

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**ATOPIK DERMATİT HASTALARINDA İNSÜLİN DİRENCİNİN  
HASTALIK ŞİDDETİ VE SÜRESİYLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer Mert

DANIŞMAN

Prof. Dr. Özlem SU KÜÇÜK

EKİM 2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**ATOPIK DERMATİT HASTALARINDA İNSÜLİN DİRENCİNİN  
HASTALIK ŞİDDETİ VE SÜRESİYLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer Mert

DANIŞMAN

Prof. Dr. Özlem SU KÜÇÜK

EKİM 2023

## TEZ ONAY FORMU

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tıpta uzmanlık öğrencisi Ömer MERT, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Atopik dermatit hastalarında insülin direncinin hastalık süresi ve şiddetiyle ilişkisi” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özlem SU KÜÇÜK

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri:

Prof. Dr. Özlem Su Küçük

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Fatma Pelin Özgen

T.C. Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Dr. Öğretim Üyesi Güllü Gencebay

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Savunma Tarihi: 24 /10 /2023

## BEYAN

“Atopik dermatit hastalarında insülin direncinin hastalık süresi ve şiddetiyle ilişkisi” başlıklı tez çalışmamı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Özlem SU KÜÇÜK’ün gözetiminde tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynak listesinde eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Ömer MERT

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, tezimin planlanması ve yazılması sürecinin her aşamasında yanımda olan, saygıdeğer hocam, anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Özlem SU KÜÇÜK'e; bilgi ve tecrübelerinden uzmanlık eğitimim boyunca faydalandığım, hep yanımda olan, yanında yetişmekten gurur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Nahide ONSUN'a; uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Fatma Pelin ÖZGEN, Doç. Dr. Nazan YILMAZ, Doç. Dr. Anıl Günel BAHALI ve uzmanlarım Uzm. Dr. Didem DİZMAN, Uzm. Dr. Nazan TAŐLIDERE, Uzm. Dr. Öğretim Üyesi Güllü GENÇEBAY'a; uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, bütün klinik personeli arkadaşlarıma; bugünlere gelmemde emeği en büyük olan babam Alican MERT ile annem Emine MERT'e, kardeşlerim Netice ve Tanju MERT'e teşekkür ederim.

Dr. Ömer MERT

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY.....	x
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. ATOPİK DERMATİT.....	2
2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.1.2. ETYOPATOGENEZ.....	2
2.1.3. KLİNİK ÖZELLİKLER.....	7
2.1.4. HASTALIK ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİ.....	8
2.1.5. TANI VE AYIRICI TANI.....	11
2.1.6. TEDAVİ.....	17
2.2. İNSÜLİN DİRENCİ.....	23
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>25</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>27</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>34</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>37</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>38</b>
<b>EK.....</b>	<b>45</b>

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

AD: Atopik dermatit

HOMA-IR: Homeostatic Model Assesment of Insulin Resistance

SCORAD: Severity scoring of Atopic Dermatitis

EASI: Eczema Area and Severity index

HbA1c: Hemoglobin A1 c

HDL: High density lipoprotein

BMI: Body mass index

Th: T-helper

IL: İnterlökin

CCL: CC chemokine ligand

TARC: Thymus and activation regulated chemokine

TSLP: Thymic stromal lymphopietin

TRPA1: Transient receptor potential cation channel subfamily A member 1

UV: Ultraviyole

## TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Hanifin ve Rajka kriterleri.....	12
Tablo 2: İngiliz Çalışma Grubu kriterleri.....	13
Tablo 3: Atopik dermatitin diğer dermatitlerle ayırıcı tanısı.....	14
Tablo 4: Atopik dermatitin enfeksiyöz ve konjenital immün yetmezliklerle ayırıcı tanısı.....	15
Tablo 5: Atopik dermatitin keratinizasyon bozuklukları, nutrisyonel eksiklikler ve neoplastik hastalıklarla ayırıcı tanısı.....	16
Tablo 6: Atopik dermatit tedavisinde nemlendiricilerin yeri.....	17
Tablo 7: Potenslerine göre topikal kortikosteroidler.....	18
Tablo 8: Hastaların hastalık şiddetine göre ortalama HOMA-IR değerleri.....	28
Tablo 9 : Hastaların HOMA-IR değerlerine göre ortalama hastalık şiddeti verileri....	29
Tablo 10 : Hastaların HOMA-IR değerlerine göre ortalama BMI değerleri.....	30
Tablo 11: Hastaların BMI değerlerine göre ortalama HOMA-IR değerleri.....	30
Tablo 12: Hastaların BMI değerine göre ortalama hastalık şiddetleri.....	31
Tablo 13: Hastaların hastalık şiddetine göre ortalama BMI değerleri.....	31
Tablo 14 :Tüm hastaların verileri.....	33

