ise ön planda ilaç döküntüleri, dermatofit enfeksiyonları, alerjik kontakt dermatit, skabiyez ve kutanöz T hücreli lenfoma düşünülmelidir. Ayırıcı tanılar değerlendirilirken klinik özellikler, lezyonların yerleşimi ve morfolojisi, başlangıç yaşı ve tedaviye yanıtı gibi özellikler yardımcıdır. Erken başlangıç, ağır seyir ve tedaviye yanıtsızlıkta primer immün yetmezlik düşünülmelidir. Kutanöz T hücreli lenfoma ile ayırıcı tanısında ileri yaşta görülmesi ve histopatolojik bulgular yardımcıdır (61,90,91).

2.6. HASTALIĞIN ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Atopik dermatitin tedavi yanıtını, şiddetini, hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek için çalışmalarda kullanılan çeşitli klinik ve hasta odaklı değerlendirme araçları bulunmaktadır (92,93). Bu ölçekler 3 ayrı başlıkta toplanabilir.

2.6.1. Klinisyen Temelli Ölçekler

2.6.1.1. Atopik Dermatit Şiddetini Skorlama İndeksi (SCORing Atopic Dermatitis, SCORAD)

En sık kullanılan değerlendirme aracıdır (94). Lezyonların klinik şiddeti, lezyonların yaygınlığı ve hasta tarafından hissedilen subjektif yakınmaları ile oluşan bir hesaplama ölçeğidir. Hastalığın sadece görünür inflamasyonunu değil hastanın hissettiği klinik yükü de yansıtır (95). Vücuttaki yaygınlık 9'lar kuralına göre hesaplanırken; lezyonlar eritem, ödem/papülasyon, sulantı/krut, ekskoriyasyon, likenifikasyon ve kuruluk olmak üzere 6 parametrenin her biri 0 ile 3 arasında puanlanır. Subjektif şikayetler ise kaşıntı ve uyku kaybı olmak üzere 0 ile 10 arasında değerlendirilir. Toplam skor 0 ile 103 arasında değişmektedir. (93,96,97).

SCORAD'ın hekim ve hasta gözlemini birlikte değerlendirmesi nedeniyle subjektif bulguları devam eden hastalar klinik yanıt tam olduğunda bile skoru yükseltmektedir. Bu yüzden objektif SCORAD (oSCORAD) adı verilen sadece lezyonların yaygınlığı ve şiddetini ölçen maksimum 83 puanlık alternatif versiyonu tanımlanmıştır (92).

2.6.1.2. Egzama Alan ve Şiddet İndeksi (Eczema Area and Severity Index, EASI)

Hastalığın şiddetini değerlendirmek için kullanılan hekim temelli ve objektif bir ölçektir. Tedavi yanıtını ve hastalık aktivitesindeki değişimi objektif olarak değerlendirilebilmesi için tasarlanmıştır (98). Skor hesaplanırken vücut dört anatomik bölgeye göre lezyonun yaygınlığı ve klinik bulguların şiddetine göre değerlendirilir (95). Klinik bulgular; eritem, infiltrasyon/papülasyon, ekskoriyasyon ve likenifikasyon açısından her bir bulgu için 0 ile 3 arasında puanlanır. Yaygınlık ise her

anatomik bölgenin tutulan yüzey alanının yüzdesine göre hesaplanır. Toplam skor 0 ile 72 arasında değişmektedir (92,98).

2.6.1.3. Hekimin Global Değerlendirmesi (Physician Global Assessment, PGA)

Hastalık şiddetini hekimin klinik izlenimine göre değerlendiren pratik bir değerlendirme aracıdır. Değerlendirme eritem, sulantı, infiltrasyon gibi klinik bulguların genel şiddetine göre temiz ile çok şiddetli arasında değişen 5-6 basamaklı bir ölçek üzerinden yapılır (92).

2.6.2. Hasta Temelli Ölçekler

2.6.2.1. Hasta Odaklı Egzama Ölçeği (Patient Oriented Eczema Measure, POEM)

Son 7 gün içerisinde deneyimlenen kaşıntı, uyku bozukluğu, kanama, sulantı, çatlama, pullanma ve kuruluk semptomlarının sıklığını sorgulayan anket temelli bir ölçektir. Hastalığın semptomatik yükünü yansıtır ve hastalık şiddetli ile korelasyon gösterir (99).

2.6.2.2. Sayısal Değerlendirme Ölçeği (Numerical Rating Scale, NRS)

Hastaların semptomlarının şiddetini 0 ile 10 arasında puanladığı bir ölçektir. Atopik dermatitte de sıklıkla Pruritus NRS formu kullanılır, kaşıntı şikayeti aynı şekilde 0 “kaşıntı yok” ve 10 “en şiddetli kaşıntı” olacak şekilde puanlanır (92).

2.6.2.3. Hasta Odaklı SCORAD (Patient-Oriented SCORAD, PO-SCORAD)

SCORAD’ın hasta odaklı modifiye edilmiş halidir. Hastaların atopik dermatit bulgularındaki değişimi takip edebilmelerini sağlar (90).

2.6.2.4. Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (Dermatology Life Quality Index, DLQI)

Dermatolojik hastalıkların günlük yaşama etkisini ölçmek için geliştirilmiş hasta tarafından değerlendirilen on sorudan oluşan bir ölçektir. Son 7 günü değerlendiren 10 sorudan oluşmaktadır (92). Çocuk Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI) ise 4-16 yaş aralığındaki çocuk hastalar için tasarlanmış formudur (100). İnfantlarda Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (Infants' Dermatitis Quality of Life Index, IDQoL) ise 4 yaşından küçüklerde hastalık yükünün değerlendirilmesi için ebeveynleri veya bakım veren kişi tarafından doldurulan formudur (101).

2.7. TEDAVİ

Atopik dermatitin günümüzde kesin tedavisi bulunmamaktadır. Hastalığın yönetiminde amaç sadece lezyonların tedavi edilmesine değil, epidermal bariyerin onarılması, kaşıntının kontrolü, atakların önlenmesi ve hastanın yaşam kalitesini iyileştirmek üzerine de odaklanır (70). Günlük pratikte deri bakımı olarak adlandırılan epidermal bariyerin fonksiyonun sağlanması için kullanılan kolesterol, seramid, serbest yağ asitleri içeren hidrofilik ve lipid yapıda topikal preparatların kullanımı tedavide temel rol oynar. Ancak deri bakımı olarak adlandırılması medikal tedaviden ayrı değerlendirilmesine ya da daha az önem gösterilmesine yol açmaktadır. Bu nedenle deri bakımı yerine temel tedavi olarak kavramının kullanılması önerilmektedir. Temel tedavi planı hastalığın şiddeti, yaygınlığı, bireysel faktörler, tutulum bölgesi ve yaşam kalitesi üzerine etkileri değerlendirilerek düzenlenmelidir (102). Ayrıca deriye uygun temizleyicilerin kullanılması, güçlü alkali deterjanlardan ve irritan etkili uygulamalardan kaçınılması temel deri bakımında önemli bileşenlerdendir (103).

Başarılı bir tedavi; temel tedaviye ek olarak aktif alevlenme dönemlerinde inflamasyonu baskılayıcı etki için kullanılan reaktif tedavi ve subklinik inflamasyonu baskılamak amacıyla aralıklı kullanılan proaktif tedaviden oluşmaktadır (76,102,104). Bu nedenle AD'nin yönetimi yalnızca akut lezyonlara odaklanmamalı, kronik hastalık kontrolüne de odaklanmalıdır (70).

2.7.1. Antiinflamatuar tedavi

Topikal kortikosteroidler, aktif inflamatuar lezyonların tedavisinde temel antiinflamatuar ajanlardandır (103). Güncel bilgiler topikal kortikosteroidlerin akut alevlenmede erken dönemde kullanılmasının bariyerin yeniden yapılanması ve inflamasyonun kontrolü üzerinde etkinlik gösterdiğini desteklemektedir (105). Topikal kortikosteroidlerin potensi hasta yaşı, lezyonun lokalizasyonu ve lezyonun şiddetine göre seçilmelidir (70,102). Yüksek potent ajan kullanımı, uzun süreli kullanım ve derinin ince olduğu alanlarda kullanımı atrofi, telenjiektazi, stria gibi lokal yan etkiler nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (103).

Topikal kalsinörin inhibitörler; takrolimus ve pimekrolimus, T2 sitokinlerinin transkripsiyonunu azaltır, T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu inhibisyonuna ve duyu sinir aktivasyonunun azalmasına katkı sağlar. Hızlı kaşıntı kontrolü sağlaması ve uzun süreli kullanımda deride atrofiye yol açmaması nedeniyle idame tedavide öne çıkmaktadır (105).

Topikal kortikosteroid ve kalsinörin inhibitörleri dışında yeni topikal ajanlar AD tedavisinde yer almaktadır. Fosfodiesteraz-4 (PDE-4) inhibitörlerinden crisaborole ve roflumilast, Janus kinaz (JAK) inhibitörlerinden ruxolitinib ve aril hidrokarbon reseptör agonisti olan tapinarof yeni nesil steroid olmayan topikal ajanlar olarak topikal steroide yanıtsız veya kullanımının sınırlı olduğu hastalarda ön plana çıkmaktadırlar (106,107).

Tedavide yardımcı topikal yaklaşımlar arasında; akut ve şiddetli hastalarda topikal tedavinin etkinliğini artırmak için uygulanan ‘’wet wrap’’ (ıslak sargı) tedavisi bulunmaktadır. Bu tedavinin deri hidrasyonuna katkıda bulunduğu, antiinflamatuar etkiyi artırdığı ve özellikle orta- ağır şiddetli vakalarda kısa süreli kontrolü sağlamakta yararlı olduğu gösterilmiştir (108,109). Ayrıca *S. aureus* kolonizasyonu ve sekonder enfeksiyonların sık görülmesi nedeniyle antiseptik ve antimikrobiyal uygulamalar faydalı olabilmektedir (102).

Bununla birlikte topikal antibiyoterapi kullanımının klinik enfeksiyon varlığında ve kısa süreli kullanımı önerilmekte olup rutin kullanımda direnç gelişimi riski nedeniyle önerilmemektedir (110).

2.7.2. Fototerapi

Fototerapi; T hücre apoptozu ile T hücre aktivitesinin baskılanması, sitokin yanıtların düzenlenmesi ve deri bariyer fonksiyonunun iyileştirilmesi etkileri sayesinde topikal tedavilere yetersiz yanıt alınan hastalarda tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir (19,76). Ayrıca gebelik gibi bazı sistemik tedavilerin kullanımının kontraendike olduğu vakalarda dar bant ultraviyole B (UVB) fetal risk oluşturmaması nedeniyle öne çıkmaktadır (90).

Dar bant ultraviyole B fototerapisinin AD'de inflamasyon ve kaşıntıyı azalttığı, ultraviyole A1 (UVA1) fototerapisinin ise özellikle akut alevlenmelerde fayda gösterebildiği bildirilmektedir (20,90). Fototerapi planlanırken hastanın yaşı, lezyonların yaygınlığı, deri tipi, deri kanseri öyküsü gibi faktörler göz önüne alınmalıdır (103).

2.7.3. Sistemik Tedaviler

2.7.3.1. Konvansiyonel Sistemik Tedaviler

Konvansiyonel sistemik tedaviler arasında siklosporin, metotreksat, azatioprin ve mikofenolat mofetil gibi ajanlar bulunmaktadır. Özellikle orta-ağır AD'de topikal tedavilere ve fototerapiye yanıtın yeterli olmadığı veya yanıtsız olgularda önerilirler. Sistemik kortikosteroidler ise alevlenmelerde sık kullanılmasına ve hastalık bulgularını geçici baskılayabilmesine rağmen kısa ve uzun dönem yan etkileri ve risk-yarar profilinin olumsuz olması nedeniyle genellikle tedavide önerilmemektedir. Ek olarak kısa dönem steroid kullanımı sonrası relapslar da görülebilmektedir (110).

Siklosporin, orta-ağır AD'de topikal tedavi veya fototerapiye rağmen yeterli klinik yanıt alınamayan vakalarda seçilen konvansiyonel sistemik ajanlardan biridir (104). Etkisinin hızlı başlaması nedeniyle özellikle akut alevlenmelerin kontrol altına alınmasında veya daha yavaş etkili ajanlara geçiş döneminde kullanılabilmektedir (111). IL-2 üretimini ve T lenfosit fonksiyonunu baskılayarak immünmodülatör etki gösterir (112). Siklosporin tedavisine sıklıkla 2,5-5mg/kg/gün dozunda başlanmakta olup tedavi yanıtına göre doz azaltılması önerilmektedir (113). En sık belirtilen yan etkiler arasında reversibl veya irreversibl nefrotoksisite ve hipertansiyon bulunmaktadır. Ayrıca gingival hipertrofi ve hipertrikozis yan etkileri de vardır (76).

Tedavi süresince kan basıncı ve renal fonksiyon takibi gerekmektedir. Uzun dönem kullanımında renal hasar ve malignite gelişimi açısından kümülatif doz değerlendirilmesi dikkatli yapılmalıdır (113).

Metotreksat, folat metabolizmasını inhibe ederek DNA sentezini baskılar, T hücre aktivasyonunu ve proinflamatuar sitokin üretimini azaltır (114). Orta-ağır AD'de uzun dönem hastalık kontrolü amacıyla tercih edilebilen konvansiyonel ajanlardandır. Siklosporine kıyasla etki başlangıcı daha yavaş olsa da uzun dönem kullanım açısından daha uygun bir seçenek olabilmektedir (110). Güncel kılavuzlarda metotreksat; azatioprin, mikofenolat mofetil ve siklosporin ile birlikte koşullu olarak önerilen konvansiyonel tedaviler arasında bulunmaktadır (115). Çocuk ve adölesan AD hastalarında kullanılabilmesi ve uzun dönem tedavi ihtiyacı olanlarda uygun seçeneklerden biridir (111).

Azatioprin, hücrelerdeki DNA üretimini inhibe ederek T ve B lenfositler gibi inflamasyonda yer alan hücrelerin çoğalmasını önleyen bir 6-merkaptopürin ön ilacıdır (116). Topikal tedavilere ve fototerapiye yanıt vermeyen orta-şiddetli AD'de kullanılabilir. Etkinliği metotreksat ile benzer; siklosporin ve dupilumaba kıyasla daha düşük bulunmuştur (104,117). Güncel Avrupa rehberlerinde uygun hastalarda hala tedavi seçeneği olarak yer alırken Amerikan rehberlerinde ciddi yan etki profili, kan parametreleri takibi gerekliliği ve daha güvenli yeni biyolojik ajanların bulunması sebebiyle koşullu öneri olarak yer almaktadır (76,103,104).

Mikofenolat Mofetil (MMF), inozin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek pürin sentezini bloke eder ve T ve B lenfositlerinin çoğalmasını selektif olarak engeller (111). Atopik dermatit tedavisinde MMF'nin klinik iyileşme sağlayabildiği bildirilmiş olsa da randomize kontrollü çalışma yetersizdir ve etki başlangıcı yavaştır. Dolayısıyla güncel kılavuzlarda MMF için kesin bir öneri bulunmamakta ya da koşullu öneri olarak yer almaktadır (76,111).

2.7.3.2. Hedefe Yönelik Biyolojik Tedaviler

Dupilumab, interlökin-4 (IL-4) reseptörünün alfa alt birimine spesifik olarak bağlanarak tip 2 inflamasyonda merkezi rol oynayan IL-4 ve IL-13 sitokinlerinin sinyal iletimini inhibe eden tam insan monoklonal antikorudur (19,76). Yeterli hastalık kontrolü sağlanamayan 6 aylıktan büyük bebekler, çocuklar ve erişkinlerde

şiddetli AD tedavisinde onaylanmış bir biyolojik tedavidir (111). Güncel kılavuzlarda sistemik tedavi ihtiyacı bulunan orta-ağır hastalarda güçlü önerilen tedaviler arasında yer almaktadır (76,104). Astım, eozinofilik özofajit, prurigo nodülaris gibi tip 2 inflamasyonun rol oynadığı hastalıkların tedavisinde de kullanılabilir. Böylelikle atopik komorbiditelerin eşlik ettiği AD hastalarında kullanım avantajı sağlamaktadır (76,111).

Tralokinumab, AD patogenezinde kilit öneme sahip tip 2 inflamasyonu baskılamak için geliştirilmiş IL-13 sitokinine yüksek afinite ile bağlanıp nötralize eden tam insan kaynaklı immünoglobulin G4 (IgG4) monoklonal antikorudur (19,104). Etkisini IL-13'ün IL-13R1 ve IL-13R2 reseptörlerine bağlanmasını bloke ederek hücresel inflamasyonu durdurarak gösterir (19). Sistemik tedaviye aday orta ve şiddetli 12 yaş ve üzeri adölesan ve erişkinlerde kullanılabilmektedir (104).

Lebrikizumab, tip 2 inflamasyonu hedefleyen, IL-13 sitokinine yüksek afiniteyle bağlanarak etki gösteren tam insan kaynaklı bir IgG4 monoklonal antikorudur (104). Çözünür IL-13'e spesifik olarak bağlanır ve IL-13 reseptör kompleksi oluşumunu ve intrasellüler sinyal iletimini inhibe eder. Tralokinumabdan farklı olarak IL-13'ün doğal düzenleyici reseptörü olan IL-13Rα2 ile ilişkisini koruyarak doğal düzenleyici mekanizmanın sürdürülmesine olanak tanımaktadır (19,111). Topikal tedavilere ve fototerapiye yanıtsız veya bu tedavilerin kullanılamadığı sistemik tedaviye aday orta ve şiddetli hastalığa sahip 12 yaş ve üzeri adölesan ve erişkinlerde kullanılabilmektedir (111,118).

Nemolizumab, AD'nin patogenezinde ve özellikle de non histaminerjik kaşıntı-kaşıma döngüsünde büyük rol oynayan IL-31'in reseptörü IL-31RA'yı hedef alan insanlaştırılmış monoklonal bir antikordur. Böylelikle kaşıntı ve kaşıntıya eşlik eden inflamasyonun azaltılması hedeflenmektedir (104,118).

2.7.2.3. Janus Kinaz (JAK) İnhibitörleri

Janus kinaz enzim ailesi, JAK1, JAK2, JAK3 ve tirozin kinaz 2'den oluşurlar. Sitokin reseptörlerinin aktive olması ile JAK-STAT sinyal yolağı üzerinden gen transkripsiyonunda rol oynarlar. Atopik dermatit patogenezinde yer alan IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi birçok sitokin bu yolak üzerinden etki göstermektedir (119,120).

Upadacitinib; selektif ve geri dönüşümlü bir JAK1 inhibitörüdür (104). Biyolojik tedavilerin aksine oral yolla alınan bu ilaç, patogenezde rol oynayan IL-4, IL-13, IL-31 gibi çeşitli proinflamatuar sitokinin hücre içi sinyal iletimini bloke eder (80). 12 yaş ve üzeri adölesan ile erişkinlerde orta-şiddetli AD tedavisinde kullanılmaktadır (20,102). Klinik çalışmalar hastalık şiddeti ve kaşıntı skorlarında upadacitinib tedavisi ile hızlı iyileşme bildirilmiştir (111).

Abrocitinib, selektif ve geri dönüşümlü bir JAK1 inhibitörüdür. Upadacitinibe benzer şekilde patogenezde rol oynayan proinflamatuar sitokinlerin hücre içi sinyal iletimini baskılar (20,118). 12 yaş ve üzeri adölesan ile erişkinlerde orta-şiddetli AD tedavisinde kullanımı onaylanmıştır (20). Dupilumab ile karşılaştırmalı çalışmalarda benzer etkinlik gösterdiği, özellikle kaşıntı kontrolünde daha hızlı yanıt sağlayabildiği gösterilmiştir (121).

Baricitinib, oral hap şeklinde kullanılan seçici JAK1 ve JAK2 inhibitörüdür ve IL-4, IL-5, IL-13, IL-22 ve IL-31 gibi sitokinlerin hücre içi sinyal iletimini bloke eder (102,122). Topikal tedavilerle yeterli yanıt alınamayan, sistemik tedavi gereksinimi olan 2 yaş ve üzeri çocuk ve erişkinlerde orta ve şiddetli AD tedavisi için Avrupa ve Türkiye'de onaylanmıştır (61).

2.8. ATOPİK DERMATİT ve SİSTEMİK İNFLAMASYON

Sistemik inflamasyon immün sistem tarafından kontrol edilen çok boyutlu bir biyolojik yanıttır. Doku hasarlanması, enfeksiyonlar, immün disregülasyon ve kronik hastalık süreçlerine yanıt olarak gelişmektedir (123,124). Bu süreçte nötrofiller, lenfositler, monositler, trombositler ve inflamatuar mediyatörler rol oynar. Hastalığın klinik seyri, inflamasyonun süresi ve şiddeti, eşlik eden komorbiditeler ile ilişkili olabilmektedir (125). Bu nedenle sistemik inflamatuar yükün objektif olarak değerlendirilmesi klinik açıdan önem taşımaktadır.

Sistemik inflamasyon değerlendirilirken eritrosit sedimentasyon hızı (eritrosit sedimentation rate, ESR), C-reaktif protein (CRP), laktat dehidrogenaz (LDH), periferik kan lökosit ve alt gruplarının sayıları gibi parametreler uzun süredir kullanılmaktadır (126). Sistemik inflamasyonun çok boyutlu yapısını temsil etmekte bu parametreler tek başına yeterli olmamaktadır. Bu yüzden tam kan sayımından elde edilen hücresel parametrelerden türetilmiş kompozit inflamatuar indeksler de dikkat

çekmiştir (125–127). Bu indeksler, inflamasyonda görev alan farklı hücre gruplarının değişimlerini bir parametre altında birleştirerek sistemik inflamatuar yükü bütüncül açıdan değerlendirebilirler. Nötrofiller doğuştan immün yanıtın temel hücreleri içinde yer alır, lenfositler ise daha çok edinsel immün yanıtta rol alır. Dolayısıyla Nötrofil-lenfosit oranının (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR); proinflamatuar yanıt ile immün regülasyon arasındaki dengeyi yansıttığı kabul edilmektedir (128). Trombositler hemostazdaki görevlerinin dışında inflamasyonda sitokin üretimi, lökosit aktivasyonu ve endotelyal yanıtta rol oynar. Bu nedenle trombosit-lenfosit oranı (platelet to lymphocyte ratio, PLR) da inflamasyonla immün yanıt arasındaki ilişkiyi değerlendirmede kullanılabileceği düşünülmektedir (124,127). Monositler inflamasyonun sürdürülmesi, sitokin üretimi ve doku yeniden yapılanması süreçlerinde görev alır; monosit-lenfosit oranı (monocyte to lymphocyte ratio, MLR) da kronik inflamatuar hastalıklarda araştırılan indeksler arasındadır (123,124,129). Eozinofiller ise özellikle tip 2 yanıt ve alerjik inflamasyonda temel hücrelerdir. Eozinofil-lenfosit oranı (eosinophil to lymphocyte ratio, ELR) ise eozinofilik inflamasyonun belirgin olduğu hastalıklarda potansiyel parametre olarak değerlendirilmektedir (130).

Kompozit inflamatuar indeksler; trombosit ve nötrofilin çarpılarak lenfosite bölünmesi ile hesaplanan sistemik immün-inflamasyon indeksi (systemic immune-inflammation index, SII), nötrofil ve monositin çarpılarak lenfosite bölünmesi ile elde edilen sistemik inflamatuar yanıt indeksi (systemic inflammation response index, SIRI) ve nötrofil, monosit, trombositin çarpımının lenfosite bölünmesi ile hesaplanan agregat sistemik inflamasyon indeksi (aggregate index of systemic inflammation, AISI) içermektedir. Bu indekslerin sistemik inflamatuar yükü çok boyutlu biçimde değerlendirdiği düşünülmektedir (5,125,131).

Bu hematolojik inflamasyon indeksleri sadece sistemik hastalıklarda değil psoriasis, hidradenitis suppurativa gibi kronik inflamatuar dermatolojik hastalıklarda da araştırılmıştır. NLR, PLR, SII ve benzeri indekslerin hastalık şiddeti ve komorbiditelerle ilişkili olabileceği saptanmıştır (5,132).