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1, Atopik dermatitte epidermiste sitokinlerin etkileri.....	6
Şekil 2: SCORAD klinik bulguları ve şiddetleri.....	9
Şekil 3: EASI klinik bulguları ve hesaplanması.....	10



## ATOPIK DERMATİT HASTALARINDA İNSÜLİN DİRENCİNİN HASTALIK ŞİDDETİ VE SÜRESİYLE İLİŞKİSİ

### ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Atopik dermatit; kaşıntı, egzama, uyku bozukluğuyla karakterize ve enfeksiyöz, alerjik, psikiyatrik komorbiditelerin görüldüğü, kronik olarak ataklar halinde tekrarlayan, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Bu çalışmada atopik dermatit hastalarında insülin direncinin hastalık şiddeti ve süresiyle ilişkisi araştırılmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya 1 Eylül 2022 ve 1 Ekim 2023 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi hastanesi, dermatoloji polikliniğine başvuran, yaşları 5-61 arasında olan 32 atopik dermatit hastası dahil edildi. Hastaların anamnez notları, fizik muayene bilgileri, kilo ve boy değerleri, vücut kütle indeksi (body mass index-BMI), SCORAD (Severity scoring of Atopic Dermatitis) ve EASI (Eczema Area and Severity index) değerleri ve laboratuvar değerleri, HOMA-IR(Homeostatic Model Assesment of Insulin Resistance), HbA1C, serum trigliserid, HDL, total IgE değerleri kaydedildi. Hastalar SCORAD değeri 25'in altında olanlar hafif, 25-50 arası orta, 50 üzeri şiddetli atopik dermatit olarak sınıflandırıldı. HOMA-IR değeri 2,5 üzeri değerler insülin direnci için eşik değer olarak kullanıldı.

**Bulgular:** Yetişkin ve çocuklarda, orta ve şiddetli atopik dermatit hastalarında ortalama HOMA-IR 2,16 iken hafif atopik dermatit hastalarında ortalama HOMA-IR 1,62 saptandı. Çocuklarda HOMA-IR değeri yüksek hastalarda ortalama SCORAD 44,78 iken HOMA-IR 2,5'in altında olanlarda ortalama SCORAD 41,2 bulundu. İnsülin direnci olan yetişkinlerde ise hastalık şiddetinde anlamlı fark görülmedi. HOMA-IR değeri yüksek hastaların ortalama hastalık süresi 120 ay iken HOMA-IR düşük hastaların ortalama hastalık süresi 135 aydı; tüm hastaların ortalama hastalık süresi 132 aydı. Hastalık şiddetine göre hastalık süreleri arasında anlamlı fark görülmedi. Hastalarımızın %25'inin (n=8) klinik depresyon tanısı ve tedavisi aldığı saptandı.

**Sonuç:** Orta ve şiddetli atopik dermatit hastaları ile hafif AD hastaları arasında insülin direncinde istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Fakat ilk grupta ikinci gruba göre daha yüksek ortalama HOMA-IR değeri ve ortalama BMI tespit ettik. Bu durum orta ve şiddetli AD hastalarının obeziteye ve insülin direncine daha yatkın olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca istatistiksel anlamlı farkla olmasa da, HOMA-IR değeri yüksek çocuklarda ortalama SCORAD değerini daha yüksek bulduk. İnsülin direnci çocuklarda hastalık şiddetini arttırıyor olabilir. Hastalık süresinin uzun olmasının hastalık şiddetini veya insülin direncini arttırmadığı sonucuna varıldı. Sağlıklı topluma göre atopik dermatit hastalarında klinik depresyon tanısı ve tedavisinin daha sık görüldüğü saptandı. Sistemik tedavi alan hastalarda insülin direnci, sadece topikal tedavi alanlardan istatistiksel anlamlı olarak düşük saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Atopik dermatit, insülin direnci.

## THE RELATIONSHIP BETWEEN INSULIN RESISTANCE AND DISEASE SEVERITY AND DURATION IN ATOPIC DERMATITIS PATIENTS

### SUMMARY

**Introduction:** Atopic dermatitis is a chronic recurrent inflammatory skin disease characterized by itching, eczema, sleep disturbance and associated with infectious, allergic and psychiatric comorbidities. Aim of this study is to investigate the relationship between insulin resistance and disease severity and duration in atopic dermatitis patients.

**Materials and Methods:** 32 atopic dermatitis patients, aged between 5-61, who applied to the dermatology outpatient clinic of hospital of Bezmialem Vakif University between 1.9.2022 and 1.10.2023, were included in the study. The patients' anamnesis notes, height and weight physical examination information, body mass index (BMI), SCORAD (Severity scoring of atopic dermatitis) and EASI (Eczema area and severity index) values, laboratory values, HOMA-IR (Homeostatic model assessment of insulin resistance), HbA1C, serum triglycerides, HDL, total IgE values were recorded. Patients with a SCORAD value below 25 were classified as mild, between 25-50 as moderate, and above 50 as severe atopic dermatitis. HOMA-IR values above 2,5 were considered insulin resistance.

**Results:** The average HOMA-IR was 2,16 in moderate and severe atopic dermatitis patients, while the average HOMA-IR was 1,62 in mild atopic dermatitis patients. The average SCORAD was 44,78 in children patient with high HOMA-IR values, while the average SCORAD was 41,2 in those with HOMA-IR below 2,5. While the average disease duration of patients with high HOMA-IR values was 120 months, the average disease duration of patients with low HOMA-IR values was 135 months. The average disease duration of all patients was 132 months. There was no significant difference between disease durations of different disease severities. It was determined that %25 (n=8) of our patients have been diagnosed with clinical depression and had medical treatment.

**Conclusion:** There was no statistically significant difference in insulin resistance between moderate-severe atopic dermatitis patients and mild AD patients. However, we found higher mean HOMA-IR and BMI values in the first group than in the second group. This suggests that patients with moderate and severe atopic dermatitis may be more prone to insulin resistance and obesity. Although not with a statistically significant difference, we also found that the mean SCORAD value was higher in children with higher HOMA-IR values. Insulin resistance may increase the severity of disease in pediatric atopic dermatitis patients. Prolonged disease duration did not increase the severity of atopic dermatitis or insulin resistance. It was determined that the diagnosis and treatment of clinical depression was more common in atopic dermatitis patients than in the healthy population. Insulin resistance in patients receiving systemic treatment was significantly lower than those receiving only topical treatment.

**Keywords:** Atopic dermatitis, insulin resistance

## GİRİŞ VE AMAÇ

Atopik dermatit (eş anlamlıları atopik egzema, egzema, nörodermatit); inflamutar, şiddetli kaşıntılı, kronik olarak ataklar halinde tekrarlayan, sıklıkla atopik diğer hastalıkların (AD, gıda allerjileri, bronşiyal astım veya alerjik rinokonjonktivit) bulunduğu ailelerde görülen bir deri hastalığıdır.[1] Tüm dünya genelinde %2,7 prevalansa sahiptir.[2] Yetişkinlerde %2-10 ve çocuklarda %20'ye varan prevalansıyla en sık görülen deri hastalıklarından biridir.[1] AD genel olarak deri hastalığı olarak değerlendirilse de çalışmalar diğer organların da etkilendiğini göstermektedir. Uyku bozukluğu, enfeksiyöz, alerjik ve psikiyatrik komorbiditeler eşlik edebilir.[3] Çalışmalar atopik dermatitin depresyon ve anksiyete için risk faktörü olduğunu göstermiştir.[4] AD hastaya sosyoekonomik bir külfet olmanın yanında hastayla birlikte hastanın ailesinin hayat kalitesini de düşürmektedir.[5]

Obezite vücut kütle indeksinin (BMI) 30'un üzerinde olması olarak tanımlanırken; 25-30 arası BMI kilolu olarak tanımlanmaktadır.[5] Atopik dermatiti olan çocuklarda obezite prevalansının; atopik dermatiti olmayan çocuklardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir.[6] Yetişkinlerde de atopik dermatit obezite ile ilişkilidir.[7] Vücut kütle indeksi, şiddetli AD hastalarında, hafif AD hastalarından yüksek bulunmuştur.[8]