Atopik dermatit epidermal bariyer disfonksiyonu, immün disregülasyon ve genetik bozukluklar ile karakterize kronik inflamatuar bir deri hastalığıdır (85). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda AD'nin yalnızca deri ile sınırlı olmadığını ve

sistemik immün aktivasyonla da ilişkili olduğunu desteklemektedir (133). Orta ve ağır AD'li hastalarda periferik dolaşımdaki aktif T hücrelerde, sitokin ve kemokin düzeyinde artış olduğu saptanmıştır (85,133). Ayrıca lezyonsuz deride de immün aktivasyona ait değişikliğin saptanmış olması görünen lezyonun ötesinde daha yaygın bir inflamasyona dikkat çekmektedir (133). Atopik dermatitte, literatürde periferik eozinofil sayısı, LDH, serum sitokinleri, kemokinler ve immünolojik belirteçler araştırılmıştır. Total IgE ise AD ile ilişkilendirilen bir immünolojik belirteçtir, esas olarak tip 2 immün yanıt ve atopik sensitizasyonla ilişkilidir (70,134). Bu belirteç ve inflamasyon indekslerinin hastalıkla ilişkisi birçok çalışmada araştırılmış olup mevcut veriler tüm parametreler açısından tutarlı sonuçlar ortaya koymamaktadır (130,134,135)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Tez konusu Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu tarafından 27.01.2026 tarihli kurul kararı ile onaylanmıştır. (EK-1)

Çalışmamız, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17.02.2026 tarihli HNEAH-GOAEK 2026/40 HNEAH-GOAEK/KK/2025/2026/40 kararıyla onaylanmıştır. (EK-2)

Araştırma, Dünya Tıp Birliğinin Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulamalar yönergelerine uygun olarak yapılmıştır.

3.2. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Bu çalışma, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniğine Mayıs 2022- Aralık 2025 tarihleri arasında başvuran erişkin AD tanısıyla takip edilen hastaların tıbbi kayıtları ile yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzer kontrol grubunun tıbbi verilerinin retrospektif olarak değerlendirildiği, tek merkezli, gözlemsel vaka- kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. Atopik dermatit tanısı klinik olarak konmuş 203 hasta ile 203 kontrol dahil edilmiştir.

Bu çalışmada, orta ve şiddetli AD hastalarında sistemik inflamatuar belirteçlerin kontrol grubu ile karşılaştırılması, belirteçlerin hasta grubunda hastalık şiddeti, eşlik eden atopik komorbiditeler ve yaşam kalitesi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3.3. ÇALIŞMANIN POPÜLASYONU

Hasta grubu dahil edilme kriterleri;

- Klinik olarak atopik dermatit tanısı almış olmak
- 18 yaş ve üzerinde olmak

Dışlama kriterleri;

- Aktif enfeksiyon varlığı
- Aktif hematolojik hastalık varlığı
- Aktif malignite varlığı

- Sistemik inflamatuar veya otoimmün hastalık sahibi olmak (romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, inflamatuar bağırsak hastalığı gibi)
- Gebelik veya postpartum
- 18 yaşın altında olmak

Kontrol grubu polikliniğine inflamatuar olmayan dermatolojik nedenlerle (androgenetik alopesi, telogen effluvium ve benign nevüs eksizyonu gibi) başvuran erişkinlerden seçilmiştir.

Dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş ve üzerinde olmak
- Atopik dermatit tanısının bulunmaması
- Atopik komorbiditelerinin bulunmaması

Dışlama kriterleri;

- Atopik dermatit, astım veya alerjik rinit varlığı
- Aktif enfeksiyon varlığı
- Aktif hematolojik hastalık varlığı
- Aktif malignite varlığı
- Otoimmün veya inflamatuar sistemik hastalık varlığı
- Gebelik veya postpartum
- 18 yaşın altında olmak

3.4. KLİNİK DEĞERLENDİRME

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesine hasta kayıtlarında sistemik tedavi öncesi yer alan EASI değerleri esas alınmıştır. Analizlerde EASI skoru hem sürekli değişken olarak değerlendirilmiş hem de orta şiddette AD ve şiddetli AD olarak gruplandırılmıştır.

Yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde hasta kayıtlarında yer alan DLQI kullanılmıştır.

Eşlik eden atopik komorbiditeler olarak astım ve alerjik rinit; diğer eşlik eden komorbiditeler ise depresyon/ anksiyete gibi psikiyatrik komorbiditeler, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı gibi komorbiditeler hasta kayıtları üzerinden değerlendirilmiştir.

3.5. LABORATUVAR DEĞERLENDİRMESİ

Hasta ve kontrol grubunda tam kan sayımında elde edilen nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, trombosit (tekil hücre parametreleri) değerlendirilmiştir. Hasta grubunda ek olarak ESR, CRP, LDH, Total IgE değerlendirilmiştir. Hastalara ait hematolojik ve biyokimyasal parametreler, sistemik tedavi öncesi kan sonuçlarından elde edilmiştir. Total IgE düzeyleri dağılımının geniş olması ve klinik heterojenite nedeniyle 4 gruba ayrılarak ek analizlerde kullanılmıştır. 0-100 arası normal, 100-999 arası yüksek, 1000 ile 9999 arası belirgin yüksek, 10.000 üzeri çok yüksek olarak adlandırılmıştır.

Tam kan sayımını parametrelerinden elde edilen sistemik inflamatuar indeksler formüller üzerinden hesaplanmıştır.

İkili oranlar:

- NLR: nötrofil / lenfosit
- PLR: trombosit / lenfosit
- MLR: monosit / lenfosit
- ELR: eozinofil / lenfosit
- ENR: eozinofil / nötrofil
- LMR: lenfosit / monosit
- PMR: trombosit / monosit
- BLR: bazofil / lenfosit

Çok hücreli kompozit inflamatuar indeksler:

- SII: (nötrofil x trombosit) / lenfosit
- SIRI: (nötrofil x monosit) / lenfosit
- AISI: (nötrofil x monosit x trombosit) / lenfosit

Laboratuvar verileri; hastalık varlığı ve hastalık şiddetine bağlı değişimin birlikte değerlendirilebilmesi amacıyla analizlerde kontrol grubu, orta şiddette AD grubu ve şiddetli AD grubu olmak üzere üçlü grup karşılaştırmaları da gerçekleştirilmiştir.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics 29.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama±standart

sapma ve ortanca (Q1-Q3), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde [n (%)] olarak sunulmuştur. Verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirildikten sonra, iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi veya Mann-Whitney U testi; ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) veya Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanan değişkenlerde ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelenmiş, bağımsız etkili faktörlerin değerlendirilmesinde çoklu doğrusal regresyon analizi uygulanmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.7. ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Tez çalışmasının planlanması, yürütülmesi, veri toplanması, sonuçların analizi aşamalarında tez yazarı, danışmanı veya katkı sağlayan kişiler karar verme süreçlerini etkileyebilecek herhangi bir maddi ya da manevi destek almamıştır. Tezin hiçbir aşamasında çıkar çatışması alanı olmadığını beyan ederiz.

4. BULGULAR

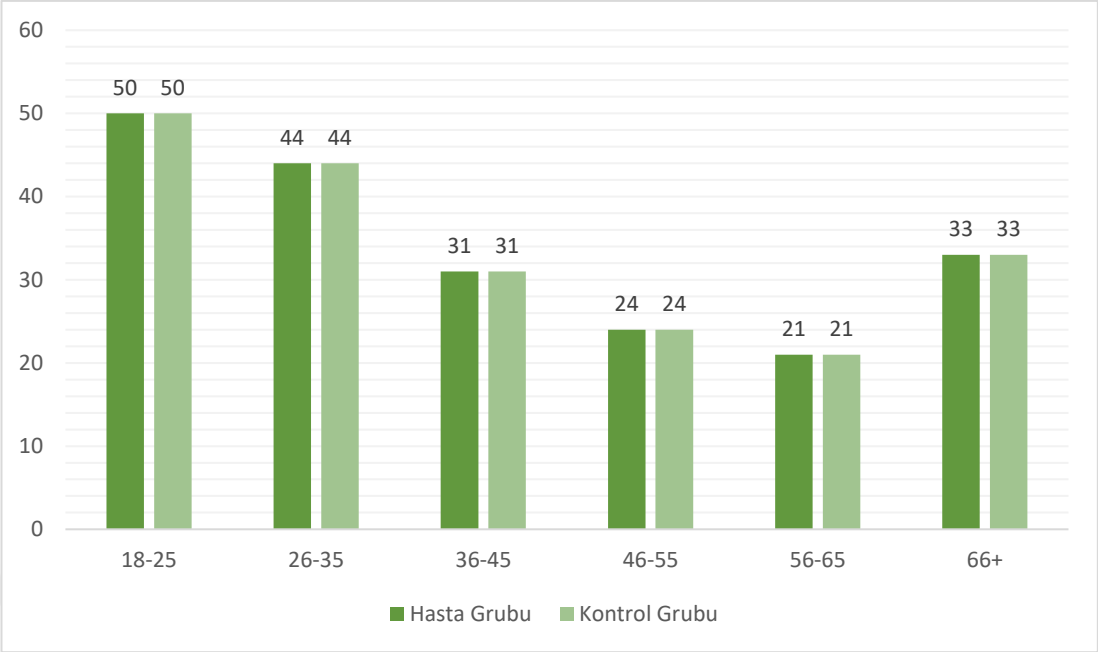
Çalışmaya, 18 yaş ve üzeri atopik dermatit tanılı 203 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından benzer/karşılaştırılabilir 203 kontrol olmak üzere toplam 406 katılımcı dahil edildi. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişken	Kategori	Hasta (n=203)	Kontrol (n=203)	p
Yaş	Ort±SS Otc. (Q1-Q3)	42,34±18,91 38,00 (26,00-58,00)	42,00±18,78 37,00 (26,00-57,00)	0,856t
Cinsiyet	Kadın	105 (51,7)	105 (51,7)	1,000x
	Erkek	98 (48,3)	98 (48,3)	

Not: Sürekli veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (Q1-Q3), kategorik veriler n (%) olarak sunulmuştur. t: bağımsız örneklem t testi; x: Pearson ki-kare testi. *: p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001.

Tablo 3'te hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet açısından benzer dağılıma sahip olduğu görülmektedir. Yaş ortalaması hasta grubunda 42,34±18,91 yıl, kontrol grubunda 42,00±18,78 yıl olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,856). Cinsiyet dağılımı da her iki grupta aynı olup kadın oranı %51,7, erkek oranı %48,3'tür (p=1,000). Hasta ve kontrol grupları yaş kategorileri açısından benzer dağılm göstermiştir (Şekil 1). Bu bulgular, hasta ve kontrol gruplarının temel demografik değişkenler bakımından karşılaştırılabilir nitelikte olduğunu göstermektedir.



Şekil 1. Hasta ve Kontrol grubu yaş dağılımı

Tablo 4. Orta ve şiddetli AD gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişken	Kategori	Orta (n=136)	Şiddetli (n=67)	p
Yaş	Ort±SS Otc. (Q1-Q3)	42,98±19,91 39,50 (25,00-61,00)	41,06±16,45 38,00 (27,00-50,50)	0,471t
Cinsiyet	Kadın	75 (55,1)	30 (44,8)	0,164x
	Erkek	61 (44,9)	37 (55,2)	

Not: Sürekli veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (Q1-Q3), kategorik veriler n (%) olarak sunulmuştur. t: bağımsız örneklem t testi; x: Pearson ki-kare testi. *: p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001.

Tablo 4'te orta ve şiddetli AD gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımlarının benzer olduğu görülmektedir. Yaş ortalaması orta şiddetli AD grubunda 42,98±19,91 yıl, şiddetli AD grubunda 41,06±16,45 yıl olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,471). Cinsiyet dağılımı açısından da gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,164); orta şiddetli AD grubunda kadın oranı %55,1, erkek oranı %44,9 iken, şiddetli AD grubunda kadın oranı %44,8, erkek oranı %55,2 olarak bulunmuştur. Bu bulgular, orta ve şiddetli AD gruplarının temel demografik özellikler açısından karşılaştırılabilir nitelikte olduğunu göstermektedir.

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının tam kan parametreleri açısından karşılaştırılması

Değişken	Hasta (n=203)	Kontrol (n=203)	p
Nötrofil	5,31±2,26 4,91 (3,95-6,06)	4,56±1,54 4,29 (3,46-5,36)	**<0,001***z**
Bazofil	0,04±0,03 0,03 (0,02-0,05)	0,03±0,02 0,03 (0,02-0,04)	0,098z
Eozinofil	0,43±0,47 0,31 (0,17-0,52)	0,17±0,13 0,14 (0,09-0,21)	**<0,001***z**
Lenfosit	2,06±0,69 2,00 (1,56-2,52)	2,28±0,66 2,23 (1,83-2,65)	**0,001**t**
Monosit	0,54±0,19 0,51 (0,41-0,64)	0,47±0,14 0,44 (0,36-0,55)	**<0,001***z**
Trombosit	284,40±77,34 276,00 (235,50-329,50)	261,33±61,34 258,00 (221,00-299,50)	**<0,001***t**

Not: Veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (Q1-Q3) olarak sunulmuştur. p değeri hasta-kontrol karşılaştırmasına aittir. t: bağımsız örneklem t testi; z: Mann-Whitney U testi. *: p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001.

Tablo 5'te hasta ve kontrol gruplarının tam kan parametreleri karşılaştırılmıştır. Nötrofil, eozinofil, monosit ve trombosit değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir (tüm p<0,001). Lenfosit değeri ise hasta grubunda daha düşük bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001). Bazofil değeri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,098).

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının sistemik inflamatuar belirteçler açısından karşılaştırılması

Değişken	Hasta (n=203)	Kontrol (n=203)	p
NLR	2,97±2,31 2,29 (1,80-3,29)	2,16±0,97 1,86 (1,54-2,56)	**<0,001*****z**
PLR	153,60±73,74 134,41 (107,92-174,62)	122,45±43,04 115,77 (95,65-141,40)	**<0,001*****z**
MLR	0,28±0,13 0,25 (0,19-0,34)	0,22±0,09 0,20 (0,16-0,25)	**<0,001*****z**
ELR	0,23±0,25 0,15 (0,08-0,27)	0,08±0,06 0,06 (0,04-0,10)	**<0,001*****z**
ENR	0,09±0,09 0,07 (0,03-0,12)	0,04±0,03 0,03 (0,02-0,05)	**<0,001*****z**
LMR	4,15±1,59 3,95 (2,93-5,15)	5,17±1,72 5,07 (4,01-6,15)	**<0,001*****t**
PMR	585,17±246,23 537,14 (431,63-697,83)	601,60±205,69 558,33 (451,47-750,45)	0,108z
BLR	0,02±0,01 0,02 (0,01-0,03)	0,01±0,01 0,01 (0,01-0,02)	**<0,001*****z**
SII	867,24±829,68 644,79 (469,97-988,92)	558,71±278,26 494,92 (362,65-665,74)	**<0,001*****z**
SIRI	1,60±1,22 1,22 (0,79-1,93)	1,05±0,74 0,82 (0,61-1,19)	**<0,001*****z**
AISI	475,37±443,25 350,22 (207,76-564,09)	272,92±195,81 212,55 (151,78-326,75)	**<0,001*****z**

Not: Veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (Q1-Q3) olarak sunulmuştur. p değeri hasta-kontrol karşılaştırmasına aittir. t: bağımsız örneklem t testi; z: Mann-Whitney U testi. *: p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001.

Tablo 6'ya göre sistemik inflamatuar belirteçlerin büyük bölümü hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek düzeydedir. NLR, PLR, MLR, ELR, ENR, BLR, SII, SIRI ve AISI değerleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (tüm p<0,001). LMR değeri ise hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktür (p<0,001). PMR açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,108).

Tablo 7. Kontrol, orta şiddetli AD ve şiddetli AD gruplarının tam kan parametreleri açısından karşılaştırılması

Değişken	Kontrol (n=203)	Orta AD (n=136)	Şiddetli AD (n=67)	p	Post hoc
Nötrofil	4,56±1,54 4,29 (3,46-5,36)	4,83±1,73 4,61 (3,57-5,81)	6,27±2,84 5,53 (4,35-7,29)	<0,001***k	K<Ş (<0,001); O<Ş (<0,001)
Bazofil	0,03±0,02 0,03 (0,02-0,04)	0,04±0,03 0,03 (0,02-0,05)	0,03±0,02 0,03 (0,02-0,05)	0,121k	
Eozinofil	0,17±0,13 0,14 (0,09-0,21)	0,44±0,48 0,32 (0,19-0,51)	0,40±0,44 0,26 (0,13-0,53)	<0,001***k	K<O (<0,001); K<Ş (<0,001)
Lenfosit	2,28±0,66 2,23 (1,83-2,65)	2,15±0,68 2,13 (1,66-2,59)	1,87±0,67 1,92 (1,44-2,23)	<0,001***k	K>Ş (<0,001); O>Ş (0,021)
Monosit	0,47±0,14 0,44 (0,36-0,55)	0,52±0,16 0,51 (0,41-0,61)	0,56±0,22 0,52 (0,42-0,68)	<0,001***k	K<O (0,002); K<Ş (0,005)
Trombosit	261,33±61,34 258,00 (221,00-299,50)	283,22±81,18 272,50 (232,75-325,25)	286,79±69,40 280,00 (241,50-337,00)	0,004**a	K<O (0,024); K<Ş (0,026)

Not: Veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (Q1-Q3) olarak sunulmuştur. Post hoc sütununda K: Kontrol, O: Orta AD, Ş: Şiddetli AD şeklinde kısaltılmıştır. a: tek yönlü varyans analizi (ANOVA); k: Kruskal-Wallis testi. Post hoc karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmaları göstermektedir. *: p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001.

Tablo 7'de kontrol, orta AD ve şiddetli AD grupları birlikte değerlendirildiğinde bazı tam kan parametrelerinin hastalık şiddetine göre farklılaştığı görülmektedir. Nötrofil düzeyleri şiddetli AD grubunda hem kontrol hem de orta AD grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (her ikisi için p<0,001). Lenfosit düzeyleri ise şiddetli AD grubunda hem kontrol hem de orta AD grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (sırasıyla p<0,001 ve p=0,021). Eozinofil ve monosit düzeyleri orta ve şiddetli AD gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, bu iki AD grubu arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Trombosit düzeyleri de benzer şekilde orta ve şiddetli AD gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş, ancak orta ve şiddetli AD

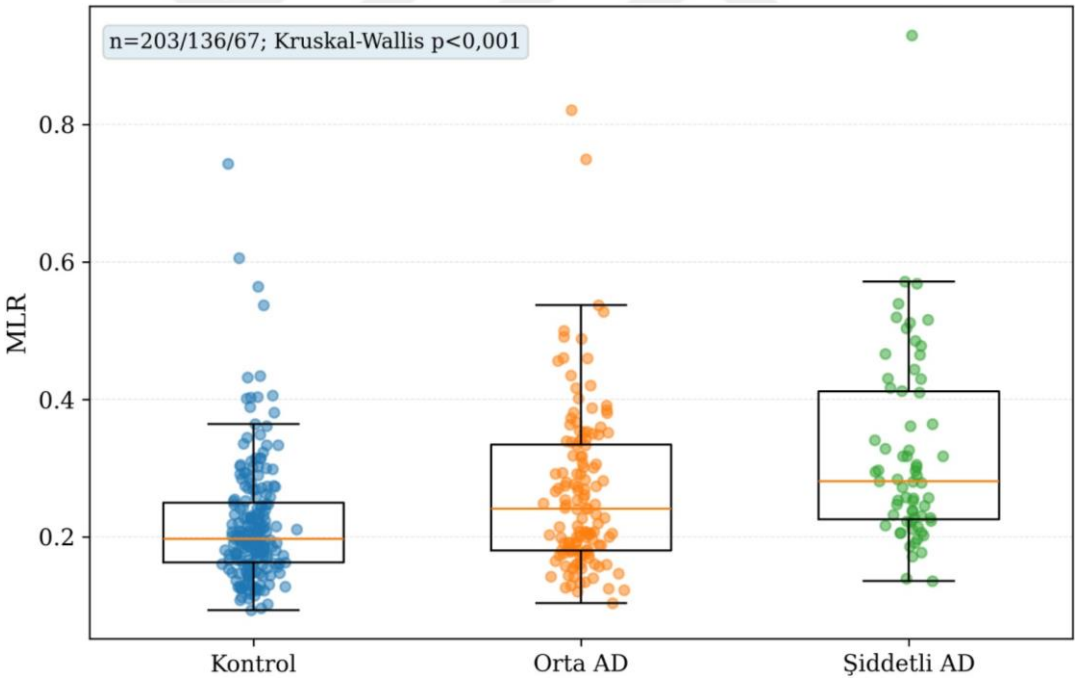
grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bazofil düzeyleri açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Tablo 8. Kontrol, orta şiddetli AD ve şiddetli AD gruplarının sistemik inflamatuar belirteçler açısından karşılaştırılması

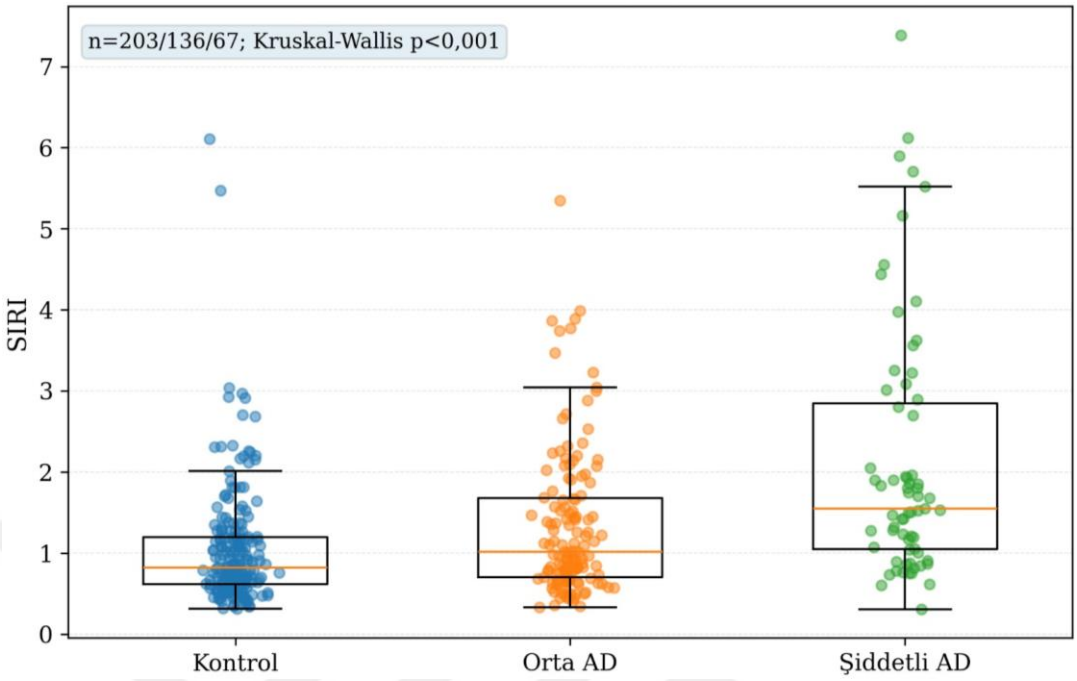
Değişken	Kontrol (n=203)	Orta AD (n=136)	Şiddetli AD (n=67)	p	Post hoc
NLR	2,16±0,97 1,86 (1,54-2,56)	2,49±1,34 2,10 (1,67-2,91)	3,94±3,35 2,75 (2,21-4,45)	<0,001***k	K<O (0,038); K<Ş (<0,001); O<Ş (<0,001)
PLR	122,45±43,04 115,77 (95,65-141,40)	142,89±57,55 127,51 (103,00-161,49)	175,32±95,68 143,49 (120,32-204,39)	<0,001***k	K<O (0,004); K<Ş (<0,001); O<Ş (0,009)
MLR	0,22±0,09 0,20 (0,16-0,25)	0,26±0,12 0,24 (0,18-0,33)	0,32±0,14 0,28 (0,23-0,41)	<0,001***k	K<O (<0,001); K<Ş (<0,001); O<Ş (0,003)
ELR	0,08±0,06 0,06 (0,04-0,10)	0,22±0,22 0,15 (0,08-0,27)	0,24±0,30 0,15 (0,06-0,27)	<0,001***k	K<O (<0,001); K<Ş (<0,001)
ENR	0,04±0,03 0,03 (0,02-0,05)	0,10±0,10 0,07 (0,04-0,13)	0,08±0,08 0,05 (0,02-0,12)	<0,001***k	K<O (<0,001); K<Ş (0,018)
LMR	5,17±1,72 5,07 (4,01-6,15)	4,42±1,66 4,15 (2,99-5,54)	3,60±1,29 3,56 (2,43-4,43)	<0,001***a	K>O (<0,001); K>Ş (<0,001); O>Ş (<0,001)
PMR	601,60±205,69 558,33 (451,47-750,45)	588,06±243,71 553,74 (427,03-696,74)	579,32±253,03 523,64 (437,44-696,81)	0,254k	
BLR	0,01±0,01 0,01 (0,01-0,02)	0,02±0,01 0,02 (0,01-0,03)	0,02±0,01 0,02 (0,01-0,03)	0,002**k	K<O (0,011); K<Ş (0,011)
SII	558,71±278,26 494,92 (362,65-665,74)	709,53±466,57 563,69 (420,24-824,81)	1.187,37±1.227,31 752,74 (568,97-1.260,70)	<0,001***k	K<O (0,009); K<Ş (<0,001); O<Ş (<0,001)
SIRI	1,05±0,74 0,82 (0,61-1,19)	1,34±0,90 1,02 (0,70-1,68)	2,14±1,57 1,55 (1,05-2,85)	<0,001***k	K<O (0,002); K<Ş (<0,001); O<Ş (<0,001)
AISI	272,92±195,81 212,55 (151,78-326,75)	389,64±316,62 271,62 (189,83-487,41)	649,37±591,94 460,80 (291,26-682,08)	<0,001***k	K<O (<0,001); K<Ş (<0,001); O<Ş (<0,001)

Not: Veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (Q1-Q3) olarak sunulmuştur. Post hoc sütununda K: Kontrol, O: Orta AD, Ş: Şiddetli AD şeklinde kısaltılmıştır. a: tek yönlü varyans analizi (ANOVA); k: Kruskal-Wallis testi. Post hoc karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmaları göstermektedir. *: p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001.