Metabolik sendrom; obezite ile birlikte; yüksek kan basıncı, yüksek trigliserid değeri, düşük HDL kolesterol değeri ve bozulmuş açlık glikozu değeri komponentlerinin en az ikisinin bulunmasıyla tanımlanır.[9] Hiperinsülinemi ve insülin direnci metabolik sendromun gelişmesine katkı sağlamaktadır.[10] İnsülin direncinin hesaplanmasında kanda açlık glikoz değeri ve insülin değeri kullanılarak elde edilen HOMA-IR değeri kullanılmaktadır.[11]

Bu çalışmanın hedefi atopik dermatit hastalarının hastalık şiddetinin ve süresinin insülin direnciyle ilişkisinin araştırılmasıdır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Atopik Dermatit**

Atopik dermatit (eş anlamlıları atopik egzema, egzema, nörodermatit); inflamutar, şiddetli kaşıntılı, kronik olarak ataklar halinde tekrarlayan, sıklıkla atopik diğer hastalıkların (AD, gıda allerjileri, bronşiyal astım veya alerjik rinokonjonktivit) bulunduğu ailelerde görülen bir deri hastalığıdır.[1]

#### **2.1.1. Epidemiyoloji**

Atopik dermatit tüm dünya genelinde %2,7 prevalansa sahiptir.[2] Yetişkinlerde %2-10 ve çocuklarda %20'ye varan prevalansıyla en sık görülen deri hastalıklarından biridir.[1] Yüksek gelirli ülkelerdeki yetişkinlerde prevalans %10'a kadar çıkabilmektedir.[12] Gelişmiş ülkelerde prevalans %10-20 civarında plato yapmakta; gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre daha düşük olan prevalans artmaya devam etmektedir.[13] İnfantil dönem ve çocukluk çağında tanı alan AD hastalarının %90'ı 5 yaşından önce tanı alır.[14] Yüzde altmış 1 yaşından önce tanı alır, egzamatize lezyonlar genelde doğduktan 2 ay sonra başlar.[13] İnfantil dönem ve çocukluk çağında AD tanısı alan hastaların %70-90'ı yetişkin olana kadar iyileşirken %10-30'unda AD semptomları devam eder.[14] Yetişkin atopik dermatit hastalarının %10-20 kısmında şiddetli AD görülmektedir.[15]

#### **2.1.2. Etyopatogenez**

Atopik hastalıklar genetik geçişlidir. AD, tek yumurta ikizlerinde %80; çift yumurta ikizlerinde %30 birliktelik ile görülmektedir.[16] Genetik mutasyonlardan en güçlü ilişki filaggrin gen mutasyonu ile gösterilmiştir. Bu mutasyon aynı zamanda iktiyozis vulgaris ile ilişkilidir. Bu ilişki atopik dermatitin patogenezinde deri bariyer defekti olduğunu düşündürmektedir.[17] Eşlik eden iktiyozis vulgaris hastalığı

muayenede görülebilir ve artmış palmar çizgilenmeler filaggrin gen mutasyonu için iyi bir göstergedir.[18]

Son 30 yılda prevalansta sıçrayıcı bir artış olması çevresel etkenlerin hastalık etyolojisinde önemli olduğunu düşündürmektedir.[19]

AD patogenezinde esas iki mekanizmadan biri deri fonksiyon ve yapısının bozulmasıdır.[20] Atopik dermatit hastalarında, özellikle filaggrin mutasyonu olan kişilerde epidermiste hidrasyon azalmıştır.[21] Stratum korneumdaki bütünlüğün bozulması su kaybını arttırmıştır.[22] Derinin lipid içeriği değişmiş; seramit içeriği ve zincir uzunluğu azalmıştır.[23] Filaggrin azalmış, deri pH'ı artmış, serin proteaz aktivitesi bozulmuş ve *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu artmış, deri mikrobiyomu değişmiştir.[24] Derinin doğal bağışıklığında *cathelicidin* ve beta-defensin gibi antimikrobiyal peptidler görev alır; bu peptidler *Staphylococcus aureus*'a karşı sinerjistik antimikrobiyal etki gösterir.[25] Bu peptidler psoriasisde artarken atopik dermatitin akut ve kronik lezyonlarında anlamlı miktarda azalmıştır.[25, 26] Bozulmuş epidermal bariyer, perkutan allerjen duyarlılığını artırır.[27]