Tablo 8'de kontrol, orta AD ve şiddetli AD grupları birlikte değerlendirildiğinde hemogramdan türetilen inflamatuar indekslerin hastalık şiddetine göre farklılaştığı görülmektedir. NLR, PLR, MLR, SII, SIRI ve AISI değerleri şiddetli AD grubunda hem kontrol hem de orta AD grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (tüm karşılaştırmalar için $p<0,05$). ELR, ENR ve BLR değerleri AD gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, orta ve şiddetli AD grupları arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. LMR ise kontrol grubundan orta AD grubuna ve şiddetli AD grubuna doğru kademeli olarak azalmış olup tüm ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (tüm karşılaştırmalar için $p<0,001$). PMR açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. MLR ve SIRI değerlerinin bireysel dağılımlarını gösteren Şekil 2 ve Şekil 3'te özellikle şiddetli AD grubunda bu indekslerin daha yüksek değerlerde yoğunlaştığı izlenmiştir.



Şekil 2. Kontrol, Orta AD ve Şiddetli AD gruplarında MLR dağılımı



Şekil 3. Kontrol, Orta AD ve Şiddetli AD gruplarında SIRI dağılımı

Tablo 9. Orta şiddetli AD ve şiddetli AD gruplarının CRP, ESR, LDH, total IgE ve DLQI açısından karşılaştırılması

Değişken	Orta AD (n=136)	Şiddetli AD (n=67)	p
CRP	3,84±5,33 1,77 (0,92-4,20)	4,51±6,26 2,61 (1,08-4,72)	0,487z
ESR	17,73±18,22 12,00 (5,00-22,00)	15,51±16,62 10,00 (5,00-19,50)	0,621z
LDH	204,58±57,55 195,50 (164,00-225,25)	219,87±59,99 213,00 (173,50-253,00)	**0,044*z**
Total IgE	2.332,77±3.911,65 786,50 (144,75-2.461,75)	3.905,41±6.225,98 1.524,00 (521,00-4.107,50)	**0,008**z**
DLQI	11,35±6,11 11,00 (7,00-14,25)	16,48±6,54 16,00 (11,00-19,50)	**<0,001***t**

Not: Veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (Q1-Q3) olarak sunulmuştur. p değeri orta ve şiddetli AD gruplarının karşılaştırmasına aittir. t: bağımsız örneklem t testi; z: Mann-Whitney U testi. *: p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001.

Tablo 9'da EASI şiddetine göre klinik ve laboratuvar bulgular değerlendirildiğinde, şiddetli AD grubunda LDH, Total IgE ve DLQI değerlerinin orta AD grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla p=0,044; p=0,008; p<0,001). Buna karşılık CRP ve sedimantasyon değerleri açısından orta ve şiddetli AD grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 10. AD hastalarında Total IgE sınıflamasına göre klinik ve inflamatuar belirteçlerin değerlendirilmesi

Değişken	Normal (<100) (n=33)	Yüksek (100-999) (n=65)	Belirgin yüksek (1000-9999) (n=90)	Çok yüksek (≥10000) (n=15)	p	Post hoc
NLR	2,80±1,73 2,07 (1,78-3,18)	2,75±1,36 2,29 (1,86-3,28)	2,93±2,66 2,24 (1,76-3,19)	4,50±3,74 4,32 (1,89-5,60)	0,269k	
PLR	139,24±58,02 125,45 (97,36-158,40)	149,34±55,15 135,16 (114,49-173,30)	156,35±81,27 135,57 (113,91-172,78)	187,15±114,23 134,57 (96,65-228,82)	0,531k	
MLR	0,26±0,12 0,20 (0,18-0,34)	0,27±0,12 0,24 (0,19-0,32)	0,29±0,12 0,26 (0,21-0,34)	0,34±0,18 0,30 (0,22-0,43)	0,103k	
ELR	0,15±0,20 0,10 (0,05-0,16)	0,18±0,17 0,14 (0,07-0,24)	0,25±0,25 0,17 (0,10-0,30)	0,46±0,43 0,24 (0,17-0,81)	<0,001***k	Normal (<100) < Belirgin yüksek (1000-9999) (0,009); Normal (<100) < Çok yüksek (≥10000) (0,010)
ENR	0,06±0,06 0,05 (0,02-0,08)	0,07±0,06 0,05 (0,03-0,11)	0,11±0,10 0,08 (0,04-0,14)	0,15±0,17 0,08 (0,05-0,18)	0,006**k	Normal (<100) < Belirgin yüksek (1000-9999) (0,027)
LMR	4,56±1,80 4,90 (2,95-5,54)	4,37±1,67 4,19 (3,15-5,38)	3,91±1,38 3,82 (2,92-4,82)	3,65±1,76 3,32 (2,35-4,57)	0,073a	
PMR	607,31±340,19 496,23 (373,02-689,36)	615,53±242,78 580,95 (441,94-768,18)	555,75±189,90 527,52 (439,26-672,66)	581,50±317,06 534,33 (380,57-617,67)	0,390k	

Değişken	Normal (<100) (n=33)	Yüksek (100-999) (n=65)	Belirgin yüksek (1000-9999) (n=90)	Çok yüksek (≥10000) (n=15)	p	Post hoc
BLR	0,01±0,01 0,01 (0,01-0,02)	0,02±0,02 0,02 (0,01-0,03)	0,02±0,01 0,02 (0,01-0,03)	0,02±0,01 0,02 (0,01-0,03)	0,036*k	Normal (<100) < Belirgin yüksek (1000-9999) (0,023)
SII	767,82±566,93 542,82 (422,53-1.008,28)	762,39±431,40 667,25 (513,20-836,38)	883,81±995,96 583,96 (475,57-892,34)	1.440,90±1.269,72 1.134,96 (657,75-1.948,13)	0,093k	
SIRI	1,41±0,95 0,94 (0,78-1,76)	1,43±1,01 1,15 (0,75-1,85)	1,62±1,28 1,23 (0,81-1,93)	2,65±1,73 2,36 (1,34-3,81)	0,073k	
AISI	393,57±336,05 288,17 (191,06-515,58)	401,55±328,34 333,62 (207,53-466,70)	497,78±498,17 361,02 (216,02-564,63)	840,67±564,78 618,80 (470,58-1.242,39)	0,021*k	Normal (<100) < Çok yüksek (≥10000) (0,046); Yüksek (100-999) < Çok yüksek (≥10000) (0,025)
CRP	4,04±5,86 1,94 (1,00-4,31)	4,52±5,80 1,92 (0,95-5,57)	3,82±5,60 1,94 (0,96-3,98)	3,58±5,10 1,72 (0,80-3,95)	0,886k	
ESR	20,30±21,90 12,00 (5,00-24,00)	16,88±16,77 12,00 (6,00-22,00)	16,41±17,73 11,00 (4,00-20,75)	13,73±9,97 11,00 (7,00-16,00)	0,949k	
LDH	202,55±59,85 193,00 (162,00-222,00)	192,55±41,84 190,00 (160,00-223,00)	217,36±63,75 205,50 (172,75-241,00)	252,80±61,44 257,00 (209,00-295,50)	0,002**k	Normal (<100) < Çok yüksek (≥10000) (0,014); Yüksek (100-999) < Çok yüksek (≥10000) (0,002)
EASI	14,10±4,54 14,00 (10,60-16,00)	16,24±6,99 14,00 (10,50-22,60)	18,80±8,54 17,05 (12,30-24,00)	20,35±5,82 18,90 (17,45-23,80)	0,003**k	Normal (<100) < Belirgin yüksek (1000-9999) (0,022); Normal (<100) < Çok yüksek (≥10000) (0,002)
DLQI	10,39±5,23 9,00 (7,00-13,00)	12,54±6,63 11,00 (7,00-16,00)	13,37±6,78 12,00 (8,00-18,00)	19,13±5,59 17,00 (15,00-23,50)	<0,001***a	Normal (<100) < Çok yüksek (≥10000) (<0,001); Yüksek (100-999) < Çok yüksek (≥10000) (0,003); Belirgin yüksek (1000-9999) < Çok yüksek (≥10000) (0,010)

Not: Total IgE sınıflaması <100 normal, 100-999 yüksek, 1000-9999 belirgin yüksek ve ≥10000 çok yüksek şeklinde yapılmıştır. a: tek yönlü varyans analizi (ANOVA); k: Kruskal-Wallis testi. Post hoc karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmaları göstermektedir. *: p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001.

Tablo 10'da Total IgE sınıflamasına göre yapılan değerlendirmede ELR, ENR, BLR, AISI, EASI skoru, DLQI ve LDH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür (sırasıyla p<0,001; p=0,006; p=0,036; p=0,021; p=0,003; p<0,001; p=0,002). Post hoc sonuçlara göre ELR, ENR ve BLR değerleri özellikle normal IgE grubuna kıyasla belirgin yüksek veya çok yüksek IgE gruplarında artmaktadır. AISI, DLQI ve LDH değerlerindeki farklılık ise daha çok çok yüksek IgE grubunda belirginleşmiştir. EASI skoru normal IgE grubuna göre belirgin yüksek ve çok yüksek IgE gruplarında daha yüksektir. NLR, PLR, MLR, LMR, PMR, SII, SIRI, CRP ve sedimantasyon açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo 11. Atopik dermatit hastalarında eşlik eden atopik komorbiditelerin dağılımı

Değişken	Kategori	n	%
Atopik Komorbidite	Yok	133	65,5
	Sadece astım	46	22,7
	Sadece alerjik rinit	13	6,4
	Astım+ alerjik rinit	11	5,4

Not: Veriler yalnızca AD hasta grubu üzerinden n (%) olarak sunulmuştur. Atopik komorbidite varlığı astım ve/veya alerjik rinit varlığı olarak tanımlanmıştır.

Tablo 11'de AD hasta grubuna ait atopik komorbidite dağılımı sunulmuştur. Hastaların %65,5'inde eşlik eden atopik komorbidite saptanmazken, %22,7'sinde yalnızca astım, %6,4'ünde yalnızca alerjik rinit ve %5,4'ünde astım ile alerjik rinit birlikteliği bulunmaktadır. Buna göre AD hastalarının %34,5'inde en az bir atopik komorbidite mevcuttur. Astım varlığı toplamda hastaların %28,1'inde, alerjik rinit varlığı ise %11,8'inde izlenmiştir.

Tablo 12. AD hastalarında atopik komorbidite varlığına göre klinik ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi

Değişken	Atopik Komorbidite Var (n=70)	Atopik Komorbidite Yok (n=133)	p
Nötrofil	5,21±2,16 4,66 (3,75-6,11)	5,36±2,32 5,00 (4,00-6,03)	0,547z
Bazofil	0,04±0,03 0,03 (0,02-0,05)	0,04±0,03 0,03 (0,02-0,05)	0,936z
Eozinofil	0,54±0,58 0,38 (0,22-0,61)	0,37±0,38 0,25 (0,15-0,42)	**0,003**z**
Lenfosit	2,11±0,69 2,05 (1,65-2,54)	2,03±0,69 1,96 (1,54-2,47)	0,432t
Monosit	0,54±0,18 0,50 (0,41-0,66)	0,53±0,19 0,52 (0,41-0,61)	0,681z
Trombosit	293,47±69,82 276,00 (242,25-338,50)	279,62±80,86 276,00 (223,00-324,00)	0,206t
NLR	2,78±1,69 2,25 (1,71-3,24)	3,07±2,58 2,33 (1,86-3,34)	0,285z
PLR	155,42±73,11 132,73 (108,97-172,86)	152,64±74,33 134,76 (107,58-174,63)	0,911z
MLR	0,28±0,12 0,26 (0,20-0,32)	0,29±0,13 0,25 (0,19-0,35)	0,716z
ELR	0,27±0,27 0,20 (0,10-0,30)	0,21±0,24 0,14 (0,06-0,25)	**0,009**z**
ENR	0,12±0,11 0,08 (0,04-0,16)	0,08±0,08 0,05 (0,03-0,11)	**0,003**z**
LMR	4,17±1,50 3,90 (3,15-5,00)	4,13±1,65 3,96 (2,84-5,21)	0,876t
PMR	593,66±228,50 558,19 (445,10-698,91)	580,71±255,79 531,03 (404,55-689,66)	0,552z
BLR	0,02±0,01 0,01 (0,01-0,02)	0,02±0,01 0,02 (0,01-0,03)	0,468z
SII	828,36±587,66 595,52 (470,64-1.060,37)	887,71±933,63 657,48 (470,87-929,45)	0,867z

Değişken	Atopik Komorbidite Var (n=70)	Atopik Komorbidite Yok (n=133)	p
SIRI	1,52±1,07 1,25 (0,81-1,79)	1,65±1,30 1,22 (0,78-1,98)	0,737z
AISI	465,48±409,66 367,14 (209,21-597,65)	480,57±461,37 336,75 (207,53-549,54)	0,891z
CRP	3,76±5,72 1,62 (0,73-4,00)	4,22±5,62 2,26 (1,04-4,63)	0,254z
ESR	16,17±16,34 10,50 (5,00-20,75)	17,43±18,42 12,00 (5,00-22,00)	0,638z
LDH	209,66±56,70 205,50 (173,00-240,75)	209,61±59,88 199,00 (164,00-233,00)	0,732z
IgE	4.010,46±6.157,27 1.248,00 (340,25-5.051,50)	2.242,01±3.868,71 823,00 (144,00-2.500,00)	**0,024*z**
EASI skoru	16,19±6,57 15,50 (10,57-21,50)	17,93±7,98 16,00 (11,70-23,00)	0,198z
DLQI	13,06±6,90 12,00 (7,00-17,00)	13,04±6,60 12,00 (9,00-17,00)	0,984t

Not. Atopik komorbidite varlığı astım ve/veya alerjik rinit varlığı olarak tanımlanmıştır. Veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (Q1-Q3) olarak sunulmuştur. t: bağımsız örneklem t testi; z: Mann-Whitney U testi. *: p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001.

Tablo 12'de atopik komorbidite varlığına göre yapılan karşılaştırmada, atopik komorbiditesi olan AD hastalarında eozinofil, ELR, ENR ve Total IgE değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla p=0,003; p=0,009; p=0,003; p=0,024). NLR, PLR, MLR, SII, SIRI, AISI, CRP, sedimantasyon, LDH, EASI skoru ve DLQI dahil olmak üzere diğer değişkenlerde ise atopik komorbidite varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 13. Atopik dermatit hastalarında alerjik rinit varlığına göre klinik ve inflamatuar belirteçlerin değerlendirilmesi

Değişken	Alerjik Rinit var (n=24)	Astım/ Alerjik Rinit yok (n=133)	p
NLR	2,60±1,69 2,25 (1,69-2,63)	3,07±2,58 2,33 (1,86-3,34)	0,208z
PLR	139,01±47,44 127,66 (107,25-147,65)	152,64±74,33 134,76 (107,58-174,63)	0,524z
MLR	0,23±0,05 0,22 (0,20-0,26)	0,29±0,13 0,25 (0,19-0,35)	0,100z
ELR	0,31±0,34 0,20 (0,12-0,34)	0,21±0,24 0,14 (0,06-0,25)	**0,042*z**
ENR	0,15±0,15 0,12 (0,04-0,17)	0,08±0,08 0,05 (0,03-0,11)	**0,010**z**
LMR	4,57±1,11 4,47 (3,78-5,10)	4,13±1,65 3,96 (2,84-5,21)	0,111t
PMR	619,11±199,94 574,02 (443,60-731,59)	580,71±255,79 531,03 (404,55-689,66)	0,276z
BLR	0,02±0,02 0,02 (0,01-0,03)	0,02±0,01 0,02 (0,01-0,03)	0,785z
SII	781,85±595,74 583,01 (469,51-756,29)	887,71±933,63 657,48 (470,87-929,45)	0,648z
SIRI	1,30±0,75 1,15 (0,80-1,68)	1,65±1,30 1,22 (0,78-1,98)	0,422z
AISI	404,83±333,97 368,19 (180,62-501,24)	480,57±461,37 336,75 (207,53-549,54)	0,687z
Total IgE	3.982,20±7.181,11 1.466,50 (477,00-3.741,25)	2.242,01±3.868,71 823,00 (144,00-2.500,00)	0,156z
EASI	16,68±6,80 15,90 (13,18-21,40)	17,93±7,98 16,00 (11,70-23,00)	0,643z
DLQI	13,50±6,97 12,50 (9,00-18,25)	13,04±6,60 12,00 (9,00-17,00)	0,765t

Not: Alerjik rinit varlığı olan hastalar herhangi bir atopik komorbiditesi olmayan AD hastalarıyla karşılaştırılmıştır. Veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (Q1-Q3) olarak sunulmuştur. t: bağımsız örneklem t testi; z: Mann-Whitney U testi. *: p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001.

Tablo 13'te alerjik rinit varlığı olan AD hastaları ile astım veya alerjik riniti olmayan AD hastaları karşılaştırılmıştır. Alerjik rinit varlığı olan hastalarda ELR ve ENR değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,042; p=0,010). NLR, PLR, MLR, LMR, PMR, BLR, SII, SIRI, AISI, Total IgE,

EASI skoru ve DLQI açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0,05).

Tablo 14. Atopik dermatit hastalarında astım varlığına göre klinik ve inflamatuar belirteçlerin değerlendirilmesi

Değişken	Astım var (n=57)	Astım/ Alerjik Rinit yok (n=133)	p
NLR	2,87±1,77 2,29 (1,74-3,28)	3,07±2,58 2,33 (1,86-3,34)	0,486z
PLR	156,15±77,40 131,35 (107,17-174,61)	152,64±74,33 134,76 (107,58-174,63)	0,963z
MLR	0,29±0,13 0,27 (0,20-0,33)	0,29±0,13 0,25 (0,19-0,35)	0,889z
ELR	0,27±0,28 0,20 (0,10-0,30)	0,21±0,24 0,14 (0,06-0,25)	**0,018*z**
ENR	0,11±0,11 0,08 (0,04-0,15)	0,08±0,08 0,05 (0,03-0,11)	**0,010**z**
LMR	4,07±1,52 3,75 (3,00-4,98)	4,13±1,65 3,96 (2,84-5,21)	0,791t
PMR	574,90±228,93 540,91 (434,69-662,16)	580,71±255,79 531,03 (404,55-689,66)	0,998z
BLR	0,02±0,01 0,01 (0,01-0,02)	0,02±0,01 0,02 (0,01-0,03)	0,323z
SII	839,37±568,77 639,82 (468,76-1.081,73)	887,71±933,63 657,48 (470,87-929,45)	0,977z
SIRI	1,59±1,11 1,34 (0,84-1,86)	1,65±1,30 1,22 (0,78-1,98)	0,858z
AISI	478,86±406,80 376,30 (221,92-607,25)	480,57±461,37 336,75 (207,53-549,54)	0,567z
Total IgE	4.437,61±6.645,62 1.261,00 (362,00-6.212,00)	2.242,01±3.868,71 823,00 (144,00-2.500,00)	**0,020*z**
EASI	16,11±6,46 15,50 (10,50-21,60)	17,93±7,98 16,00 (11,70-23,00)	0,202z
DLQI	13,49±6,60 13,00 (8,00-18,00)	13,04±6,60 12,00 (9,00-17,00)	0,665t

Not: Astım varlığı olan hastalar herhangi bir atopik komorbiditesi olmayan AD hastalarıyla karşılaştırılmıştır. Veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (Q1-Q3) olarak sunulmuştur. t: bağımsız örneklem t testi; z: Mann-Whitney U testi. *: p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001.

Tablo 14'te astım varlığı olan AD hastaları ile astım veya alerjik riniti olmayan AD hastaları karşılaştırılmıştır. Astım varlığı olan hastalarda ELR, ENR ve Total IgE değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla

p=0,018; p=0,010; p=0,020). Diğer klinik ve inflamatuar belirteçler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 15. AD hastalarında astım ve alerjik rinit birlikteliğine göre klinik ve inflamatuar belirteçlerin değerlendirilmesi

Değişken	Astım+ Alerjik Rinit (n=11)	Astım/Alerjik Rinit Yok (n=133)	p
NLR	2,86±2,12 2,29 (1,80-2,66)	3,07±2,58 2,33 (1,86-3,34)	0,573z
PLR	123,40±36,86 117,65 (98,39-137,41)	152,64±74,33 134,76 (107,58-174,63)	0,149z
MLR	0,23±0,04 0,23 (0,20-0,26)	0,29±0,13 0,25 (0,19-0,35)	0,280z
ELR	0,38±0,44 0,24 (0,12-0,37)	0,21±0,24 0,14 (0,06-0,25)	0,129z
ENR	0,17±0,18 0,13 (0,05-0,18)	0,08±0,08 0,05 (0,03-0,11)	0,060z
LMR	4,52±0,83 4,40 (3,86-4,90)	4,13±1,65 3,96 (2,84-5,21)	0,198t
PMR	551,98±163,85 524,00 (425,30-719,07)	580,71±255,79 531,03 (404,55-689,66)	0,916z
BLR	0,02±0,02 0,01 (0,01-0,03)	0,02±0,01 0,02 (0,01-0,03)	0,408z
SII	783,96±498,75 639,82 (497,43-745,26)	887,71±933,63 657,48 (470,87-929,45)	0,904z
SIRI	1,42±0,64 1,41 (1,00-1,69)	1,65±1,30 1,22 (0,78-1,98)	0,816z
AISI	402,50±175,33 377,49 (291,34-535,65)	480,57±461,37 336,75 (207,53-549,54)	0,646z
Total IgE	6.162,20±10.014,15 1.598,00 (515,50-7.742,00)	2.242,01±3.868,71 823,00 (144,00-2.500,00)	0,127z
EASI	16,82±6,57 15,60 (14,10-20,20)	17,93±7,98 16,00 (11,70-23,00)	0,842z
DLQI	16,27±4,13 16,00 (12,50-19,00)	13,04±6,60 12,00 (9,00-17,00)	**0,032*t**

Not: Astım ve alerjik rinit birlikteliği olan hastalar herhangi bir atopik komorbiditesi olmayan AD hastalarıyla karşılaştırılmıştır. Bu alt grupta örneklem sayısı sınırlıdır. Veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (Q1-Q3) olarak sunulmuştur. t: bağımsız örneklem t testi; z: Mann-Whitney U testi. *: p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001.