AD patogenezinde ikinci esas mekanizma deride inflamasyondur, hücre infiltrasyonuna CD4+ lenfosit hücreleri öncülük eder.[20] Lezyonun bulunduğu deride inflamasyonun esas sorumluları interlökin (IL)-4, IL-5 ve IL-13 gibi Th2 aracılı sitokinlerdir.[28] Lezyonun bulunmadığı deride dahi T-helper 2 (Th2), T-helper 22 (Th22) ve daha az oranda T-helper 17 (Th17) hücreleri sayıca artmış, subklinik inflamasyon bulguları görülmüştür.[29] Atopik dermatit hastalarında CCR4 kemokin reseptörü eksprese eden Th2 hücrelerinin sayıca arttığı gösterilmiştir. CCR4 keratinositlerden salgılanan TARC (thymus and activation regulated chemokine)/CCL17 (CC chemokine ligand 17) kemokini için ve makrofajlardan salgılanan CCL22 kemokini için reseptördür.[30, 31] Kronik lezyonlarda Th2'nin yanında, interferon(INF) ve IL-12 salgılayan Th1 hücreleri de bulunur; akut lezyonlarda olduğu kadar olmasa da Th17 ve Th22 hücreleri kronik lezyonlarda da bulunmaktadır.[20, 32, 33] Th17 ve Th22 hücreleri, keratinosit ve fibroblastlarla birlikte doku rejenerasyonu ve fibroziste görev alır.[34, 35]

Th1 yanıtı IL-12 tarafından başlatılır ve bu yanıtta T lenfositlerin baskın olarak ürettiği sitokin INF-gama'dır. Th2 diferensiyasyonu ise IL-10 ve prostaglandin-E2 ile başlatılır; IL-4, IL-5 ve IL-13'ün üretilmesiyle devam eder. Genel olarak atopik hastalıklar Th2 fenotipiyle; IL-4, IL-5 ve IL-13'ün baskın olarak salgılanması, kanda eozinofil hücre sayısında artış, artmış serum IgE seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Kronik AD lezyonlarında, inflamasyonda Th2 ile birlikte Th1 yanıtı da görev alır.[36]

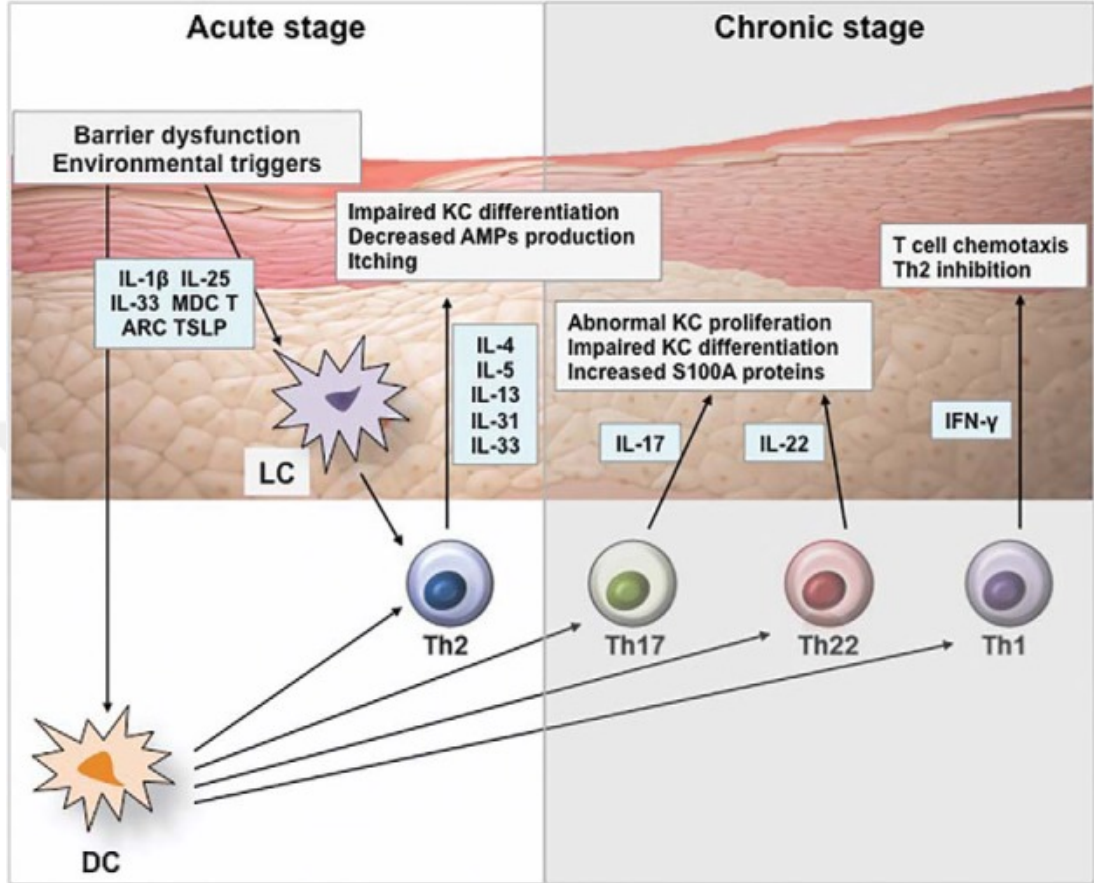
Deride lökosit diferensiyasyonu farklı yollarla tetiklenir: 1-Epidermal hücre kaynaklı sitokinler, TSLP (thymic stromal lymphopietin) gibi, dendritik hücrelerin Th2 hücreleri uyarılarına neden olur. 2-Hafıza T hücrelerinin spesifik antijen-allerjen veya bakteriyel süperantijenleriyle (*staphylococcal* enterotoksinler gibi) karşılaşması inflamasyonu tetikler. 3-Dendritik hücreler, antijen-spesifik IgE kompleksine bağlanıp antijeni yakalar ve sunar. 4-Antijen-spesifik IgE kompleksi mast hücreleri aktive eder. 5-AD derisinde, azalmış antimikrobiyal peptidler nedeniyle virüsler, bakteriler, mantarlar deriyi kolonize eder; proinflamatuvar sekresyonlar salgılar; bu da lökosit aktivasyonunu tetikler.[36]