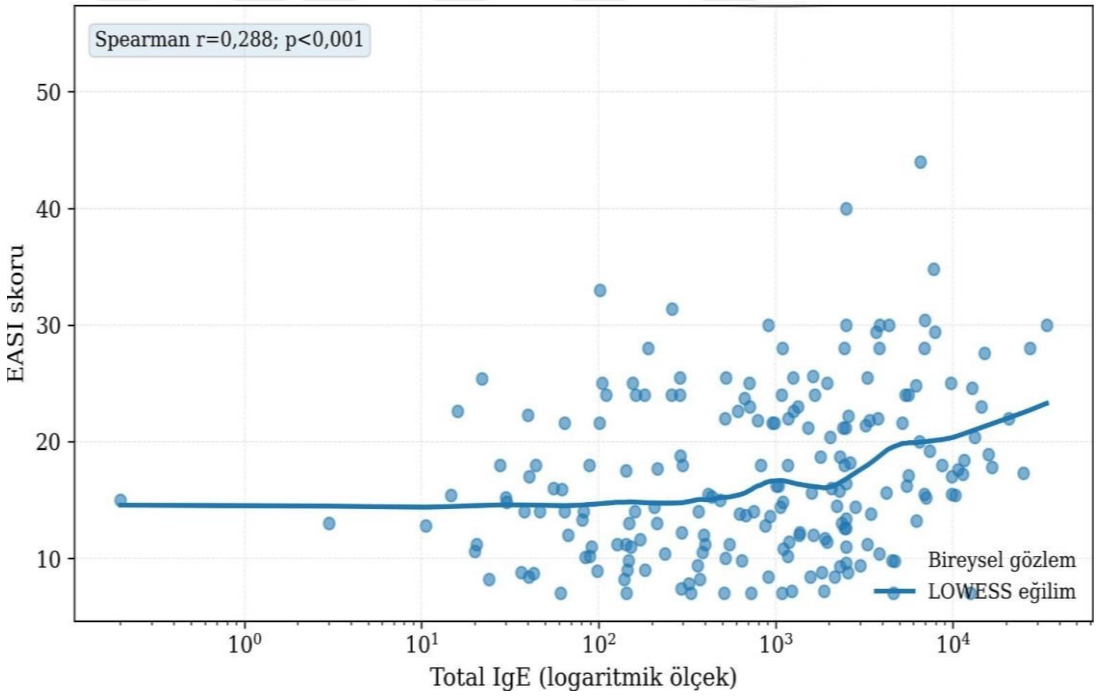
Tablo 15'te astım ve alerij rinit birlikteliği olan AD hastaları ile astım veya alerjik riniti olmayan AD hastaları karşılaştırılmıştır. Astım+alerjik rinit grubunda DLQI değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p=0,032). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0,05). Ancak bu alt grupta örneklem sayısının sınırlı olması nedeniyle bulguların temkinli değerlendirilmesi gerekmektedir.

Tablo 16. Atopik dermatit hastalarında EASI skoru, DLQI ve Total IgE ile klinik ve inflamasyon belirteçleri arasındaki korelasyonlar

Değişken	EASI skoru	DLQI	Total IgE
NLR	**0,309; <0,001*** **	**0,232; <0,001*** **	0,081; 0,248
PLR	**0,166; 0,018***	0,112; 0,113	0,088; 0,211
MLR	**0,203; 0,004****	**0,161; 0,022***	**0,197; 0,005****
ELR	0,047; 0,508	-0,016; 0,823	**0,347; <0,001*** **
ENR	-0,065; 0,356	-0,092; 0,194	**0,294; <0,001*** **
LMR	**-0,203; 0,004****	**-0,161; 0,022***	**-0,197; 0,005****
PMR	-0,012; 0,865	-0,042; 0,555	-0,071; 0,313
BLR	0,068; 0,338	-0,104; 0,138	**0,140; 0,047***
SII	**0,281; <0,001*** **	**0,240; <0,001*** **	0,116; 0,101
SIRI	**0,260; <0,001*** **	**0,238; <0,001*** **	**0,162; 0,021***
AISI	**0,257; <0,001*** **	**0,252; <0,001*** **	**0,186; 0,008****
CRP	0,061; 0,391	-0,104; 0,140	-0,049; 0,484
SEDİM	0,049; 0,488	-0,091; 0,195	-0,054; 0,448
LDH	**0,288; <0,001*** **	0,085; 0,227	**0,253; <0,001*** **
EASI skoru	—	**0,423; <0,001*** **	**0,288; <0,001*** **
DLQI	**0,423; <0,001*** **	—	**0,275; <0,001*** **
Total IgE	**0,288; <0,001*** **	**0,275; <0,001*** **	—

Not: Hücrelerde Spearman korelasyon katsayısı (rho) ve p değeri birlikte verilmiştir. Analizler AD hasta grubu üzerinden yapılmıştır (n=203). *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Tablo 16'da AD hastalarında EASI skoru, DLQI ve Total IgE ile klinik/laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar verilmiştir. EASI skoru NLR, PLR, MLR, SII, SIRI, AISI ve LDH ile pozitif yönde; LMR ile negatif yönde anlamlı korelasyon göstermiştir ($p<0,05$). DLQI puanı NLR, MLR, SII, SIRI ve AISI ile pozitif, LMR ile negatif yönde anlamlı korelasyon göstermektedir ($p<0,05$). Total IgE düzeyi ise MLR, ELR, ENR, BLR, SIRI, AISI ve LDH ile pozitif yönde; LMR ile negatif yönde anlamlı korelasyon göstermiştir ($p<0,05$). EASI skoru, DLQI ve Total IgE'nin kendi aralarındaki korelasyonları da pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlıdır; en yüksek korelasyon EASI skoru ile DLQI arasında izlenmiştir ($rho=0,423$; $p<0,001$). Total IgE ile EASI arasındaki ilişkinin bireysel dağılımı Şekil 4'te gösterilmiş olup, ilişkinin anlamlı olmakla birlikte belirgin heterojenite gösterdiği izlenmektedir.



Şekil 4. Total IgE ile EASI skoru ilişkisi

Tablo 17. Hasta ve kontrol gruplarında eşlik eden atopik olmayan komorbiditelerin dağılımı

Komorbidite	Kategori	Hasta (n=203)	Kontrol (n=203)	p
Depresyon/Anksiyete	Var	31 (15,3)	15 (7,4)	**0,012*x**
	Yok	172 (84,7)	188 (92,6)	
Hipertansiyon	Var	51 (25,1)	35 (17,2)	0,052x
	Yok	152 (74,9)	168 (82,8)	
Diyabet	Var	36 (17,7)	17 (8,4)	**0,005**x**
	Yok	167 (82,3)	186 (91,6)	
Hiperlipidemi	Var	35 (17,2)	24 (11,8)	0,121x
	Yok	168 (82,8)	179 (88,2)	
Koroner Arter Hastalığı	Var	12 (5,9)	6 (3,0)	0,148x
	Yok	191 (94,1)	197 (97,0)	

Not: Veriler n (%) olarak sunulmuştur. x: Pearson ki-kare testi. *: p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001.

Tablo 17'ye göre depresyon/anksiyete ve diyabet varlığı hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda görülmüştür. Depresyon/anksiyete sıklığı hasta grubunda %15,3, kontrol grubunda %7,4 olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,012). Diyabet sıklığı da hasta grubunda %17,7, kontrol grubunda %8,4 olarak belirlenmiş ve hasta grubundaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,005). Hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 18. Atopik dermatit hastalarında eşlik eden atopik olmayan komorbiditelerin dağılımı

Değişken	Kategori	Orta (n=136)	Şiddetli (n=67)	p
Depresyon/Anksiyete	Var	23 (16,9)	8 (11,9)	0,354x
	Yok	113 (83,1)	59 (88,1)	
Hipertansiyon	Var	34 (25,0)	17 (25,4)	0,954x
	Yok	102 (75,0)	50 (74,6)	
Diyabet	Var	25 (18,4)	11 (16,4)	0,730x
	Yok	111 (81,6)	56 (83,6)	
Hiperlipidemi	Var	24 (17,6)	11 (16,4)	0,827x
	Yok	112 (82,4)	56 (83,6)	
Koroner Arter Hastalığı	Var	7 (5,1)	5 (7,5)	0,511x
	Yok	129 (94,9)	62 (92,5)	

Not: Veriler n (%) olarak sunulmuştur. x: Pearson ki-kare testi. *: p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001.

Tablo 18'e göre depresyon/anksiyete, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı açısından orta ve şiddetli AD grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 19. NLR belirtecine ilişkin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

Model	Faktör	B (%95 GA)	β	p	VIF	N	R^2	Düz. R^2
Tüm örneklem	AD grubu (ref: Kontrol)	0,230 (0,150; 0,310)	0,336	**<0,001*** **	2,826	406	0,079	0,072
	Yaş	0,001 (-0,001; 0,002)	0,032	0,505	1,726			
	Cinsiyet: Kadın (ref: Erkek)	-0,105 (-0,196; -0,014)	-0,135	**0,024***	2,072			
AD hasta grubu	Yaş	0,003 (0,000; 0,006)	0,149	**0,021***	4,878	203	0,266	0,244
	Cinsiyet: Kadın (ref: Erkek)	-0,036 (-0,133; 0,060)	-0,047	0,460	1,844			
	EASI şiddeti: Şiddetli (ref: Orta)	0,202 (0,096; 0,308)	0,247	**<0,001*** **	1,736			
	DLQI	0,012 (0,004; 0,019)	0,200	**0,003****	4,821			
	CRP	0,016 (0,007; 0,024)	0,228	**<0,001*** **	1,613			
	LDH	0,001 (0,000; 0,002)	0,134	**0,038***	7,009			

Not: Bağımlı değişken LN(1+x) dönüşümlü belirteçtir. B: standardize edilmemiş regresyon katsayısı; β: standardize regresyon katsayısı; GA: güven aralığı; VIF: varyans büyütme faktörü. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Tablo 19'da NLR için kurulan modeller değerlendirildiğinde, tüm örneklemde AD grubunda yer alma pozitif yönde bağımsız yordayıcı olarak öne çıkmıştır (B=0,230; β=0,336; p<0,001). Aynı modelde kadın cinsiyet NLR için negatif yönde bağımsız yordayıcıdır (B=-0,105; β=-0,135; p=0,024). Hasta grubuna geçildiğinde NLR'yi açıklayan değişkenlerin daha çok klinik ve laboratuvar bulgular üzerinden şekillendiği görülmektedir. Yaş, şiddetli EASI kategorisinde yer alma, DLQI, CRP ve LDH değerleri AD hasta grubunda NLR için pozitif yönde bağımsız yordayıcılar

olarak belirlenmiştir (p<0,05). Model açıklayıcılığı tüm örneklemde %7,9, AD hasta grubunda %26,6'dır.

Tablo 20. PLR belirtecine ilişkin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

Model	Faktör	B (%95 GA)	β	p	VIF	N	R^2	Düz. R^2
Tüm örneklem	AD grubu (ref: Kontrol)	0,168 (0,071; 0,265)	0,203	**<0,001*** **	2,826	406	0,066	0,059
	Yaş	0,000 (-0,002; 0,003)	0,020	0,686	1,726			
	Cinsiyet: Kadın (ref: Erkek)	0,071 (-0,039; 0,182)	0,076	0,206	2,072			
AD hasta grubu	Yaş	0,000 (-0,003; 0,003)	0,014	0,839	3,064	203	0,167	0,145
	Cinsiyet: Kadın (ref: Erkek)	0,078 (-0,024; 0,181)	0,101	0,134	1,786			
	EASI şiddeti: Şiddetli (ref: Orta)	0,175 (0,068; 0,283)	0,212	**0,001** **	1,379			
	CRP	0,015 (0,004; 0,026)	0,218	**0,006** **	2,215			
	Sedimantasyon	0,003 (-0,000; 0,007)	0,157	0,066	3,239			

Not: Bağımlı değişken LN(1+x) dönüşümlü belirteçtir. B: standardize edilmemiş regresyon katsayısı; β: standardize regresyon katsayısı; GA: güven aralığı; VIF: varyans büyütme faktörü. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Tablo 20'de PLR için tüm örneklem modelinde AD grubunda yer alma pozitif yönde bağımsız yordayıcıdır (B=0,168; β=0,203; p<0,001). Bu modelde yaş ve cinsiyetin bağımsız katkısı istatistiksel olarak anlamlı değildir. AD hasta grubu modelinde ise şiddetli EASI kategorisinde yer alma ve CRP düzeyi PLR için pozitif yönde bağımsız yordayıcılar olarak saptanmıştır (sırasıyla B=0,175; β=0,212; p=0,001 ve B=0,015; β=0,218; p=0,006). Tüm örneklem modeli PLR varyansının %6,6'sını, AD hasta grubu modeli ise %16,7'sini açıklamaktadır.

Tablo 21. MLR belirtecine ilişkin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

Model	Faktör	B (%95 GA)	β	p	VIF	N	R^2	Düz. R^2
Tüm örneklem	AD grubu (ref: Kontrol)	0,068 (0,049; 0,088)	0,401	**<0,001*****	2,828	406	0,131	0,120
	Yaş	0,000 (-0,000; 0,001)	0,089	0,129	2,514			
	Cinsiyet: Kadın (ref: Erkek)	-0,039 (-0,061; -0,017)	-0,203	**<0,001*****	2,075			
	Hipertansiyon: Var (ref: Yok)	0,009 (-0,016; 0,034)	0,044	0,479	2,048			
	Hiperlipidemi: Var (ref: Yok)	0,007 (-0,020; 0,034)	0,030	0,595	1,696			
AD hasta grubu	Yaş	0,001 (0,001; 0,002)	0,266	**<0,001*****	5,391	203	0,279	0,245
	Cinsiyet: Kadın (ref: Erkek)	-0,017 (-0,041; 0,006)	-0,092	0,155	1,991			
	EASI şiddeti: Şiddetli (ref: Orta)	0,024 (-0,002; 0,050)	0,124	0,067	1,773			
	DLQI	0,002 (-0,000; 0,004)	0,124	0,077	5,399			
	CRP	0,003 (0,001; 0,005)	0,180	**0,005****	1,618			
	LDH	0,000 (0,000; 0,001)	0,246	**<0,001*****	8,517			
	Total IgE: Yüksek (ref: Normal)	-0,005 (-0,040; 0,029)	-0,026	0,767	2,822			
	Total IgE: Belirgin yüksek (ref: Normal)	0,011 (-0,022; 0,045)	0,062	0,495	3,583			
	Total IgE: Çok yüksek (ref: Normal)	0,026 (-0,027; 0,079)	0,074	0,333	1,665			

Not: Bağımlı değişken LN(1+x) dönüşümlü belirteçtir. B: standardize edilmemiş regresyon katsayısı; β: standardize regresyon katsayısı; GA: güven aralığı; VIF: varyans büyütme faktörü. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Tablo 21'de MLR için kurulan tüm örneklem modelinde AD grubunda yer alma pozitif yönde bağımsız yordayıcıdır (B=0,068; β=0,401; p<0,001). Kadın cinsiyet ise MLR için negatif yönde bağımsız yordayıcı olarak belirlenmiştir (B=-0,039; β=-0,203; p<0,001). AD hasta grubunda yaş, CRP ve LDH değerleri MLR için pozitif yönde bağımsız yordayıcılar olarak saptanmıştır (p<0,01). Modelin açıklayıcılığı tüm örneklemde %13,1, AD hasta grubunda %27,9'dur.

Tablo 22. ELR belirtecine ilişkin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

Model	Faktör	B (%95 GA)	β	p	VIF	N	R^2	Düz. R^2
Tüm örneklem	AD grubu (ref: Kontrol)	0,149 (0,118; 0,179)	0,533	**<0,001*****	2,828	406	0,210	0,200
	Yaş	0,001 (-0,000; 0,001)	0,069	0,216	2,514			
	Cinsiyet: Kadın (ref: Erkek)	-0,068 (-0,102; -0,033)	-0,213	**<0,001*****	2,075			
	Hipertansiyon: Var (ref: Yok)	-0,013 (-0,052; 0,027)	-0,037	0,532	2,048			
	Hiperlipidemi: Var (ref: Yok)	0,030 (-0,012; 0,072)	0,076	0,160	1,696			
AD hasta grubu	Yaş	0,001 (0,000; 0,002)	0,145	**0,020***	5,090	203	0,297	0,272
	Cinsiyet: Kadın (ref: Erkek)	-0,016 (-0,059; 0,027)	-0,046	0,468	1,946			
	LDH	0,001 (0,001; 0,002)	0,422	**<0,001*****	7,412			
	Total IgE: Yüksek (ref: Normal)	0,031 (-0,032; 0,094)	0,084	0,332	2,658			
	Total IgE: Belirgin yüksek (ref: Normal)	0,059 (-0,001; 0,119)	0,171	0,053	3,346			
	Total IgE: Çok yüksek (ref: Normal)	0,135 (0,039; 0,231)	0,205	**0,006****	1,580			
	Atopik komorbidite: Var (ref: Yok)	0,040 (-0,005; 0,084)	0,109	0,078	1,583			

Not: Bağımlı değişken LN(1+x) dönüşümlü belirteçtir. B: standardize edilmemiş regresyon katsayısı; β: standardize regresyon katsayısı; GA: güven aralığı; VIF: varyans büyütme faktörü. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Tablo 22'de ELR için tüm örneklemde AD grubunda yer alma pozitif yönde bağımsız yordayıcıdır (B=0,149; β=0,533; p<0,001). Kadın cinsiyet ise ELR için negatif yönde bağımsız yordayıcı olarak bulunmuştur (B=-0,068; β=-0,213; p<0,001). AD hasta grubu modelinde yaş, LDH ve Total IgE'nin çok yüksek kategorisinde yer alma ELR için pozitif yönde bağımsız yordayıcılar olarak belirlenmiştir (p<0,05). Model açıklayıcılığı tüm örneklemde %21,0, AD hasta grubunda %29,7'dir.

Tablo 23. ENR belirtecine ilişkin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

Model	Faktör	B (%95 GA)	β	p	VIF	N	R^2	Düz. R^2
Tüm örneklem	AD grubu (ref: Kontrol)	0,056 (0,042; 0,070)	0,450	**<0,001*** **	2,826	406	0,149	0,141
	Yaş	-0,000 (-0,000; 0,000)	-0,011	0,837	2,120			
	Cinsiyet: Kadın (ref: Erkek)	-0,023 (-0,039; -0,007)	-0,164	**0,004** **	2,075			
	Hiperlipidemi: Var (ref: Yok)	0,011 (-0,007; 0,029)	0,063	0,223	1,371			
AD hasta grubu	Yaş	-0,000 (-0,001; 0,000)	-0,010	0,871	5,098	203	0,260	0,230
	Cinsiyet: Kadın (ref: Erkek)	-0,007 (-0,027; 0,012)	-0,047	0,472	1,952			
	EASI şiddeti: Şiddetli (ref: Orta)	-0,030 (-0,051; -0,010)	-0,186	**0,004** **	1,606			
	LDH	0,000 (0,000; 0,001)	0,373	**<0,001*** **	7,618			
	Total IgE: Yüksek (ref: Normal)	0,022 (-0,007; 0,051)	0,132	0,143	2,769			
	Total IgE: Belirgin yüksek (ref: Normal)	0,039 (0,012; 0,067)	0,257	**0,006** **	3,520			
	Total IgE: Çok yüksek (ref: Normal)	0,046 (0,002; 0,090)	0,159	**0,039***	1,607			
	Atopik komorbidite: Var (ref: Yok)	0,025 (0,004; 0,045)	0,154	**0,017***	1,606			

Not: Bağımlı değişken LN(1+x) dönüşümlü belirteçtir. B: standardize edilmemiş regresyon katsayısı; β: standardize regresyon katsayısı; GA: güven aralığı; VIF: varyans büyütme faktörü. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Tablo 23'te ENR için elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, tüm örneklemde AD grubunda yer alma pozitif yönde bağımsız yordayıcıdır (B=0,056; β=0,450; p<0,001). Kadın cinsiyetin ise ENR için negatif yönde bağımsız yordayıcı

olduğu görülmüştür (B=-0,023; β=-0,164; p=0,004). AD hasta grubu modelinde LDH, Total IgE'nin belirgin yüksek ve çok yüksek kategorilerinde yer alma ile atopik komorbidite varlığı ENR için pozitif yönde bağımsız yordayıcılar olarak saptanmıştır. Buna karşılık şiddetli EASI kategorisinde yer alma ENR için negatif yönde bağımsız yordayıcıdır (B=-0,030; β=-0,186; p=0,004). Model açıklayıcılığı tüm örneklemde %14,9, AD hasta grubunda %26,0'dır.

Tablo 24. LMR belirtecine ilişkin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

Model	Faktör	B (%95 GA)	β	p	VIF	N	R^2	Düz. R^2
Tüm örneklem	AD grubu (ref: Kontrol)	-0,264 (-0,335; -0,193)	-0,422	**<0,001*** **	2,828	406	0,139	0,128
	Yaş	-0,002 (-0,004; 0,000)	-0,097	0,096	2,514			
	Cinsiyet: Kadın (ref: Erkek)	0,152 (0,071; 0,233)	0,213	**<0,001*** **	2,075			
	Hipertansiyon: Var (ref: Yok)	-0,015 (-0,107; 0,078)	-0,019	0,757	2,048			
	Hiperlipidemi: Var (ref: Yok)	-0,031 (-0,129; 0,068)	-0,035	0,541	1,696			
AD hasta grubu	Yaş	-0,004 (-0,007; -0,002)	-0,269	**<0,001*** **	5,391	203	0,279	0,246
	Cinsiyet: Kadın (ref: Erkek)	0,081 (0,002; 0,160)	0,130	**0,045***	1,991			
	EASI şiddeti: Şiddetli (ref: Orta)	-0,090 (-0,178; -0,003)	-0,137	**0,043***	1,773			
	DLQI	-0,006 (-0,013; 0,000)	-0,136	0,052	5,399			
	CRP	-0,008 (-0,015; -0,001)	-0,143	**0,025***	1,618			
	LDH	-0,001 (-0,002; -0,001)	-0,231	**<0,001*** **	8,517			
	Total IgE: Yüksek (ref: Normal)	0,007 (-0,110; 0,123)	0,010	0,909	2,822			
	Total IgE: Belirgin yüksek (ref: Normal)	-0,060 (-0,172; 0,052)	-0,096	0,293	3,583			
	Total IgE: Çok yüksek (ref: Normal)	-0,064 (-0,243; 0,114)	-0,054	0,479	1,665			

Not: Bağımlı değişken LN(1+x) dönüşümlü belirteçtir. B: standardize edilmemiş regresyon katsayısı; β: standardize regresyon katsayısı; GA: güven aralığı; VIF: varyans büyütme faktörü. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Tablo 24'te LMR için tüm örneklem modelinde AD grubunda yer alma negatif yönde bağımsız yordayıcıdır (B=-0,264; β=-0,422; p<0,001). Kadın cinsiyet ise LMR için pozitif yönde bağımsız yordayıcı olarak belirlenmiştir (B=0,152; β=0,213; p<0,001). AD hasta grubunda yaş, şiddetli EASI kategorisinde yer alma, CRP ve LDH değerleri LMR için negatif yönde bağımsız yordayıcılar olarak saptanmıştır (p<0,05). Kadın cinsiyet bu modelde de LMR için pozitif yönde bağımsız yordayıcıdır (B=0,081; β=0,130; p=0,045). Model açıklayıcılığı tüm örneklemde %13,9, AD hasta grubunda %27,9'dur.

Tablo 25. PMR belirtecine ilişkin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

Model	Faktör	B (%95 GA)	β	p	VIF	N	R^2	Düz. R^2
Tüm örneklem	AD grubu (ref: Kontrol)	-0,155 (-0,257; -0,054)	-0,183	**0,003****	2,860	406	0,064	0,052
	Yaş	-0,002 (-0,004; 0,001)	-0,074	0,174	2,121			
	Cinsiyet: Kadın (ref: Erkek)	0,254 (0,138; 0,369)	0,261	**<0,001*****	2,116			
	Hiperlipidemi: Var (ref: Yok)	-0,014 (-0,154; 0,127)	-0,011	0,850	1,657			
	KAH: Var (ref: Yok)	-0,130 (-0,354; 0,093)	-0,063	0,252	1,348			
AD hasta grubu	Yaş	-0,005 (-0,008; -0,003)	-0,269	**<0,001*****	5,572	203	0,243	0,227
	Cinsiyet: Kadın (ref: Erkek)	0,198 (0,099; 0,296)	0,257	**<0,001*****	1,844			
	Sedimantasyon	0,007 (0,004; 0,010)	0,325	**<0,001*****	2,312			
	LDH	-0,001 (-0,002; -0,000)	-0,131	**0,043***	4,539			

Not: Bağımlı değişken LN(1+x) dönüşümlü belirteçtir. B: standardize edilmemiş regresyon katsayısı; β: standardize regresyon katsayısı; GA: güven aralığı; VIF: varyans büyütme faktörü. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Tablo 25'te PMR için kurulan tüm örneklem modelinde AD grubunda yer alma negatif yönde bağımsız yordayıcı olarak belirlenmiştir (B=-0,155; β=-0,183; p=0,003). Kadın cinsiyet ise PMR için pozitif yönde bağımsız yordayıcıdır (B=0,254; β=0,261;

p<0,001). AD hasta grubu modelinde yaş ve LDH negatif yönde; kadın cinsiyet ve sedimantasyon ise pozitif yönde bağımsız yordayıcılar olarak saptanmıştır (p<0,05). Tüm örneklem modeli PMR varyansının %6,4'ünü, AD hasta grubu modeli ise %24,3'ünü açıklamaktadır.

Tablo 26. BLR belirtecine ilişkin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

Model	Faktör	B (%95 GA)	β	p	VIF	N	R^2	Düz. R^2
Tüm örneklem	AD grubu (ref: Kontrol)	0,005 (0,002; 0,008)	0,215	**<0,001***	2,829	406	0,093	0,080
	Yaş	0,000 (0,000; 0,000)	0,211	**<0,001***	2,545			
	Cinsiyet: Kadın (ref: Erkek)	-0,000 (-0,003; 0,003)	-0,015	0,803	2,096			
	Depresyon/anksiyete: Var (ref: Yok)	0,003 (-0,001; 0,006)	0,075	0,135	1,235			
	Hipertansiyon: Var (ref: Yok)	-0,002 (-0,005; 0,002)	-0,068	0,288	2,072			
	Hiperlipidemi: Var (ref: Yok)	0,001 (-0,003; 0,005)	0,032	0,579	1,708			
AD hasta grubu	Yaş	0,000 (0,000; 0,000)	0,250	**0,001****	4,750	203	0,086	0,058
	Cinsiyet: Kadın (ref: Erkek)	0,000 (-0,003; 0,004)	0,012	0,862	1,981			
	Sedimantasyon	-0,000 (-0,000; 0,000)	-0,035	0,647	2,346			
	Total IgE: Yüksek (ref: Normal)	0,006 (-0,000; 0,011)	0,193	0,051	2,339			
	Total IgE: Belirgin yüksek (ref: Normal)	0,007 (0,002; 0,012)	0,262	**0,009****	2,237			
	Total IgE: Çok yüksek (ref: Normal)	0,007 (-0,002; 0,015)	0,126	0,121	1,137			

Not: Bağımlı değişken LN(1+x) dönüşümlü belirteçtir. B: standardize edilmemiş regresyon katsayısı; β: standardize regresyon katsayısı; GA: güven aralığı; VIF: varyans büyütme faktörü. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Tablo 26'da BLR için tüm örneklem modelinde AD grubunda yer alma ve yaş pozitif yönde bağımsız yordayıcılar olarak saptanmıştır (sırasıyla β=0,215 ve β=0,211; p<0,001). AD hasta grubunda da yaş BLR için pozitif yönde bağımsız yordayıcıdır (p=0,001). Ayrıca Total IgE'nin belirgin yüksek kategorisinde yer alma, normal IgE grubuna göre BLR için pozitif yönde bağımsız yordayıcı olarak belirlenmiştir (p=0,009). Model açıklayıcılığı tüm örneklemde %9,3, AD hasta grubunda %8,6'dır.

Tablo 27. SII belirtecine ilişkin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

Model	Faktör	B (%95 GA)	β	p	VIF	N	R^2	Düz. R^2
Tüm örneklem	AD grubu (ref: Kontrol)	0,339 (0,201; 0,478)	0,286	**<0,001*****	2,826	406	0,080	0,073
	Yaş	-0,001 (-0,004; 0,002)	-0,034	0,479	1,726			
	Cinsiyet: Kadın (ref: Erkek)	-0,011 (-0,169; 0,146)	-0,008	0,887	2,072			
AD hasta grubu	Yaş	-0,000 (-0,004; 0,004)	-0,005	0,939	5,582	203	0,292	0,266
	Cinsiyet: Kadın (ref: Erkek)	0,084 (-0,070; 0,237)	0,069	0,282	1,933			
	EASI şiddeti: Şiddetli (ref: Orta)	0,271 (0,106; 0,437)	0,211	**0,001****	1,740			
	DLQI	0,019 (0,007; 0,031)	0,212	**0,002****	4,845			
	CRP	0,030 (0,015; 0,046)	0,282	**<0,001*****	2,275			
	Sedimantasyon	0,004 (-0,002; 0,009)	0,108	0,172	3,264			
	LDH	0,002 (0,000; 0,003)	0,164	**0,010****	7,010			

Not: Bağımlı değişken LN(1+x) dönüşümlü belirteçtir. B: standardize edilmemiş regresyon katsayısı; β: standardize regresyon katsayısı; GA: güven aralığı; VIF: varyans büyütme faktörü. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Tablo 27'de SII için tüm örneklem modelinde AD grubunda yer alma pozitif yönde bağımsız yordayıcıdır (B=0,339; β=0,286; p<0,001). AD hasta grubunda ise şiddetli EASI kategorisinde yer alma, DLQI, CRP ve LDH değerleri SII için pozitif yönde bağımsız yordayıcılar olarak belirlenmiştir (p<0,05). Bu bulgular, AD hasta grubunda SII'nin hastalık şiddeti, yaşam kalitesi etkilenimi ve inflamatuar/laboratuvar

göstergelerle birlikte açıklandığını göstermektedir. Model açıklayıcılığı tüm örneklemde %8,0, AD hasta grubunda %29,2'dir.

Tablo 28. SIRI belirtecine ilişkin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

Model	Faktör	B (%95 GA)	β	p	VIF	N	R^2	Düz. R^2
Tüm örneklem	AD grubu (ref: Kontrol)	0,287 (0,207; 0,367)	0,409	**<0,001*****	2,826	406	0,113	0,106
	Yaş	0,001 (-0,001; 0,002)	0,041	0,386	1,726			
	Cinsiyet: Kadın (ref: Erkek)	-0,163 (-0,255; -0,072)	-0,204	**<0,001*****	2,072			
AD hasta grubu	Yaş	0,003 (0,000; 0,005)	0,144	**0,023***	5,391	203	0,325	0,294
	Cinsiyet: Kadın (ref: Erkek)	-0,062 (-0,157; 0,033)	-0,081	0,198	1,991			
	EASI şiddeti: Şiddetli (ref: Orta)	0,165 (0,060; 0,269)	0,201	**0,002****	1,773			
	DLQI	0,011 (0,003; 0,019)	0,188	**0,006****	5,399			
	CRP	0,017 (0,009; 0,025)	0,249	**<0,001*****	1,618			
	LDH	0,001 (0,001; 0,002)	0,203	**0,002****	8,517			
	Total IgE: Yüksek (ref: Normal)	-0,051 (-0,191; 0,088)	-0,062	0,469	2,822			
	Total IgE: Belirgin yüksek (ref: Normal)	-0,025 (-0,158; 0,109)	-0,032	0,717	3,583			
	Total IgE: Çok yüksek (ref: Normal)	0,170 (-0,044; 0,384)	0,116	0,118	1,665			

Not: Bağımlı değişken LN(1+x) dönüşümlü belirteçtir. B: standardize edilmemiş regresyon katsayısı; β: standardize regresyon katsayısı; GA: güven aralığı; VIF: varyans büyütme faktörü. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Tablo 28'de SIRI için tüm örneklemde AD grubunda yer alma pozitif yönde bağımsız yordayıcıdır (B=0,287; β=0,409; p<0,001). Kadın cinsiyet ise SIRI için negatif yönde bağımsız yordayıcı olarak saptanmıştır (B=-0,163; β=-0,204; p<0,001).

AD hasta grubunda yaş, şiddetli EASI kategorisinde yer alma, DLQI, CRP ve LDH değerleri SIRI için pozitif yönde bağımsız yordayıcılar olarak belirlenmiştir (p<0,05). Model açıklayıcılığı tüm örneklemde %11,3, AD hasta grubunda %32,5'tir.

Tablo 29. AISI belirtecine ilişkin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

Model	Faktör	B (%95 GA)	β	p	VIF	N	R^2	Düz. R^2
Tüm örneklem	AD grubu (ref: Kontrol)	0,529 (0,356; 0,701)	0,355	**<0,001*** **	2,826	406	0,097	0,090
	Yaş	-0,001 (-0,005; 0,003)	-0,020	0,666	1,726			
	Cinsiyet: Kadın (ref: Erkek)	-0,149 (-0,345; 0,048)	-0,087	0,138	2,072			
AD hasta grubu	Yaş	0,001 (-0,004; 0,007)	0,032	0,641	6,309	203	0,303	0,267
	Cinsiyet: Kadın (ref: Erkek)	0,049 (-0,148; 0,246)	0,032	0,623	2,116			
	EASI şiddeti: Şiddetli (ref: Orta)	0,264 (0,053; 0,475)	0,163	**0,015***	1,775			
	DLQI	0,021 (0,006; 0,036)	0,184	**0,008****	5,419			
	CRP	0,043 (0,023; 0,063)	0,318	**<0,001*** **	2,305			
	Sedimantasyon	0,000 (-0,006; 0,007)	0,006	0,937	3,344			
	LDH	0,003 (0,001; 0,004)	0,212	**0,001****	8,518			
	Total IgE: Yüksek (ref: Normal)	-0,040 (-0,324; 0,244)	-0,025	0,781	2,870			
	Total IgE: Belirgin yüksek (ref: Normal)	0,011 (-0,259; 0,281)	0,007	0,936	3,587			
	Total IgE: Çok yüksek (ref: Normal)	0,389 (-0,043; 0,821)	0,134	0,077	1,665			

Not: Bağımlı değişken LN(1+x) dönüşümlü belirteçtir. B: standardize edilmemiş regresyon katsayısı; β: standardize regresyon katsayısı; GA: güven aralığı; VIF: varyans büyütme faktörü. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Tablo 29'da AISI için kurulan tüm örneklem modelinde AD grubunda yer alma pozitif yönde bağımsız yordayıcı olarak bulunmuştur (B=0,529; β=0,355; p<0,001). AD hasta grubu modelinde şiddetli EASI kategorisinde yer alma, DLQI, CRP ve LDH değerleri AISI için pozitif yönde bağımsız yordayıcılar olarak saptanmıştır (p<0,05). Model açıklayıcılığı tüm örneklemde %9,7, AD hasta grubunda %30,3'tür.

5. TARTIŞMA

Atopik dermatit geleneksel olarak kutanöz inflamatuar bir hastalık olarak değerlendirilmektedir; ancak güncel veriler hastalığın sistemik inflamatuar bileşenler ve atopik komorbiditelerle şekillenen heterojen bir klinik spektruma sahip olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada hemogram temelli inflamatuar belirteçler aracılığıyla söz konusu sistemik inflamasyonun hastalık şiddeti ve atopik komorbiditeler ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu amaçla değerlendirilen parametreler; tekil hücre parametreleri, ikili hücre oranları ve çok hücreli kompozit inflamatuar indeksler olarak ele alınmıştır.

Demografik açıdan değerlendirildiğinde çalışmamızda AD hasta ve kontrol grupları yaş ve cinsiyet açısından benzer oluşturulmuş; her iki grupta da yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir. Yalnızca ortalama yaşın değil; yaş kategorileri düzeyinde de dengeli dağılımın sağlanması, gruplar arası karşılaştırmaların güvenirliliğini destekleyen metodolojik bir güçlü yön olarak değerlendirilebilir. Hasta grubunda kadın oranın sayısal olarak erkek oranından hafif düzeyde yüksek olduğu görülmekle beraber bu düzey istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu sonuç, erişkin AD prevalansının kadınlarda daha yüksek olduğunu bildiren epidemiyolojik verilerle uyumlu olarak değerlendirilebilir. Nitekim Barbarot ve ark.'nın çok uluslu çalışmasında erişkin AD'nin çoğu ülkede kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görüldüğünü bildirmiştir (13).

Atopik dermatit hasta grubu hastalık şiddetine göre orta ve şiddetli olarak gruplandığında, bu grupların yaş ve cinsiyet açısından benzer dağılım gösterdiği görülmüştür. Bu dağılım ilerleyen analizlerde şiddet grupları arasında gözlenen hematolojik farklılıkların da yaş veya cinsiyetten kaynaklanmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda periferik nötrofil sayısı AD hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Kontrol, orta şiddetli AD ve şiddetli AD gruplarının birlikte değerlendirildiği üçlü karşılaştırmada ise nötrofil sayısının şiddetli AD grubunda hem orta şiddetli AD hem de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Nötrofil sayısında gözlenen farklılıklar, nötrofil yanıtının hem AD varlığını hem de hastalık şiddetini yansıtabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, AD'nin yalnızca tip 2 inflamasyon ve eozinofilik yanıt

ile sınırlı olmayan; doğuştan immün aktivasyon ve sistemik inflamasyonu da içeren kompleks immünopatogenezi ile uyumlu görünmektedir (136). Literatürde de benzer bulgular bildirilmiştir. Jiang ve Ma'nın çalışmasında AD hastalarında nötrofil düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu, ayrıca hastalık şiddeti arttıkça nötrofil ile ilişkili inflamatuar indekslerde artış izlendiği bildirilmiştir (137). Hon ve ark.'ın pediatrik çalışmasında ise nötrofil yüzdesi açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmazken, nötrofil yüzdesi ile SCORAD ile değerlendirilen hastalık şiddeti arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (138). Her iki çalışmanın pediatrik popülasyonda yürütülmüş olmasına rağmen, hastalık şiddeti arttıkça nötrofil yanıtının belirginleşmesi açısından bulgularımızla benzer bir eğilim göstermesi dikkat çekicidir. Bu durum, nötrofil yanıtı ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkinin yalnızca pediatrik popülasyona özgü olmayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, popülasyon farklılığı ve bazı çalışmalarda mutlak nötrofil sayısı yerine nötrofil yüzdesinin değerlendirilmiş olması nedeniyle bulguların doğrudan karşılaştırılabilirliği ve genellenebilirliği sınırlıdır.

Çalışmamızda lenfosit düzeyleri, AD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuş; üçlü karşılaştırmada ise kontrol–orta şiddetli AD karşılaştırmasında anlamlı fark saptanmamakla birlikte, kontrol–şiddetli AD ve orta şiddetli AD–şiddetli AD karşılaştırmalarında anlamlı farklılık izlenmesi, lenfosit düzeylerindeki azalmanın özellikle daha şiddetli hastalıkta belirginleştiğine işaret etmektedir. Periferik lenfosit düzeylerindeki bu azalma, aktif deri inflamasyonu sırasında lenfositlerin dolaşımdan deriye göçü ile ilişkili olabilir; nitekim atopik dermatitte deriye yönelim gösteren CLA + ve hafıza T hücrelerinin inflamasyonun sürdürülmesinde ve hastalığın kronikleşmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (49). Ayrıca geniş ölçekli bir Mendelian randomizasyon analizinde genetik olarak öngörülen düşük lenfosit sayısının AD ile ilişkili olduğu gösterilmiş buna karşılık daha yüksek lenfosit sayısının AD riskini azaltabileceği bildirilmiştir (139). Bu çalışmada hastalık şiddeti değerlendirilmemiş olmakla birlikte, düşük lenfosit düzeyleri ile AD arasındaki ilişkinin saptanması bulgularımızla uyum göstermektedir.

Nötrofil-lenfosit oranı (NLR) açısından değerlendirildiğinde AD grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek değerler saptanmıştır. Üçlü karşılaştırmada ise bu artışın kontrol grubundan orta şiddetli AD grubuna, orta şiddetli

AD grubundan ise şiddetli AD grubuna doğru kademeli olarak arttığı ve tüm gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği izlenmiştir. Bu durum, NLR'nin çalışmamızda yüksek bulunan nötrofil düzeyleri ile düşük bulunan lenfosit düzeylerinin birleşik bir yansıması olarak, sistemik inflamatuar aktiviteyi tekil hücre parametrelerine kıyasla daha iyi şekilde yansıtabilme potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir. NLR düzeylerinde gözlenen bu kademeli artış, söz konusu belirtecin yalnızca hastalık varlığıyla değil, hastalık şiddetiyle de ilişkili olabileceğini ve daha şiddetli hastalıkta belirginleşen inflamatuar yanıtı yansıtabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (National Health and Nutriton Examination Survey, NHANES) erişkin verilerinde yüksek NLR düzeylerinin AD varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (140). Weissmann ve ark.'ın çocuk ve erişkin AD hastalarını içeren geniş retrospektif kohortunda, orta-şiddetli AD hastalarında NLR'nin hafif hastalığa kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir (141). Çalışmamız bu verilerle uyumlu olarak, NLR'nin inflamatuar aktiviteyi yansıtan hematolojik bir belirteç olabileceğini desteklemektedir. Çalışmamızda NLR'nin EASI ile pozitif korelasyon göstermesi, bu ilişkinin yalnızca grup karşılaştırmaları ile sınırlı olmadığını; hastalık şiddeti arttıkça NLR düzeylerinin de artış eğilimi gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca DLQI ile saptanan pozitif korelasyon, NLR'nin yalnızca klinik hastalık şiddeti ile değil, yaşam kalitesi kaybı ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, erişkin AD hastalarında NLR'nin EASI ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildiren Inokuchi-Sakata ve ark.'ın sonuçlarıyla uyumludur (130).

Çalışmamızda eozinofil düzeyleri AD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş; üçlü karşılaştırmada da hem orta hem de şiddetli AD gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı artış izlenmiştir. Buna karşın orta ve şiddetli AD grupları arasında anlamlı fark saptanmamış, ayrıca periferik eozinofil düzeyleri ile EASI ve DLQI skorları arasında anlamlı korelasyon gösterilememiştir. Bu bulgular, eozinofil yüksekliğinin çalışmamızda AD varlığı ile ilişkili olduğunu, ancak hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde sınırlı kalabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan periferik eozinofil düzeyinin hastalık şiddetinden çok sistemik atopik yükü, eşlik eden atopik komorbiditeleri veya bireysel immün fenotipi yansıtıyor olabileceği düşünülmelidir. Ayrıca hastalık şiddetinin klinik deri bulgularını

temel alan EASI ile değerlendirilmesi, periferik eozinofil düzeyleri ile klinik şiddet arasındaki ilişkinin zayıf görünmesine katkıda bulunmuş olabilir; zira periferik eozinofil sayısı derideki eozinofilik inflamasyonun derecesini her zaman doğrudan yansıtmayabilir. Nitekim Renert-Yuval ve ark.'ın Uluslararası Egzama Konseyi (International Eczema Council) adına hazırladığı kapsamlı derlemede periferik eozinofil düzeylerinin AD'de sık incelenen biyobelirteçlerden biri olduğu, ancak hasta popülasyonları, laboratuvar yöntemleri ve klinik fenotiplerdeki heterojenlik nedeniyle çalışmalar arasında değişken sonuçlar elde edilebildiği vurgulanmıştır (142). Bu heterojenliği yansıtır biçimde Hu ve ark. erişkin ve adölesan AD hastalarında periferik eozinofil düzeyleri ile EASI arasında anlamlı korelasyon bildirirken, Uehara ve ark. bu ilişkinin özellikle eşlik eden solunumsal atopi varlığında daha belirgin olduğunu göstermiştir (143,144). Alkaya ve ark.'ın pediatrik kohortunda ise eozinofil düzeyleri orta-şiddetli AD grubunda hafif hastalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (135). Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar; yaş grubu, eşlik eden atopik komorbiditeler, hastalık fenotipi ve şiddet spektrumundaki farklılıklarla ilişkili olabilir. Özellikle çalışmamızda hafif AD hastalarının bulunmaması yalnızca orta ve şiddetli hastaların değerlendirilmiş olması, eozinofil düzeylerinin hastalık şiddeti ile ilişkisini ortaya koymayı güçleştirmiş olabilir.

Eozinofil-lenfosit oranı (ELR) analizinde de AD grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı artış saptanmıştır. Üçlü analizde ELR değerleri hem orta şiddetli hem de şiddetli AD gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş, ancak orta şiddetli ve şiddetli AD grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca ELR ile EASI ve DLQI arasında anlamlı korelasyon da gösterilememiştir. Bu durum, ELR'nin AD varlığı ile ilişkili bir belirteç olabileceğini, ancak çalışmamızdaki erişkin AD popülasyonunda hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde eozinofil düzeylerine kıyasla belirgin bir ek katkı sağlamadığını düşündürmektedir. Bulgularımızla uyumlu olarak Yazıcı ve ark. pediatrik atopik hastalıklarda ELR'nin kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğunu ve özellikle AD grubunda ayırt edici indirekt inflamasyon belirteçlerinden biri olarak öne çıktığını bildirmiştir (145). Bununla birlikte pediatrik popülasyonda ELR'nin hastalık şiddeti ile ilişkili bulunabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Hon ve ark. çocukluk çağı atopik egzama kohortunda ELR'nin SCORAD ile güçlü korelasyon gösterdiğini, Alkaya ve ark.'ın çalışmasında

ise ELR orta-şiddetli AD grubunda hafif hastalara kıyasla daha yüksek olduğunu saptamıştır (135,138). Benzer şekilde Çiçek ve ark. da ELR ile hastalık şiddetinin ilişkili olduğunu desteklemektedir (146). Çalışmamızda bu ilişkinin gösterilememiş olması; yalnızca orta ve şiddetli hastaların değerlendirilmiş olması, kullanılan klinik şiddet skorundaki farklılıklar ve mevcut literatürdeki çalışmaların büyük bölümünün pediatrik popülasyonlarda yürütülmüş olması ile ilişkili olabilir.

Eozinofil-nötrofil oranı (ENR) açısından çalışmamızda, AD gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı artış saptanmıştır. ENR değerleri hem orta şiddetli hem de şiddetli AD gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş, ancak orta şiddetli ve şiddetli AD grupları arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Ayrıca ENR ile EASI ve DLQI arasında anlamlı korelasyon gösterilememiştir. Bu sonuçlar, ENR'nin AD varlığı ile ilişkili bir belirteç olabileceğini, ancak çalışmamızdaki erişkin AD popülasyonunda klinik şiddetin değerlendirilmesinde sınırlı kaldığını düşündürmektedir. ENR'nin orta ve şiddetli AD grupları arasında farklılık göstermemesi, şiddetli hastalıkta nötrofil artışının eozinofil artışına kıyasla daha belirgin olmasına bağlı olabilir. Bu durum, ENR'nin hastalık şiddetini ayırt etme kapasitesini azaltmış olabilir. Doğru ve Çitli'nin pediatrik AD çalışmasında da ENR'nin AD grubunda kontrollere göre yüksek bulunması, bu yorumu desteklemektedir. Ayrıca aynı çalışmada ENR'nin hastalık şiddeti grupları arasında anlamlı farklılık göstermemesi, bizim bulgularımızla uyumlu görünmektedir (147). Bununla birlikte ENR'ye ilişkin literatürün sınırlı olması nedeniyle bu parametreye ilişkin yorumlar daha temkinli değerlendirilmelidir.

Bazofil düzeyleri açısından ne AD ve kontrol grupları arasında ne de hastalık şiddeti grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu bulgular, periferik bazofil sayısının çalışmamızdaki erişkin AD popülasyonunda hastalık varlığı veya hastalık şiddetini yansıtan güçlü bir hematolojik belirteç olmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte bazofillerin AD patogenezindeki biyolojik rolünün göz ardı edilmemelidir; bazofiller özellikle IgE aracılı tip 2 inflamasyon, alerjen duyarlanması ve IL-4 aracılı immün amplifikasyon süreçlerinde rol oynayabilmektedir (34). Nitekim Alkaya ve ark.'ın çalışmasında alerjen duyarlanması olan AD hastalarında bazofil düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (135). Ayrıca Mendelian randomizasyon analizlerinde daha yüksek bazofil düzeylerinin AD riski ile ilişkili

olabileceği öne sürülmüştür (139). Bu nedenle çalışmamızda bazofil düzeylerinde anlamlı farklılık izlenmemiş olması, bazofillerin AD patogenezindeki rolünü dışlamaktan çok, periferik mutlak bazofil sayısının erişkin orta-ağır AD popülasyonunda sınırlı klinik yansıması olabileceğini düşündürmektedir.

Bazofil düzeyinin lenfosit sayısı ile birlikte değerlendirildiği bazofil-lenfosit oranı (BLR), AD gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. ELR ve ENR'de olduğu gibi, BLR değerleri de hem orta şiddetli hem de şiddetli AD gruplarında kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunurken, orta şiddetli ve şiddetli AD grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca BLR ile EASI ve DLQI arasında anlamlı korelasyon gösterilememiştir. Bu bulgular, BLR'nin AD varlığı ile ilişkili bazı hematolojik değişiklikleri yansıtabileceğini düşündürmekle birlikte, hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde sınırlı bir değere sahip olduğunu göstermektedir. Bazofil sayısının tek başına anlamlı farklılık göstermemesi göz önüne alındığında, BLR'de izlenen artışın bazofil değişikliklerinden çok oranın lenfosit bileşeninden etkilenmiş olması da olasıdır. Bu nedenle BLR, AD varlığı ile ilişkili keşifsel bir hematolojik bulgu olarak dikkat çekmekle birlikte mevcut veriler ışığında klinik şiddeti yansıtan bağımsız bir belirteç olarak değerlendirilmemelidir. BLR'nin klinik anlamı ve biyolojik karşılığı daha ileri çalışmalarla netleştirilmelidir.

Atopik dermatitte yalnızca Th2 ağırlıklı inflamasyon değil, Th1, Th17 ve Th22 ilişkili immün yanıtlar da hastalık patogenezine katkıda bulunmaktadır. Bu immün yanıtların monosit-makrofaj ekseni ile etkileşimi, AD'de monosit aracılı inflamasyonun da rol oynayabileceğini düşündürmektedir (72). Çalışmamızda da bu görüşü destekler şekilde, monosit düzeyleri AD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Üçlü karşılaştırmada da hem orta şiddetli hem de şiddetli AD gruplarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek monosit düzeyleri izlenmiş, ancak orta ve şiddetli AD grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Sayısal olarak kontrol grubundan orta ve şiddetli AD gruplarına doğru artış eğilimi izlenmekle birlikte, orta ve şiddetli gruplar arasında anlamlı fark saptanmaması monosit düzeylerinin tek başına hastalık şiddetini yansıtmada sınırlı kalabileceğini düşündürmektedir. Monositlerin kronik inflamatuar yanıtın sürdürülmesindeki rolleri göz önüne alındığında, çalışmamızda gözlenen monosit artışı AD'deki sistemik immün aktivasyonun periferik bir yansıması olarak değerlendirilebilir.

Monosit düzeyinin lenfosit düzeyiyle birlikte değerlendirildiği monosit-lenfosit oranında (MLR), kontrol grubundan orta şiddetli AD'ye ve şiddetli AD'ye doğru daha belirgin ve kademeli bir artış paterni izlenmiştir. Kontrol–orta şiddetli AD, kontrol–şiddetli AD ve orta şiddetli –şiddetli AD grup karşılaştırmalarının tümünde anlamlı fark saptanması, MLR'nin yalnızca hastalık varlığını değil, hastalık şiddetini yansıtabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda MLR'nin EASI ve DLQI ile pozitif korelasyon göstermesi, bu ilişkinin yalnızca grup karşılaştırmaları ile sınırlı olmadığını; MLR düzeylerinin klinik hastalık şiddeti ve yaşam kalitesi kaybı ile de ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Monosit düzeyleri yalnızca hastalık varlığı ile ilişkili bulunurken, MLR'nin hastalık şiddeti ile de ilişki göstermesi, monosit ve lenfosit değişikliklerinin birlikte değerlendirilmesinin hastalık şiddetini yansıtmada daha yüksek bir ayırt edicilik sağlayabileceğini düşündürmektedir. Literatürde de MLR'nin AD ile ilişkisini destekleyen bulgular mevcuttur. Djuanda ve ark.'ın erişkin AD hastalarını içeren çalışmasında MLR'nin sağlıklı kontrollere kıyasla AD grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu ve AD tanısında potansiyel yardımcı belirteç olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir (148). Bu bulgular çalışmamızda MLR'nin AD varlığı ile ilişkili bulunmasıyla uyumludur. MLR, NLR kadar yaygın incelenmiş bir belirteç olmamakla birlikte, monosit/makrofaj aracılı inflamasyonun kronik inflamatuar hastalıklardaki rolüne paralel olarak son yıllarda giderek daha fazla dikkat çekmektedir.

Lenfosit-monosit oranı (LMR), monosit artışı ile lenfosit azalmasının ters yönlü yansıması olarak değerlendirilebilen, tam kan sayımından elde edilen inflamatuar bir belirteçtir. Çalışmamızda LMR, AD hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Üçlü karşılaştırmada ise LMR değerinin kontrol grubundan orta şiddetli AD grubuna ve orta şiddetli AD grubundan şiddetli AD grubuna doğru kademeli ve anlamlı bir düşüş sergilediği izlenmiş; tüm ikili karşılaştırmalar istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır. Bu bulgular LMR'nin yalnızca hastalık varlığı ile değil hastalık şiddeti ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde bunu destekleyen veriler bulunmaktadır. Qu ve Sun'un 1.849 AD hastasını kapsayan geniş ölçekli çalışmasında da AD grubunda LMR, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (149). Korelasyon analizinde LMR'nin EASI skoru ile negatif yönde anlamlı korelasyon göstermesi,

benzer korelasyonun DLQI ile de gözlemlenmesi hastalık şiddeti arttıkça LMR'nin azalma eğiliminde olduğunu ve yaşam kalitesi ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. LMR'nin AD şiddetiyle ilişkisini doğrudan inceleyen çalışmalar henüz kısıtlı olmakla birlikte, MLR için bildirilen bulgularla biyolojik olarak ters yönlü bir örüntü sergilemesi beklenen bu parametreye ilişkin bulgularımız mevcut verilerle genel olarak uyumludur. Bununla birlikte, LMR'nin AD'deki klinik kullanım alanını ve altta yatan ilişkinin mekanizmasını netleştirmek için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda trombosit düzeyleri AD grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş; üçlü karşılaştırmada da hem orta şiddetli AD hem de şiddetli AD gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı artış izlenmiştir. Buna karşın orta ve şiddetli AD grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu, trombosit artışının AD varlığı ile ilişkili sistemik inflamatuar bir yanıtı yansıtıyor olabileceğini, ancak hastalık şiddetinin ayrımında sınırlı kalabileceğini düşündürmektedir. AD patogenezinde trombositlerin olası rolü göz önüne alındığında, hasta grubunda gözlenen bu artış biyolojik olarak da anlamlı görünmektedir. Günümüzde trombositlerin yalnızca hemostazda görev alan hücreler olmadığı; inflamatuar sitokin salınımı, lökosit aktivasyonu, endotel etkileşimi ve immün yanıtın amplifikasyonunda da rol oynadığı bilinmektedir (150).

Trombosit-lenfosit oranı (PLR) ise çalışmamızda mutlak trombosit sayısına kıyasla daha güçlü ilişki sergilemiştir. PLR, AD grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş; üçlü karşılaştırmada kontrol grubundan hem orta şiddetli hem de şiddetli AD gruplarında anlamlı biçimde ayrışmış, ayrıca orta şiddetli ve şiddetli AD grupları arasında da anlamlı farklılık göstermiştir. Ek olarak PLR ile EASI arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanırken, DLQI ile anlamlı ilişki gösterilememiştir. Bu bulgular, PLR'nin yalnızca AD varlığı ile ilişkili inflamatuar değişimi değil, aynı zamanda hastalık şiddeti ile ilişkili inflamatuar yanıtı da yansıtabileceğini düşündürmektedir. Mutlak trombosit sayısının orta şiddetli ve şiddetli AD gruplarını ayırt edememesine karşın, PLR'nin hastalık şiddeti ile ilişki göstermesi, trombosit ve lenfosit değişikliklerinin birlikte değerlendirilmesinin belirtecin ayırt ediciliğini artırmış olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde de PLR'nin AD ile ilişkisini destekleyen bulgular mevcuttur. Qu ve Sun, AD hastalarında

PLR'nin kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmiştir (149). Weissmann ve ark.'ın çocuk ve erişkin AD hastalarını içeren geniş retrospektif kohortunda PLR'nin orta-şiddetli AD grubunda hafif hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (141). Jiang ve Ma ise AD hastalarında PLR'nin SCORAD aracılığıyla değerlendirilen hastalık şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (137). Çalışmamızdaki benzer bulgular, PLR'nin AD'de sistemik inflamatuar aktiviteyi yansıtan erişilebilir bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte PLR ile DLQI arasında anlamlı ilişki saptanmamış olması, bu parametrenin yaşam kalitesindense, klinik hastalık aktivitesi ile daha yakın ilişkili olabileceğine işaret edebilir.

Tekil hücre parametreleri veya ikili hücre oranlarından farklı olarak, SII, SIRI ve AISI gibi kompozit inflamatuar indeksler sistemik inflamatuar yanıtı daha bütüncül biçimde yansıtmayı amaçlamaktadır. Bu indekslerin nötrofiller aracılığıyla doğuştan immün aktivasyonu, monositler üzerinden kronik inflamatuar yanıt ve monosit-makrofaj eksenini, trombositler aracılığıyla inflamatuar amplifikasyonu ve lenfositler üzerinden edinsel immün regülasyonu dolaylı olarak yansıtabileceği düşünülmektedir. Nitekim bu indekslerin çeşitli inflamatuar hastalıklarda sistemik inflamasyonun değerlendirilmesinde kullanılabileceği ve AD'de de hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (151). Her ne kadar EASI atopik dermatitte klinik deri bulgularına dayalı olarak hastalık şiddetini değerlendiren valide bir ölçüm aracı olsa da sistemik inflamatuar süreçler hakkında doğrudan bilgi sağlamayabilir. Bu doğrultuda rutin tam kan sayımından elde edilen kompozit inflamatuar indeksler hastalığın klinik görünümüne eşlik eden ve inflamatuar aktiviteyi yansıtabilecek tamamlayıcı biyobelirteçler olarak dikkat çekmektedir.

Çalışmamızda SII, SIRI ve AISI düzeylerinin üçü de AD grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Üçlü karşılaştırmada her üç indeks de hem orta şiddetli hem de şiddetli AD gruplarında kontrol grubundan anlamlı biçimde ayrışmış; ayrıca orta şiddetli ve şiddetli AD grupları arasında da anlamlı farklılık göstermiştir. Bu açıdan kompozit indekslerin, daha önce değerlendirilen bazı tekil hücre parametreleri veya ikili oranlardan farklı olarak yalnızca hasta-kontrol ayrımını değil, hastalık şiddetindeki progresif artışı da daha belirgin yansıttığı görülmektedir. Bu bulgular, kompozit inflamatuar indekslerin bazı tekil parametreler

ve ikili oranlara kıyasla hastalık şiddetindeki kademeli değişimleri daha iyi yansıtabileceğini düşündürmektedir.

Korelasyon analizinde de bu bulgular desteklenmiş; SII, SIRI ve AISI'nın EASI ile pozitif yönde anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Benzer şekilde DLQI ile de bu 3 indeks arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir. Bu bulgular, çok hücreli kompozit indekslerin yalnızca klinik hastalık şiddeti ile değil, yaşam kalitesi bozukluğu ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çeşitli araştırmacılar tarafından da benzer sonuçlar bildirilmiştir. Han ve ark.'ın NHANES verilerine dayanan analizinde daha yüksek SII düzeylerinin AD ile ilişkili olduğu gösterilmiş, Ding ve ark. ise genel popülasyon analizinde anlamlı bir ilişki saptayamamışken popülasyonu vücut kitle indeksi 30'un altında olanlar ve üzerinde olanlar olarak grupladığında anlamlı ilişki göstermiştir. Vücut kitle indeksi 30'un altında olan grupta SII ile AD arasındaki anlamlı ilişkinin korunması bizim bulgularımızla daha uyumlu görünmektedir. Araştırmacılar bu durumu obeziteye eşlik eden sistemik inflamatuar karıştırıcı etkilerin SII ile AD arasındaki ilişkiyi maskeleyebileceği şeklinde yorumlamıştır (152,153). Zinellu ve ark. ise orta-ağır AD hastalarında SII, SIRI ve AISI gibi kompozit inflamatuar indekslerin tedavi yanıtı ile ilişkili olduğunu bildirerek bu belirteçlerin AD'deki sistemik inflamatuar yükü yansıtabileceğine dikkat çekmiştir (154). Bulgularımızın mevcut literatür ile genel olarak uyumlu olması, çok hücreli kompozit inflamatuar indekslerin AD'de hastalık şiddeti ile ilişkili değişiklikleri tekil hematolojik parametrelere ve bazı ikili hücre oranlarına kıyasla daha tutarlı biçimde yansıtabileceğini düşündürmektedir.

Hemogram temelli inflamatuar indekslere ek olarak CRP, ESR ve LDH gibi biyokimyasal belirteçler de hastalık şiddeti açısından incelenmiştir. Bu analizde klasik akut faz reaktanları olan CRP ve ESR değerlerinin orta şiddetli ve şiddetli AD grupları arasında anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür. Ayrıca korelasyon analizinde CRP ve ESR'nin, EASI ve DLQI ile anlamlı korelasyon göstermediği saptanmıştır. Buna karşın LDH düzeyleri şiddetli AD grubunda orta şiddetli AD grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulunmuş ve EASI ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu farklılık, AD'de tüm biyokimyasal belirteçlerin hastalık aktivitesini benzer şekilde yansıtmadığını düşündürmektedir. Literatürde de LDH'ın hastalık şiddeti ile ilişkisini destekleyen veriler bulunmaktadır. Vekaria ve ark. orta-ağır şiddette erişkin AD

hastalarında hem CRP hem de LDH düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek olduğunu ve SCORAD ile korele olduğunu bildirmiştir (155). Ayrıca sistematik derleme ve meta-analizlerde LDH, hastalık şiddeti ile korelasyon gösteren potansiyel biyobelirteçlerden biri olarak tanımlanmıştır (134,142).

Çalışmamızda ise CRP ve ESR hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmamasına karşın LDH'ın şiddetli AD grubunda daha yüksek olması ve EASI ile pozitif korelasyon göstermesi LDH'ın AD'de hastalık aktivitesini yansıtmada klasik akut faz reaktanlarına kıyasla daha duyarlı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. LDH'nin hücresel hasar, doku dönüşümü ve artmış hücresel metabolik aktivite ile ilişkili bir belirteç olması bu yorumu desteklemektedir. Bununla birlikte LDH ile DLQI arasında anlamlı ilişki saptanmamış olması bu parametrenin yaşam kalitesindense hastalık aktivitesi ile ilişkisine işaret etmektedir.

Total immunoglobulin E, sistemik inflamatuar bir belirteç olarak değil; AD'de atopik yatkınlık ve tip 2 immün yanıtla ilişkili klasik bir biyokimyasal gösterge olması nedeniyle analize dahil edilmiştir. Çalışmamızda total IgE düzeyleri şiddetli AD grubunda orta şiddetli gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş; ayrıca hem EASI hem de DLQI ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu bulgular artmış atopik yükün daha yüksek klinik hastalık şiddeti ve yaşam kalitesi bozulması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu doğrultuda Vekaria ve ark. da orta-ağır AD hastalarında total IgE düzeylerinin belirgin yüksek olduğunu ve SCORAD ile korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (155).

Total IgE ile hastalık şiddeti arasındaki bu ilişki, AD'nin tip 2 ağırlıklı immünopatogenezi ile de uyumludur. Atopik dermatitte özellikle IL-4 ve IL-13 aracılı tip 2 immün yanıtın IgE üretimini desteklediği bilinmektedir. Bu nedenle yüksek total IgE düzeyleri genel sistemik inflamatuvar yanıttan çok belirgin atopik fenotipi yansıtıyor olabilir (72). Çalışmamızda yüksek total IgE gruplarında özellikle ELR, ENR ve BLR gibi eozinofil ve bazofil bileşeni içeren oranların artış göstermesi; buna karşın NLR, PLR, SII ve SIRI gibi diğer inflamatuvar belirteçlerde total IgE gruplarına göre anlamlı farklılık saptanmaması bu biyolojik mekanizma ile uyumludur. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, total IgE'nin AD'de hastalık şiddetinden ziyade atopik yükü ve immün fenotipi yansıtan bir belirteç olarak daha anlamlı olabileceği düşünülmektedir.

Bununla birlikte total IgE ile klinik bulgular arasındaki ilişkinin karmaşık ve heterojen olabileceği bilinmektedir. Renert-Yuval ve ark.'ın Uluslararası Egzama Konseyi (International Eczema Council) adına hazırladığı kapsamlı derlemede, total IgE'nin AD'de en sık değerlendirilen belirteçlerden biri olmasına rağmen hasta fenotipleri arasındaki belirgin heterojenlik nedeniyle klinik kullanım değerinin sınırlı olduğunu vurgulamıştır (142). Çalışmamızda da total IgE düzeylerinin bireyler arasında geniş dağılım göstermesi nedeniyle bu heterojen dağılımı daha ayrıntılı değerlendirmek için alt grup analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu analizlerde, total IgE düzeyleri arttıkça bazı parametrelerde artış eğilimi gözlenmekle birlikte bu ilişkinin doğrusal biçimde devam etmediği görülmüştür. Örneğin EASI skoru normal IgE grubuna kıyasla yüksek ve çok yüksek IgE gruplarında daha yüksek bulunmuş; ancak yüksek ve çok yüksek IgE grupları kendi aralarında anlamlı farklılık göstermemiştir. Benzer patern ELR ve ENR gibi tip 2 yanıtla daha ilişkili belirteçlerde de gözlenmiştir. Bu durum total IgE'nin belirli bir düzeye kadar hastalık şiddeti hakkında anlamlı bilgi sağlayabildiğini ancak çok yüksek düzeylerde klinik heterojenite nedeniyle bu ilişkinin doğrusal biçimde devam etmeyebileceğini düşündürmektedir. Özellikle çok yüksek total IgE (≥10.000 IU/mL) grubundaki sınırlı hasta sayısı nedeniyle bu bulgu dikkatli yorumlanmalıdır. Bu nedenle total IgE biyolojik olarak anlamlı bir belirteç olmakla birlikte, klinik hastalık şiddetini tek başına ve doğrusal biçimde yansıtan bir gösterge olarak değerlendirilmemelidir. Nitekim güncel ulusal rehberde de serum total IgE düzeyinin AD belirteci veya hastalık şiddeti göstergesi olarak kullanılmasının önerilmediği belirtilmektedir (61).

Çalışmamızda AD hastalarının %34,5'inde en az bir eşlik eden atopik komorbidite saptanmış olup, hastaların %28,1'inde astım, %11,8'inde ise AR varlığı izlenmiştir. Alt gruplar değerlendirildiğinde hastaların %22,7'sinde yalnızca astım, %6,4'ünde yalnızca AR, %5,4'ünde ise astım ve AR birlikteliği olduğu görülmüştür. Bu bulgu, AD'nin yalnızca izole bir kutanöz inflamatuar hastalık değil, sistemik atopik hastalık spektrumunun bir parçası olarak değerlendirilebileceğini desteklemektedir. Nitekim geniş ölçekli meta-analizlerde AD hastalarında astım ve AR birlikteliğinin genel popülasyona kıyasla belirgin derecede daha sık olduğu gösterilmiş; bu durum ortak immünopatolojik zemine sahip atopik hastalıkların kümelenmesi şeklinde de yorumlanmıştır (3). Astım, AR ve AD'nin ortak tip 2 inflamatuar biyoloji üzerinden

IL-4, IL-5, IL-13, IgE ve eozinofilik immün yanıt ekseninde kesiştiği de bilinmektedir (72).

Atopik komorbidite varlığına göre yapılan analizlerde, komorbiditesi olan AD hastalarında eozinofil, ELR, ENR ve total IgE düzeyleri komorbiditesi olmayan hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Buna karşın NLR, PLR, MLR, SII, SIRI, AISI, CRP, ESR, LDH, EASI ve DLQI açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bulgular, eşlik eden atopik komorbiditelerin AD'de genel hastalık şiddetinden ve geniş sistemik inflamatuar yanıttan çok, özellikle tip 2/eozinofilik inflamatuar fenotipi belirginleştirebileceğini düşündürmektedir. Bu yorum, atopik hastalıklarda eozinofil temelli inflamatuar belirteçlerin klinik önem taşıdığını bildiren Yazıcı ve ark.'ın bulgularıyla da uyumludur (145). Bu çerçevede, astım ve/veya AR varlığı AD hastalarında inflamasyonun miktarından çok immünolojik karakteri hakkında bilgi sağlıyor olabilir.

Alt grup analizleri de bu yorumu desteklemektedir. AR varlığı olan AD hastalarında, atopik komorbiditesi olmayan hastalara kıyasla ELR ve ENR değerleri anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Kant ve ark. AR hastalarında ELR ve ENR'nin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu, persistan AR olgularında ise bu değerlerin daha da arttığını göstermiştir (156). Bu veriler, eozinofil temelli oranların eşlik eden atopik hastalıklarda tip 2 inflamatuar aktiviteyi yansıtabileceğini desteklemektedir. Çalışmamızda astım varlığı olan hastalarda da ELR ve ENR anlamlı olarak yüksek saptanmış; ayrıca bu grupta total IgE düzeyleri de anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın bu alt gruplarda NLR, PLR, MLR, SII, SIRI ve AISI gibi nötrofil, monosit ve trombosit bileşeni içeren inflamatuar indekslerde anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu durum, eşlik eden astım ve AR'nin AD'de özellikle eozinofil ağırlıklı ve IgE ilişkili atopik yanıtı güçlendirdiğini; ancak hastalık şiddetini yansıtan daha genel inflamatuar indeksler üzerinde belirgin bir ek etki oluşturmadığını düşündürmektedir. Benzer şekilde Bedolla-Barajas ve ark., astımlı hastalarda ELR ve ENR değerlerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu, buna karşın NLR'nin gruplar arasında farklılık göstermediğini bildirmiştir. Araştırmacılar bu bulguların eozinofillerin sistemik inflamatuar süreçteki önemini yansıttığını ve eozinofil temelli oranların astımın eozinofilik inflamatuar fenotipini tanımlamada

yararlı olabileceğini belirtmiştir (157). Çalışmamızda astım varlığı olan AD hastalarında ELR ve ENR değerlerinin yüksek bulunması bu gözlemlerle uyumludur.

Çalışmamızda eozinofil, ELR ve ENR gibi eozinofil temelli parametreler AD varlığı ve atopik komorbidite varlığı ile ilişkili bulunurken, hastalık şiddetini ayırt etmede daha sınırlı kalmıştır. Buna karşın NLR, MLR, PLR, SII, SIRI ve AISI gibi nötrofil, monosit, trombosit ve lenfosit bileşenlerini içeren belirteçler hastalık şiddeti ile daha yakın ilişki göstermiştir. Bu nedenle eozinofil temelli belirteçler atopik/tip 2 fenotipi, kompozit inflamatuar indeksler ise klinik hastalık şiddeti ile ilişkili sistemik inflamatuar aktiviteyi daha iyi yansıtıyor olabilir.

Astım ve AR birlikteliği olan grupta ELR, ENR ve total IgE değerleri sayısal olarak atopik komorbiditesi olmayan gruba kıyasla daha yüksek olmakla birlikte, bu farklar istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Bu durum, söz konusu alt gruptaki hasta sayısının sınırlı olması ile ilişkili olabilir. Buna karşılık bu grupta EASI açısından anlamlı fark saptanmamışken DLQI değerlerinin anlamlı düzeyde daha yüksek bulunması dikkat çekicidir. Bu bulgu, eşlik eden atopik hastalıkların derideki lezyonların klinik şiddetinden bağımsız olarak yaşam kalitesini kötü etkilediğini düşündürmektedir. Astım ve AR gibi ek atopik hastalıkların kaşıntı, uyku bozukluğu, solunumsal semptomlar, tedavi yükü ve genel sağlık algısı üzerinden yaşam kalitesini olumsuz etkileyebileceği göz önünde bulundurulduğunda, bu sonuç klinik olarak anlamlı görünmektedir. Bu çerçevede erişkin AD hastalarında eşlik eden atopik hastalıkların daha belirgin yaşam kalitesi bozulması ile ilişkili olduğu önceki çalışmalarda da bildirilmiştir (158).

Sonuç olarak, çalışmamızda atopik komorbidite varlığı AD hastalarında EASI ile değerlendirilen klinik deri şiddetini belirgin biçimde artırmamakla birlikte, eozinofil, ELR, ENR ve total IgE düzeylerindeki artışla karakterize daha belirgin bir atopik/tip 2 inflamatuar fenotip ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular, AD hastalarının yalnızca deri lezyonlarının şiddeti açısından değil, eşlik eden atopik hastalıklar ve immünolojik fenotip açısından da değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Atopik dermatitin yalnızca kutanöz inflamasyonla sınırlı olmayan sistemik etkileri de olan bir hastalık olarak değerlendirilmesi, eşlik eden metabolik ve psikiyatrik komorbiditeler açısından da incelenmesini gerekli kılmaktadır (4). Çalışmamızda AD hastalarında diyabet ve depresyon-anksiyete öyküsü sağlıklı

kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde farklı saptanmıştır. Hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu bulgular, AD ile bazı sistemik komorbiditeler arasında ilişki olabileceğini düşündürmekle birlikte, bu ilişkinin tüm metabolik kardiyovasküler komorbiditeler için homojen olmadığını göstermektedir. Nitekim literatürde AD'nin metabolik komorbiditelerle ilişkili olabileceği bildirilmekle birlikte, bu ilişkinin gücü ve tutarlılığı çalışmalar arasında heterojenlik göstermektedir (159). Buna karşılık orta ve şiddetli AD grupları karşılaştırıldığında depresyon-anksiyete, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum, AD grubunda gözlenen inflamatuar belirteç farklılıklarının yalnızca eşlik eden metabolik veya psikiyatrik komorbidite yükü ile açıklanamayabileceğini düşündürmektedir. Özellikle depresyon/anksiyete ve diyabetin AD varlığı ile ilişkili görünmesine rağmen hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmaması dikkat çekicidir. Bu durum söz konusu komorbiditelerin AD'nin klinik şiddetinden çok hastalığın kronik sistemik yükü veya ortak patofizyolojik mekanizmalarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

İkili ve çoklu karşılaştırmalarda gözlenen ilişkilerin olası karıştırıcı faktörlerden bağımsız olup olmadığını değerlendirmek amacıyla çok değişkenli regresyon analizleri gerçekleştirilmiştir. Genel olarak değerlendirildiğinde, AD grubunda yer almanın birçok hemogram temelli inflamatuar belirteç için bağımsız bir yordayıcı olarak öne çıktığı görülmüştür. Bu bulgu, hasta-kontrol karşılaştırmalarında gözlenen hematolojik inflamatuar farklılıkların yalnızca yaş, cinsiyet veya eşlik eden komorbiditelerle açıklanamayacağını; AD'ye eşlik eden sistemik immün aktivasyonla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Atopik dermatit hasta grubuna odaklanan modellerde ise inflamatuar belirteçlerin farklı biyolojik eksenler üzerinden şekillendiği izlenmiştir. Nötrofil ağırlıklı belirteçler ve çok hücreli kompozit inflamatuar indekslerde; şiddetli hastalık kategorisi, yaşam kalitesindeki bozulma ve CRP, LDH yüksekliği gibi sistemik inflamatuar aktivite göstergeleri bağımsız yordayıcılar olarak belirlenmiştir. Bu durum, söz konusu belirteçlerin yalnızca AD varlığını değil, artmış hastalık yükü ve sistemik inflamatuar aktiviteyi de yansıtıyor olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle CRP ve LDH'ın birden fazla modelde bağımsız yordayıcılar olarak öne

çıkması, hemogram temelli inflamatuar indekslerin klasik inflamasyon ve doku aktivitesi göstergeleriyle paralellik gösterdiğini desteklemektedir. Buna karşılık eozinofil temelli oranlarda farklı bir örüntü izlenmiştir. ELR ve ENR için kurulan modellerde total IgE yüksekliği, LDH düzeyleri ve eşlik eden atopik komorbidite varlığı bağımsız yordayıcılar olarak öne çıkmıştır. Bu bulgu, söz konusu belirteçlerin genel sistemik inflamasyondan ziyade daha çok tip 2/eozinofilik inflamatuar fenotipi yansıtıyor olabileceğini düşündürmektedir. ENR'de şiddetli hastalık kategorisinin negatif yönde bağımsız yordayıcı olarak ortaya çıkması ise, ağır hastalıkta nötrofil artışının eozinofil artışına kıyasla daha baskın hale gelmesiyle açıklanabilir. Bu seyir, hasta-kontrol karşılaştırmaları ve önceki alt grup analizlerinde gözlenen dağılımla genel olarak uyumludur. LMR ise diğer birçok inflamatuar orandan farklı olarak ters yönlü bir örüntü sergilemiştir. Hem hasta-kontrol karşılaştırmalarında hem de AD hasta grubuna odaklanan analizlerde inflamatuar yük arttıkça azalma eğilimi göstermiş; şiddetli hastalık kategorisi ile CRP ve LDH yüksekliği LMR için negatif yönde bağımsız yordayıcılar olarak saptanmıştır. Bu durum, LMR'deki azalmanın sistemik inflamatuar yük artışı ve lenfosit baskılanması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Genel olarak bu regresyon analizleri, çalışmamızda gözlenen hemogram temelli inflamatuar değişikliklerin yalnızca basit ikili ilişkilerden ibaret olmadığını; farklı belirteçlerin AD'nin farklı biyolojik boyutlarını yansıtıyor olabileceğini göstermektedir. Nötrofil, monosit ve trombosit bileşeni içeren kompozit inflamatuar indeksler daha çok hastalık şiddeti ve sistemik inflamatuar yük ile ilişkili görünürken; eozinofil temelli oranlar atopik/tip 2 inflamatuar fenotiple daha yakın ilişkili görünmektedir.

Bulgular değerlendirilirken çalışmamızın bazı sınırlılıkları dikkate alınmalıdır. Retrospektif ve tek merkezli oluşu nedeniyle elde edilen bulguların nedensel ilişki ortaya koyma gücü sınırlı olup, farklı popülasyonlara genellenebilirliği kısıtlı olabilir. Yalnızca orta ve şiddetli erişkin atopik dermatit hastalarının dahil edilmiş olması, hafif hastalık şiddeti ve pediatrik AD açısından yorumlanmasını sınırlandırmaktadır. Ayrıca hemogram temelli inflamatuar belirteçler birçok sistemik ve çevresel faktörden etkilenebilir, tüm potansiyel karıştırıcı değişkenlerin kontrol edilememiş olması mümkündür. Laboratuvar parametrelerinin kesitsel değerlendirilmiş olması bu

belirteçlerin zamansal değişkenliğinin ve tedavi yanıtı ile ilişkili dinamik değişimlerinin değerlendirilememesine neden olmuştur. Ek olarak, bazı atopik komorbidite alt gruplarındaki sınırlı örneklem büyüklüğü, bu alt grup analizlerinin istatistiksel gücünü azaltmış olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada orta ve şiddetli atopik dermatit hastalarında hemogram temelli inflamatuar belirteçlerin hastalık varlığı, şiddeti ve eşlik eden atopik komorbiditelerle ilişkisi değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, AD'nin yalnızca lokalize kutanöz bir inflamasyonla sınırlı olmayan; sistemik inflamatuar bileşenlere sahip heterojen bir hastalık olduğunu desteklemektedir. Ayrıca bu belirteçlerin AD'de tek tip davranmadığını ve farklı inflamatuar ilişkiler sergilediğini göstermiştir.

- NLR, MLR, PLR, SII, SIRI ve AISI gibi nötrofil, monosit ve trombosit bileşenlerini içeren inflamatuar indeksler hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu söz konusu belirteçlerin hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde klinik bulgulara tamamlayıcı bilgi sağlayabileceğini düşündürmektedir.
- Özellikle bu belirteçlerle saptanan sistemik inflamatuar aktivitesi belirgin olan hastalarda sistemik tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi klinisyenler açısından göz önünde bulundurulması anlamlı olabilir.
- Eozinofil, ELR, ENR ve total IgE düzeyleri ise hastalık şiddetinden çok atopik komorbidite varlığı ile ilişkili görünmektedir. Bu belirteçlerin düzeylerinin yüksek bulunduğu hastalarda eşlik eden atopik komorbiditeler açısından daha ayrıntılı klinik sorgulama yapılması yararlı olabilir.
- Eşlik eden atopik komorbiditesi bulunan hastalarda eozinofil, ELR, ENR ve total IgE düzeylerinin anlamlı olarak yüksek bulunması, bu belirteçlerin atopik yükü ve tip 2 inflamatuar aktiviteyi yansıtabileceğini göstermektedir.
- Atopik komorbidite varlığı EASI ile değerlendirilen hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır. Bu bulgu, deri bulgularının şiddeti ile atopik yükün her zaman paralel seyretmeyebileceğini göstermektedir.
- EASI skorları benzer olsa dahi bazı hastalarda eşlik eden astım veya alerjik rinit varlığına bağlı olarak daha belirgin bir atopik/tip 2 inflamatuar fenotip bulunabilir. Bu nedenle atopik dermatitli hastaların değerlendirilmesinde yalnızca deri bulgularının şiddeti değil, eşlik eden atopik hastalıkların da dikkate alınması önem taşımaktadır.

- Çok değişkenli regresyon analizleri, kompozit inflamatuar indekslerin hastalık şiddeti ve sistemik inflamatuar aktivite göstergeleriyle; eozinofil temelli belirteçlerin ise total IgE düzeyleri ve atopik komorbiditelerle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, farklı hematolojik belirteçlerin AD'nin farklı klinik ve immünolojik boyutlarını yansıtıyor olabileceğine işaret etmektedir.

Sonuç olarak bulgularımız, inflamatuar indekslerin AD'de klinik değerlendirmeye dayalı şiddet skorlarını tamamlayıcı şekilde, hastalığın sistemik inflamatuar ve immünolojik boyutları hakkında ek bilgi sağlayabileceklerine işaret etmektedir. Özellikle kompozit inflamatuar indekslerin yalnızca hastalık varlığını ayırt etmede değil, hastalık aktivitesinin izlenmesi, fenotipleme ve prognostik değerlendirmede de potansiyel kullanımının olabileceği görülmüştür. Bu belirteçleri halihazırda rutin tam kan sayımından elde edilebildiğinden, klinisyenlerin mevcut laboratuvar verileri üzerinden ek bir maliyet veya invazif girişim gerektirmeksizin geniş ölçekte uygulanabilir olmaları ilgi çekici kılmaktadır. Bununla birlikte bu belirteçlerin klinik kullanımdaki yerinin netleştirilebilmesi için hafif AD hastalarını da içeren, prospektif, daha geniş örneklemli, çok merkezli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2014 Feb 1;70(2):338–51. doi:10.1016/J.JAAD.2013.10.010 PubMed PMID: 24290431.
2. Malik K, Heitmiller KD, Czarnowicki T. An Update on the Pathophysiology of Atopic Dermatitis. Dermatol Clin. 2017 Jul 1;35(3):317–26. doi:10.1016/J.DET.2017.02.006 PubMed PMID: 28577801.
3. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019 Jan 1;143(1):46–55. doi:10.1016/J.JACI.2018.11.006/ASSET/EF6ADE3D-CC42-4944-823B-3245A95F8C3E/MAIN.ASSETS/GR2.JPG PubMed PMID: 30458183.
4. Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Paller AS, Kabashima K, Amagai M, et al. Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder. Journal of Investigative Dermatology. 2017 Jan 1;137(1):18–25. doi:10.1016/J.JID.2016.08.022/ATTACHMENT/4305EF7A-B2C7-450C-BB58-39C6AF761EAF/MMC1.PDF PubMed PMID: 27771048.
5. Di Brizzi EV, Buononato D, Falco AL, Fulgione E, Caccavale S, Argenziano G, et al. Systemic Inflammatory Indexes as Easy-to-Use Markers for Monitoring Psoriasis and Hidradenitis Suppurativa. Acta Derm Venereol. 2026 Apr 9;106:43695. doi:10.2340/ACTADV.V106.43695 PubMed PMID: 41954307.
6. Ständer S. Atopic Dermatitis. Ropper AH, editor. New England Journal of Medicine. 2021 Mar 25;384(12):1136–43. doi:10.1056/NEJMRA2023911
7. Ring J. Terminology of allergic phenomena. Chem Immunol Allergy. 2014;100:46–52. doi:10.1159/000358500 PubMed PMID: 24925383.
8. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Rostrums Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. doi:10.1016/j.jaci.2003.12.591
9. De Benedetto A, Boguniewicz M, Ong PY, Chu DK, Schneider LC. Atopic Dermatitis (Eczema) Guidelines 2023: Highlights. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2024 Nov 1;12(11):2955–65. doi:10.1016/j.jaip.2024.08.052 PubMed PMID: 39251015.
10. Laughter iD M, Maymone M, Mashayekhi S, Arents iD B, Karimkhani C, Langan S, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017*. British Journal of Dermatology. 2020. doi:10.1111/bjd.19580
11. Carmela Avena-Woods, Pharm BS, Pharm D. Overview of Atopic Dermatitis | AJMC. Am J Manag Care. 2017;23(8):115–23. PubMed PMID: 28978208.

12. 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. Br J Dermatol. 2023 Jan 1;190(1):55–61. doi:10.1093/BJD/LJAD339 PubMed PMID: 37705227.
13. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. Allergy. 2018 Jun 1;73(6):1284–93. doi:10.1111/ALL.13401 PubMed PMID: 29319189.
14. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Innes Asher M. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three [Internet]. doi:10.1016/j.jaci.2009.10.009
15. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. Ann Nutr Metab. 2015 May 6;66 Suppl 1:8–16. doi:10.1159/000370220 PubMed PMID: 25925336.
16. Urban K, Chu S, Giesey RL, Mehrmal S, Uppal P, Nedley N, et al. The global, regional, and national burden of atopic dermatitis in 195 countries and territories: An ecological study from the Global Burden of Disease Study 2017. JAAD Int. 2020 Mar 1;2:12. doi:10.1016/J.JDIN.2020.10.002 PubMed PMID: 34409347.
17. Johansson EK, Bergstr€ A, Kull I, Mel E, Jonsson M, Lundin S, et al. Prevalence and characteristics of atopic dermatitis among young adult females and males-report from the Swedish population-based study BAMSE. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36. doi:10.1111/jdv.18085
18. Schuler CF, Tsoi LC, Billi AC, Harms PW, Weidinger S, Gudjonsson JE. Genetic and Immunological Pathogenesis of Atopic Dermatitis. Journal of Investigative Dermatology. 2024 May 1;144(5):954–68. doi:10.1016/J.JID.2023.10.019/ASSET/D1FB9CE4-313C-4106-8780-C8E4CB943B88/MAIN.ASSETS/GR4.JPG PubMed PMID: 38085213.
19. Abdel-Mageed HM. Atopic dermatitis: a comprehensive updated review of this intriguing disease with futuristic insights. Inflammopharmacology. 2025 Mar 1;33(3):1161. doi:10.1007/S10787-025-01642-Z PubMed PMID: 39918744.
20. Guttman-Yassky E, Renert-Yuval Y, Brunner PM. Atopic dermatitis. Lancet. 2025 Feb 15;405(10478):583–96. doi:10.1016/S0140-6736(24)02519-4 PubMed PMID: 39955121.
21. Yoshida T, Beck LA, De Benedetto A. Skin barrier defects in atopic dermatitis: From old idea to new opportunity. Allergol Int. 2021 Jan 1;71(1):3. doi:10.1016/J.ALIT.2021.11.006 PubMed PMID: 34916117.
22. Elias PM, Steinhoff M. “Outside-to-Inside” (and Now Back to “Outside”) Pathogenic Mechanisms in Atopic Dermatitis. J Invest Dermatol. 2008;128(5):1067. doi:10.1038/JID.2008.88 PubMed PMID: 18408746.
23. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. Allergy. 2014 Jan;69(1):17–27. doi:10.1111/ALL.12268 PubMed PMID: 24117677.
24. He H, Del Duca E, Diaz A, Kim HJ, Gay-Mimbrera J, Zhang N, et al. Mild atopic dermatitis lacks systemic inflammation and shows reduced nonlesional skin abnormalities. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2021 Apr 1;147(4):1369–80. doi:10.1016/J.JACI.2020.08.041/ ATTA

CHMENT/951EF193-4A2B-4DC1-896B-117C80636237/MMC6.XLSX PubMed PMID: 33011244.

25. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. Advances in experimental medicine and biology. 2017. p. 21–37. doi:10.1007/978-3-319-64804-0_3 PubMed PMID: 29063428.
26. Elias PM. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. J Invest Dermatol. 2005;125(2):183–200. doi:10.1111/J.0022-202X.2005.23668.X PubMed PMID: 16098026.
27. Randall Wickett R, Visscher MO. Structure and function of the epidermal barrier. doi:10.1016/j.ajic.2006.05.295
28. Del Rosso JQ, Levin J. The clinical relevance of maintaining the functional integrity of the stratum corneum in both healthy and disease-affected skin. J Clin Aesthet Dermatol. 2011;22–42. PubMed PMID: 21938268.
29. Furue M. Regulation of Filaggrin, Loricrin, and Involucrin by IL-4, IL-13, IL-17A, IL-22, AHR, and NRF2: Pathogenic Implications in Atopic Dermatitis. Int J Mol Sci. 2020 Aug 1;21(15):5382. doi:10.3390/IJMS21155382 PubMed PMID: 32751111.
30. Agrawal R, Woodfolk JA. Skin Barrier Defects in Atopic Dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2014 May 1;14(5):433. doi:10.1007/S11882-014-0433-9 PubMed PMID: 24633617.
31. Guttman-Yassky E, Waldman A, Ahluwalia J, Ong PY, Eichenfield LF. Atopic dermatitis: pathogenesis. Semin Cutan Med Surg. 2017 Sep 1;36(3):100–3. doi:10.12788/J.SDER.2017.036 PubMed PMID: 28895955.
32. Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nat Genet. 2006 Apr;38(4):441–6. doi:10.1038/NG1767 PubMed PMID: 16550169.
33. Janssens M, Van Smeden J, Gooris GS, Bras W, Portale G, Caspers PJ, et al. Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. J Lipid Res. 2012 Dec;53(12):2755. doi:10.1194/JLR.P030338 PubMed PMID: 23024286.
34. Criado PR, Miot HA, Bueno-Filho R, Ianhez M, Fachini R, Criado J, et al. Update on the pathogenesis of atopic dermatitis. An Bras Dermatol. 2024;99:895–915. doi:10.1016/j.abd.2024.06.001
35. Elias PM. The skin barrier as an innate immune element. Semin Immunopathol. 2007 Apr;29(1):3–14. doi:10.1007/S00281-007-0060-9 PubMed PMID: 17621950.
36. Sugawara T, Iwamoto N, Akashi M, Kojima T, Hisatsune J, Sugai M, et al. Tight junction dysfunction in the stratum granulosum leads to aberrant stratum corneum barrier function in claudin-1-deficient mice. J Dermatol Sci. 2013 Apr;70(1):12–8. doi:10.1016/J.JDERMSCI.2013.01.002 PubMed PMID: 23433550.
37. Yuki T, Tobiishi M, Kusaka-Kikushima A, Ota Y, Tokura Y. Impaired Tight Junctions in Atopic Dermatitis Skin and in a Skin-Equivalent Model Treated with Interleukin-17. PLoS One. 2016 Sep 1;11(9). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0161759 PubMed PMID: 27588419.

38. Aberg KM, Man MQ, Gallo RL, Ganz T, Crumrine D, Brown BE, et al. Co-regulation and interdependence of the mammalian epidermal permeability and antimicrobial barriers. J Invest Dermatol. 2008;128(4):917–25. doi:10.1038/SJ.JID.5701099 PubMed PMID: 17943185.
39. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. N Engl J Med. 2002 Oct 10;347(15):1151–60. doi:10.1056/NEJMOA021481 PubMed PMID: 12374875.
40. Van Smeden J, Janssens M, Gooris GS, Bouwstra JA. The important role of stratum corneum lipids for the cutaneous barrier function. Biochim Biophys Acta. 2014;1841(3):295–313. doi:10.1016/J.BBALIP.2013.11.006 PubMed PMID: 24252189.
41. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(3):773-786.e7. doi:10.1016/J.JACI.2010.10.018 PubMed PMID: 21163515.
42. Pan Y, Wang Y, Xu M, Zhong M, Peng X, Zeng K, et al. The Roles of Innate Immune Cells in Atopic Dermatitis. J Innate Immun. 2024;16:385–96. doi:10.1159/000539534
43. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. Int J Mol Sci. 2021 Apr 2;22(8):4130. doi:10.3390/IJMS22084130 PubMed PMID: 33923629.
44. Wilson SR, Thé L, Batia LM, Beattie K, Katibah GE, McClain SP, et al. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. Cell. 2013 Oct 10;155(2):285–95. doi:10.1016/J.CELL.2013.08.057 PubMed PMID: 24094650.
45. Guseva D, Rüdrich U, Kotnik N, Gehring M, Patsinakidis N, Agelopoulos K, et al. Neuronal branching of sensory neurons is associated with BDNF-positive eosinophils in atopic dermatitis. Clin Exp Allergy. 2020 May 1;50(5):577–84. doi:10.1111/CEA.13560 PubMed PMID: 31925827.
46. Mao Y, Yang C, Tang L, Liu G, Cheng L, Chen M. Increased expression of T helper 17 cells and interleukin-17 in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. Ann Palliat Med. 2021 Dec 1;10(12):128012809–128012809. doi:10.21037/APM-21-3590 PubMed PMID: 35016438.
47. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. Nature Reviews Disease Primers 2018 4:1. 2018 Jun 21;4(1):1-. doi:10.1038/s41572-018-0001-z PubMed PMID: 29930242.
48. Tan Q, Yang H, Liu E mei, Wang H. Establishing a Role for Interleukin-17 in Atopic Dermatitis-Related Skin Inflammation. J Cutan Med Surg. 2017 Jul 1;21(4):308–15. doi:10.1177/1203475417697651 PubMed PMID: 28279075.
49. Dominguez-Lopez R, Aranda CJ, Gómez-de la Fuente E, Pérez-García B, Perez-Bootello J, Abbad-Jaime de Aragon C, et al. Memory Cells in Atopic Dermatitis: Paving the Way to Disease Modification. Int J Mol Sci. 2026 Mar 1;27(5). doi:10.3390/IJMS27052371 PubMed PMID: 41828588.
50. Andrzejczak K, Kucharczyk E, Sternak A, Busłowicz T, Ponikowska M. Gut Dysbiosis and the Molecular Landscape of the Gut–Skin Axis: Comparative Insights and Therapeutic Implications for Atopic Dermatitis and Psoriasis. Cells 2026, Vol 15, Page 594. 2026 Mar 26;15(7):594. doi:10.3390/CELLS15070594 PubMed PMID: 41972685.

51. Irvine AD, McLean WHI, Leung DYM. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. N Engl J Med. 2011 Oct 6;365(14):1315–27. doi:10.1056/NEJMRA1011040 PubMed PMID: 21991953.
52. Margolis DJ, Apter AJ, Gupta J, Hoffstad O, Papadopoulos M, Campbell LE, et al. The persistence of atopic dermatitis and Filaggrin mutations in a US longitudinal cohort. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(4):912. doi:10.1016/J.JACI.2012.07.008 PubMed PMID: 22951058.
53. Mu Z, Zhang J. The Role of Genetics, the Environment, and Epigenetics in Atopic Dermatitis. Adv Exp Med Biol. 2020;1253:107–40. doi:10.1007/978-981-15-3449-2_4 PubMed PMID: 32445093.
54. Sun D, Ong PY. Infectious Complications in Atopic Dermatitis. Immunol Allergy Clin North Am. 2017 Feb 1;37(1):75–93. doi:10.1016/J.IAC.2016.08.015 PubMed PMID: 27886912.
55. Peng G, Abudouwanli A, Sun Q, Tan Y, Zhao W, Yang M, et al. Role of Antimicrobial Peptides in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis. J Dermatol. 2025 Mar 1;53(3):372. doi:10.1111/1346-8138.17975 PubMed PMID: 41058258.
56. Chehadeh C, Nakatsuji T, Gallo RL. Staphylococcus aureus in Atopic Dermatitis: How a common bacterium exploits and drives disease. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2026 Mar 1;157(3):551–7. doi:10.1016/J.JACI.2025.12.1009/ASSET/720ECE8D-268A-41C1-B745-5B980704FB6C/MAIN.ASSETS/GR3.JPG PubMed PMID: 41539578.
57. Seilie ES, Bubeck Wardenburg J. Staphylococcus aureus pore-forming toxins: The interface of pathogen and host complexity. Semin Cell Dev Biol. 2017 Dec 1;72:101–16. doi:10.1016/J.SEMCDB.2017.04.003 PubMed PMID: 28445785.
58. Deng L, Costa F, Blake KJ, Choi S, Chandrabalan A, Yousuf MS, et al. S. aureus drives itch and scratch-induced skin damage through a V8 protease-PAR1 axis. Cell. 2023 Nov 22;186(24):5375-5393.e25. doi:10.1016/J.CELL.2023.10.019 PubMed PMID: 37995657.
59. Schlievert PM, Case LC, Strandberg KL, Abrams BB, Leung DYM. Superantigen profile of Staphylococcus aureus isolates from patients with steroid-resistant atopic dermatitis. Clin Infect Dis. 2008 May 15;46(10):1562–7. doi:10.1086/586746 PubMed PMID: 18419342.
60. Lipska P, Łukańko K, Sobczak J, Lazarchuk I, Duda-Madej A. From Dysbiosis to Inflammation: Gut Microbiota and Oxidative Stress in Atopic Dermatitis. Antioxidants 2026, Vol 15, Page 299. 2026 Feb 27;15(3):299. doi:10.3390/ANTIOX15030299
61. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği. Atopik Dermatit Tanı ve Tedavi Ulusal Rehberi [Internet]. Ankara: Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği; 2025 [cited 2026 Jun 1]. Available from: **https://www.aid.org.tr/wp-content/uploads/2026/01/atopik-rehber-2025-4.pdf**
62. Hanifin JM. Progress in Understanding Atopic Dermatitis. J Invest Dermatol. 2018 Dec 1;138(12):e93–5. doi:10.1016/J.JID.2018.10.004 PubMed PMID: 30466540.
63. Kamata Y, Tominaga M, Takamori K. Mechanisms of Itch in Atopic Dermatitis. Juntendo medical journal. 2025;71(1):43–50. doi:10.14789/EJMJ.JMJ24-0036-R PubMed PMID: 40109398.
64. Legat FJ. Itch in Atopic Dermatitis – What Is New? Front Med (Lausanne). 2021 May 7;8:644760. doi:10.3389/FMED.2021.644760 PubMed PMID: 34026782.

65. Leung DYM. Pathogenesis of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 1999;104(3 Pt 2). doi:10.1016/S0091-6749(99)70051-5 PubMed PMID: 10482860.
66. M F, S Y, K J, T T, M A, T T, et al. Prevalence of dermatological disorders in Japan: a nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study. J Dermatol. 2011;38(4):321–34. doi:10.1111/J.1346-8138.2011.01209.X PubMed PMID: 21426384.
67. Stefanovic N, Irvine AD, Flohr C. The Role of the Environment and Exposome in Atopic Dermatitis. Curr Treat Options Allergy. 2021 Sep 1;8(3):222–41. doi:10.1007/S40521-021-00289-9 PubMed PMID: 34055570.
68. Malgesini A, Marsiglia MD, Borghi E, Marzano A V., Nazzaro G. The Emerging Role of Gut Microbiota in Inflammatory Skin Diseases: A Systematic Review. Exp Dermatol. 2026 Mar 1;35(3). doi:10.1111/EXD.70234 PubMed PMID: 41795861.
69. Lee E, Yang SI, Suh DI, Kim H Bin, Lee SY, Kwon SO, et al. Environmental factors shaping atopic dermatitis: Lessons from longitudinal cohort studies. Pediatr Allergy Immunol. 2025 Jun 1;36(6). doi:10.1111/PAI.70130 PubMed PMID: 40530746.
70. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. The Lancet. 2016 Mar 12;387(10023):1109–22. doi:10.1016/S0140-6736(15)00149-X/ATTACHMENT/51202E36-E70B-402A-9D35-23A0EFB07491/MMC1.PDF PubMed PMID: 26377142.
71. Raimondo A, Lembo S. Atopic Dermatitis: Epidemiology and Clinical Phenotypes. Dermatol Pract Concept. 2021 Oct 1;11(4):e2021146. doi:10.5826/DPC.1104A146 PubMed PMID: 35024238.
72. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. J Allergy Clin Immunol. 2019 Jan 1;143(1):1–11. doi:10.1016/J.JACI.2018.10.032 PubMed PMID: 30612663.
73. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? J Allergy Clin Immunol. 2017 Apr 1;139(4S):S58–64. doi:10.1016/J.JACI.2017.01.008 PubMed PMID: 28390478.
74. Ahn C, Huang W. Clinical Presentation of Atopic Dermatitis. Advances in experimental medicine and biology. 2017. p. 39–46. doi:10.1007/978-3-319-64804-0_4 PubMed PMID: 29063429.
75. Williamson S, Merritt J, De Benedetto A. Atopic dermatitis in the elderly: a review of clinical and pathophysiological hallmarks. Br J Dermatol. 2020 Jan 1;182(1):47–54. doi:10.1111/BJD.17896 PubMed PMID: 30895603.
76. Chu DK, Schneider L, Asiniwasis RN, Boguniewicz M, De Benedetto A, Ellison K, et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE– and Institute of Medicine–based recommendations. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2024 Mar 1;132(3):274–312. doi:10.1016/J.ANAI.2023.11.009/ATTACHMENT/914D013E-8298-4D6F-8836-28948C3FFDBD/MMC1.PDF PubMed PMID: 38108679.

77. Belgrave DCM, Granell R, Simpson A, Guiver J, Bishop C, Buchan I, et al. Developmental Profiles of Eczema, Wheeze, and Rhinitis: Two Population-Based Birth Cohort Studies. PLoS Med. 2014;11(10):e1001748. doi:10.1371/JOURNAL.PMED.1001748 PubMed PMID: 25335105.
78. Manam S, Tsakok T, Till S, Flohr C. The association between atopic dermatitis and food allergy in adults. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2014;14(5):423–9. doi:10.1097/ACI.0000000000000095 PubMed PMID: 25153338.
79. Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: A US population-based study. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2013 Nov 1;132(5):1132–8. doi:10.1016/j.jaci.2013.08.031 PubMed PMID: 24094544.
80. Jeskey J, Kurien C, Blunk H, Sehmi K, Areti S, Nguyen D, et al. Atopic Dermatitis: A Review of Diagnosis and Treatment. The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics : JPPT. 2024;29(6):587. doi:10.5863/1551-6776-29.6.587 PubMed PMID: 39659858.
81. Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, Bercovitch L, Cohen DE, Darr JM, et al. American Academy of Dermatology Guidelines: Awareness of comorbidities associated with atopic dermatitis in adults. J Am Acad Dermatol. 2022 Jun 1;86(6):1335-1336.e18. doi:10.1016/J.JAAD.2022.01.009 PubMed PMID: 35085682.
82. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2013 Feb;131(2):428–33. doi:10.1016/J.JACI.2012.10.041 PubMed PMID: 23245818.
83. Yu SH, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and depression in US Adults. Journal of Investigative Dermatology. 2015 Dec 1;135(12):3183–6. doi:10.1038/jid.2015.337 PubMed PMID: 26316069.
84. Langan SM, Abuabara K, Henrickson SE, Hoffstad O, Margolis DJ. Increased Risk of Cutaneous and Systemic Infections in Atopic Dermatitis-A Cohort Study. J Invest Dermatol. 2017 Jun 1;137(6):1375–7. doi:10.1016/J.JID.2017.01.030 PubMed PMID: 28202403.
85. Oliveira C, Torres T. More than skin deep: the systemic nature of atopic dermatitis. European Journal of Dermatology. 2019 May 1;29(3):250–8. doi:10.1684/EJD.2019.3557/METRICS PubMed PMID: 31122909.
86. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic Features of Atopic Dermatitis. Acta Derm Venereol. 1980 Nov 11;60:44–7. doi:10.2340/00015555924447
87. WILLIAMS HC, JBURNEY PG, HAY RJ, ARCHER CB, SHIPLEY MJ, AHUNTER JJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. Br J Dermatol. 1994;131(3):383–96. doi:10.1111/J.1365-2133.1994.TB08530.X PubMed PMID: 7918015.
88. Eichenfield LF. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. Allergy. 2004 Aug;59 Suppl 78(78):86–92. doi:10.1111/J.1398-9995.2004.00569.X PubMed PMID: 15245365.

89. Silvestre Salvador JF, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. J Investig Allergol Clin Immunol. 2017;27(2):78–88. doi:10.18176/JIACI.0138 PubMed PMID: 28071589.
90. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020 Dec 1;34(12):2717–44. doi:10.1111/JDV.16892 PubMed PMID: 33205485.
91. Wollenberg A, Werfel T, Ring J, Ott H, Gieler U, Weidinger S. Atopic Dermatitis in Children and Adults: Diagnosis and Treatment. Dtsch Arztebl Int. 2023 Mar 31;120(13):224. doi:10.3238/ARZTEBL.M2023.0011 PubMed PMID: 36747484.
92. Gooderham MJ, Bissonnette R, Grewal P, Lansang P, Papp KA, Hong CH. Approach to the Assessment and Management of Adult Patients With Atopic Dermatitis: A Consensus Document. Section II: Tools for Assessing the Severity of Atopic Dermatitis. J Cutan Med Surg. 2018;22(1_suppl):10S-16S. doi:10.1177/1203475418803628 PubMed PMID: 30439297.
93. Laird M, Lo Sicco K. Defining and Measuring the Scope of Atopic Dermatitis. Advances in experimental medicine and biology. 2017. p. 93–104. doi:10.1007/978-3-319-64804-0_9 PubMed PMID: 29063434.
94. 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;6(4). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0017520 PubMed PMID: 21533286.
95. Schmitt J, Langan S, Deckert S, Svensson A, Von Kobyletzki L, Thomas K, et al. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation. J Allergy Clin Immunol. 2013;132(6):1337–47. doi:10.1016/J.JACI.2013.07.008 PubMed PMID: 24035157.
96. Stalder JF, Taïeb A, Atherton DJ, Bieber P, Bonifazi E, Broberg A, et al. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology. 1993;186(1):23–31. doi:10.1159/000247298 PubMed PMID: 8435513.
97. Wang SS, Li Z, Gu CY, Yin H Bin, Wu YM, Yao X, et al. Development and Validation of Diagnostic Criteria for Elderly Atopic Dermatitis. Int J Dermatol Venereol. 2024 Mar 1;7(1):1–5. doi:10.1097/JD9.0000000000000349
98. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. Exp Dermatol. 2001;10(1):11–8. doi:10.1034/J.1600-0625.2001.100102.X PubMed PMID: 11168575.
99. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. Arch Dermatol. 2004 Dec;140(12):1513–9. doi:10.1001/ARCHDERM.140.12.1513 PubMed PMID: 15611432.
100. Balcı DD, Sangün Ö, İnandı T. Cross validation of the Turkish version of Children's Dermatology Life Quality Index. J Turk Acad Dermatol. 2007;1(4):71402a.

101. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. Br J Dermatol. 2001;144(1):104–10. doi:10.1046/J.1365-2133.2001.03960.X PubMed PMID: 11167690.
102. Wollenberg A, Werfel T, Ring J, Ott H, Gieler U, Weidinger S. Atopic Dermatitis in Children and Adults—Diagnosis and Treatment. Dtsch Arztebl Int. 2023 Mar 31;120(13):224–34. doi:10.3238/ARZTEBL.M2023.0011 PubMed PMID: 36747484.
103. Su Ö, Onsun N, Artüz F, Aydın F, Bülbül Başkan E, Karaduman A, et al. Atopik dermatit tanı ve tedavi uzlaşma raporu. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol. 2018;52(Suppl 1):6-23. doi:10.4274/turkderm.87143.
104. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema – part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2022 Nov 1;36(11):1904–26. doi:10.1111/JDV.18429 PubMed PMID: 36056736.
105. Caffarelli C, Giannetti A, Giannì G, Ricci G. Anti-inflammatory and biologic drugs for atopic dermatitis: a therapeutic approach in children and adolescents. Front Med (Lausanne). 2023 Aug 16;10:1214963. doi:10.3389/FMED.2023.1214963/XML
106. Mirali S, Drucker AM. New Topical and Systemic Treatments for Atopic Dermatitis. Clin Exp Allergy. 2025 Nov 1;55(11):1057–69. doi:10.1111/CEA.70136 PubMed PMID: 40836559.
107. Drucker AM. Treatment of Atopic Dermatitis. JAMA. 2025;334(12). doi:10.1001/JAMA.2025.11589 PubMed PMID: 40833742.
108. González-López G, Ceballos-Rodríguez RM, González-López JJ, Feito Rodríguez M, Herranz-Pinto P. Efficacy and safety of wet wrap therapy for patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2017 Sep 1;177(3):688–95. doi:10.1111/BJD.15165 PubMed PMID: 27861727.
109. Nicol NH, Boguniewicz M. Wet Wrap Therapy in Moderate to Severe Atopic Dermatitis. Immunol Allergy Clin North Am. 2017 Feb 1;37(1):123–39. doi:10.1016/J.IAC.2016.08.003 PubMed PMID: 27886902.
110. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2014;71(2):327–49. doi:10.1016/J.JAAD.2014.03.030 PubMed PMID: 24813298.
111. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Barbarot S, Bieber T, et al. European Guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: Living update. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2025 Sep 1;39(9):1537–66. doi:10.1111/JDV.20639 PubMed PMID: 40317496.
112. Megna M, Napolitano M, Patruno C, Villani A, Balato A, Monfrecola G, et al. Systemic Treatment of Adult Atopic Dermatitis: A Review. Dermatol Ther (Heidelb). 2017 Mar 1;7(1). doi:10.1007/S13555-016-0170-1 PubMed PMID: 28025775.
113. Berth-Jones J, Exton LS, Ladoyanni E, Mohd Mustapa MF, Tebbs VM, Yesudian PD, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin

in dermatology 2018. Br J Dermatol. 2019 Jun 1;180(6):1312–38. doi:10.1111/BJD.17587 PubMed PMID: 30653672.

114. Cronstein BN, Aune TM. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2020 Mar 1;16(3):145–54. doi:10.1038/S41584-020-0373-9 PubMed PMID: 32066940.
115. Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, Bercovitch L, Cohen DE, Darr JM, et al. Executive summary: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with phototherapy and systemic therapies. J Am Acad Dermatol. 2024 Feb 1;90(2):342–5. doi:10.1016/j.jaad.2023.08.103 PubMed PMID: 37943240.
116. Ackerson B, Thorpe R, W Nicholas M. Prescription Treatment Options. Advances in experimental medicine and biology. 2017. p. 105–20. doi:10.1007/978-3-319-64804-0_10 PubMed PMID: 29063435.
117. 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. J Allergy Clin Immunol. 2014 Feb;133(2):429–38. doi:10.1016/J.JACI.2013.07.049 PubMed PMID: 24269258.
118. Meledathu S, Naidu MP, Brunner PM. Update on atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2025 Apr 1;155(4):1124–32. doi:10.1016/J.JACI.2025.01.013 PubMed PMID: 39855361.
119. Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology. Front Immunol. 2019 Dec 3;10. doi:10.3389/FIMMU.2019.02847 PubMed PMID: 31849996.
120. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. J Am Acad Dermatol. 2017 Apr 1;76(4):736–44. doi:10.1016/J.JAAD.2016.12.005 PubMed PMID: 28139263.
121. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1101–12. doi:10.1056/NEJMOA2019380 PubMed PMID: 33761207.
122. Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. New treatments for atopic dermatitis targeting beyond IL-4/IL-13 cytokines. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020 Jan 1;124(1):28–35. doi:10.1016/J.ANAI.2019.10.005 PubMed PMID: 31622669.
123. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. Nat Med. 2019 Dec 1;25(12):1822–32. doi:10.1038/S41591-019-0675-0 PubMed PMID: 31806905.
124. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. Nature. 2008 Jul 24;454(7203):428–35. doi:10.1038/NATURE07201 PubMed PMID: 18650913.
125. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res. 2014 Dec 1;20(23):6212–22. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-0442 PubMed PMID: 25271081.
126. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med. 1999 Feb 11;340(6):448–54. doi:10.1056/NEJM199902113400607 PubMed PMID: 9971870.

127. Zhou X, Du Y, Huang Z, Xu J, Qiu T, Wang J, et al. Prognostic value of PLR in various cancers: a meta-analysis. PLoS One. 2014 Jun 26;9(6). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0101119 PubMed PMID: 24968121.
128. Záhorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratislava Medical Journal. 2001;102(1):5-14. PMID: 11723675.
129. Minici R, Siciliano MA, Ammendola M, Santoro RC, Barbieri V, Ranieri G, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) and Lymphocyte-to-C Reactive Protein Ratio (LCR) in Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) undergoing Chemoembolizations (TACE) of the Liver: The Unexplored Corner Linking Tumor Microenvironment, Biomarkers and Interventional Radiology. Cancers (Basel). 2022 Jan 1;15(1):257. doi:10.3390/CANCERS15010257 PubMed PMID: 36612251.
130. Inokuchi-Sakata S, Ishiuji Y, Katsuta M, Kharma B, Yasuda KI, Tominaga M, et al. Role of Eosinophil Relative Count and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in the Assessment of Severity of Atopic Dermatitis. Acta Derm Venereol. 2021;101(7). doi:10.2340/00015555-3838 PubMed PMID: 34043019.
131. Zinellu A, Collu C, Nasser M, Paliogiannis P, Mellino S, Zinellu E, et al. The Aggregate Index of Systemic Inflammation (AISI): A Novel Prognostic Biomarker in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. J Clin Med. 2021 Sep 1;10(18). doi:10.3390/JCM10184134 PubMed PMID: 34575245.
132. Ünal M, Küçük A, Ünal GÜ, Balevi Ş, Tol H, Aykol C, et al. Psoriasiste ortalama trombosit hacmi, nötrofil/lenfosit orani ve trombosit/lenfosit orani. Turkderm Deri Hastaliklari ve Frengi Arsivi. 2015;49(2):112–6. doi:10.4274/TURKDERM.57984
133. Guttman-Yassky E, Krueger JG, Lebwohl MG. Systemic immune mechanisms in atopic dermatitis and psoriasis with implications for treatment. Exp Dermatol. 2018 Apr 1;27(4):409–17. doi:10.1111/EXD.13336 PubMed PMID: 28266782.
134. Thijs J, Krastev T, Weidinger S, Buckens CF, De Bruin-Weller M, Bruijnzeel-Koomen C, et al. Biomarkers for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2015 Oct 1;15(5):453–60. doi:10.1097/ACI.0000000000000198 PubMed PMID: 26226355.
135. Alkaya H, Altaş U, Çevik S, Altaş ZM, Özkars MY. Evaluation of hemogram parameters in patients with atopic dermatitis. J Controv Obstetr Gynecol Ped. 2025;3(2):27-31. doi:10.51271/JCOGP-0044.
136. Berker M, Frank LJ, Geßner AL, Grassl N, Holtermann AV, Höppner S, et al. Allergies - A T cells perspective in the era beyond the TH1/TH2 paradigm. Clin Immunol. 2017 Jan 1;174:73–83. doi:10.1016/J.CLIM.2016.11.001 PubMed PMID: 27847316.
137. Jiang Y, Ma W. Assessment of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Atopic Dermatitis Patients. Med Sci Monit. 2017 Mar 17;23:1340–6. doi:10.12659/MSM.900212 PubMed PMID: 28306706.

138. Hon KL, Wang SS, Pong NHH, Leung TF. Circulating immunoglobulins, leucocytes and complements in childhood-onset atopic eczema. Indian J Pediatr. 2013 Feb;80(2):128–31. doi:10.1007/S12098-012-0810-0 PubMed PMID: 22706909.
139. Zeng-Yun-Ou Z, Zhong-Yu J, Wei L. Bidirectional associations between eosinophils, basophils, and lymphocytes with atopic dermatitis: A multivariable Mendelian randomization study. Front Immunol. 2022 Dec 9;13:1001911. doi:10.3389/FIMMU.2022.1001911/TEXT PubMed PMID: 36569933.
140. Chen X, Yang X, Zhang M, Zhao Y, Guo S. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as systemic inflammatory biomarkers for atopic dermatitis in US adults: a cross-sectional NHANES study revealing subgroup heterogeneity. Front Immunol. 2025;16. doi:10.3389/FIMMU.2025.1585451 PubMed PMID: 40607418.
141. Weissmann S, Babyev AS, Gordon M, Golan-Tripto I, Horev A. Hematological Markers in Children and Adults with Atopic Dermatitis: A Retrospective Cohort Study. Dermatology (10188665). 2024 Jul 1;240(4):597. doi:10.1159/000539365 PubMed PMID: 38797158.
142. Renert-Yuval Y, Thyssen JP, Bissonnette R, Bieber T, Kabashima K, Hijnen DJ, et al. Biomarkers in atopic dermatitis-a review on behalf of the International Eczema Council. J Allergy Clin Immunol. 2021 Apr 1;147(4):1174-1190.e1. doi:10.1016/J.JACI.2021.01.013 PubMed PMID: 33516871.
143. Hu Y, Liu S, Liu P, Mu Z, Zhang J. Clinical relevance of eosinophils, basophils, serum total IgE level, allergen-specific IgE, and clinical features in atopic dermatitis. J Clin Lab Anal. 2020 Jun 1;34(6):e23214. doi:10.1002/JCLA.23214 PubMed PMID: 32068307.
144. UEHARA M, IZUKURA R, SAWAI T. Blood eosinophilia in atopic dermatitis. Clin Exp Dermatol. 1990;15(4):264–6. doi:10.1111/J.1365-2230.1990.TB02086.X PubMed PMID: 2208775.
145. Yazıcı S, Kurt FD, Güvendik Y, İzola A. Diagnosis and differential diagnosis values of indirect markers of inflammation in atopic children. Allergol Immunopathol (Madr). 2026;54(2):1–9. doi:10.15586/AEI.V54I2.1522 PubMed PMID: 41814598.
146. Çiçek F, Çiçek1 F, Köle2 T, Kandemir3 İ. The diagnostic weight of hemogram parameters in diagnosis, severity, and disease duration of childhood atopic dermatitis: a thorough evidence-focused study. Journal of Health Sciences and Medicine. 2023 Oct 29;6(6):1313–21. doi:10.32322/JHSM.1364897
147. Dogru M, Citli R. The neutrophil-lymphocyte ratio in children with atopic dermatitis: a case-control study. Clin Ter. 2017;168(4):e262–5. doi:10.7417/T.2017.2017 PubMed PMID: 28703842.
148. Djuanda S, Lembar S, Hidajat IJ, Djuanda D. Peranan Rasio Neutrofil terhadap Limfosit, Rasio Monosit terhadap Limfosit, dan Jumlah Relatif Eosinofil pada Pasien Dermatitis Atopik. Journal Of The Indonesian Medical Association. 2021 Jan 23;70(12):265–72. doi:10.47830/JINMA-VOL.70.12-2020-305
149. Qu Q, Sun Q. Epidemiological characteristics of inhaled allergens influenced by plum rains and diagnostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in atopic dermatitis patients. Medicine. 2025 Oct 10;104(41):e44866. doi:10.1097/MD.0000000000044866 PubMed PMID: 41088642.

150. Scherlinger M, Richez C, Tsokos GC, Boilard E, Blanco P. The role of platelets in immune-mediated inflammatory diseases. Nat Rev Immunol. 2023 Aug 1;23(8):495–510. doi:10.1038/S41577-023-00834-4 PubMed PMID: 36707719.
151. Lewandowska JA, Owczarczyk–Saczonek A. The Role of Inflammatory Biomarkers in Disease Severity and Treatment Response across Psoriasis, Atopic Dermatitis, and Hidradenitis Suppurativa—A Narrative Review. Dermatology and Therapy 2026. 2026 May 19;1–45. doi:10.1007/S13555-026-01733-X
152. Ding Q, Lin L, Li X, Xie X, Lu T. Association between systemic immune-inflammation index and atopic dermatitis: a cross-sectional study of NHANES 2001–2006. Front Med (Lausanne). 2024 Aug 29;11:1461596. doi:10.3389/FMED.2024.1461596/TEXT
153. Han J, Du G, Guo S, Hao J, Wang Y, Li R, et al. Association Between Atopic Dermatitis and Systemic Immune-Inflammation Index: Evidence From NHANES 1999-2006. Mediators Inflamm. 2026;2026(1). doi:10.1155/MI/5512492 PubMed PMID: 41583119.
154. Zinellu A, Sucato F, Piras V, Addis GM, Biondi G, Montesu MA, et al. Blood Cells Count Derived Inflammation Indexes as Predictors of Early Treatment Response to Dupilumab in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. J Clin Med. 2023 Mar 1;12(6). doi:10.3390/JCM12062104 PubMed PMID: 36983107.
155. Guttman-Yassky E, Vekaria AS, Brunner PM, Aleisa AI, Bonomo L, Lebwohl MG, et al. Moderate-to-severe atopic dermatitis patients show increases in serum C-reactive protein levels, correlating with skin disease activity. F1000Res. 2017;6. doi:10.12688/F1000RESEARCH.12422.2/DOI PubMed PMID: 29188018.
156. Kant A, Terzioğlu K. Association of severity of allergic rhinitis with neutrophil-to-lymphocyte, eosinophil-to-neutrophil, and eosinophil-to-lymphocyte ratios in adults. Allergol Immunopathol (Madr). 2021;49(5):94–9. doi:10.15586/AEI.V49I5.204 PubMed PMID: 34476928.
157. Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Hernández-Colín DD, Larenas-Linnemann D, Mariscal-Castro J, Flores-Razo MM, et al. Beyond eosinophilia: inflammatory patterns in patients with asthma. J Asthma. 2022;59(2):255–63. doi:10.1080/02770903.2020.1852413 PubMed PMID: 33203290.
158. Kim DH, Li K, Seo SJ, Jo SJ, Yim HW, Kim CM, et al. Quality of Life and Disease Severity Are Correlated in Patients with Atopic Dermatitis. J Korean Med Sci. 2012;27(11):1327. doi:10.3346/JKMS.2012.27.11.1327 PubMed PMID: 23166413.
159. Untaaveesup S, Amnartpanich T, Jirattikanwong N, Boonsom A, Treemethawee T, Srichana P, et al. Cardiovascular and metabolic outcomes associated with moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. World Allergy Organ J. 2025 Mar 1;18(3):101035. doi:10.1016/J.WAOJOU.2025.101035 PubMed PMID: 40104179.