Th2 aracılı immün yolağın engellenmesi AD semptomlarını hafifletse de patogenez sadece Th2 ile açıklanamamaktadır.[37] IL-17'nin FLG ve involucrin proteinlerinin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir.[38, 39] AD ekstrinsik ve intrinsik olmak üzere iki tipte sınıflandırılmaktadır; intrinsik tipte IL-17 yüksek ve IgE seviyesi normaldir.[40] IL-22 de AD hastalarının derisinde daha aktiftir; deri bariyer defekti ve keratin 6, keratin 16 gibi bozuk epidermal göstergelerle ilişkilidir.[41] Lezyonların kronik faza geçmesinde Th2 ve Th22 hücrelerine ek olarak Th1 hücre aktivasyonunun başlaması etkilidir.[42]

Kromozom 1q2'de yerleşik filaggrin geni (FLG) stratum korneumun majör yapısal proteini olan filaggrini kodlar. Bu gendeki mutasyonlar deri bariyerini bozarak AD riskini arttırır.[43, 44]

Atopik dermatitte kaşıntı çok sık görülür. Histamin tarafından aktive edilen histamin H1 ve histamin H4 reseptörleri kaşıntıya neden olur.[45] H1 antihistamin tedavisi ürtikerde yaygın olarak kullanılır fakat AD hastalarının kronik kaşıntısında

etkisi sınırlıdır.[37] Son zamanlarda histamine ek olarak endotelin-1 gibi diğer pruritojenlerin TSLP'yi aktive ettiği; IL-4, IL-13, IL-31 gibi tip 2 sitokinlerle birlikte kaşıntıda histaminden daha önemli rol oynadıkları düşünülmektedir.[46] Keratinositlerden salgılanan TSLP, TRPA1'i (*transient receptor potential cation channel subfamily A member 1*) eksprese eden nöronları doğrudan uyarır; tip 2 sitokinler de IL-4 reseptörü subunit-alfa ve janus kinase 1 (JAK1) aracılığıyla nöronları uyarır.[46] Bu durum, IL4 reseptör alfa blokajı yapan dupilumabın dokuda inflamasyonu azaltmanın yanında atopik dermatit hastalarında kaşıntıyı da hızla iyileştirmesini açıklayabilir.[47] Kaşıntı periferde histamin ve substans P ile ilişkilidir; kaşıntının santral nedeninde beta-endorfin gibi endojen opioidler etkilidir; morfin, gastrin salgılayan peptid reseptörleri aracılığıyla kaşıntıya neden olur.[30]



**Şekil 1**[37]: Atopik dermatitte epidermiste sitokinlerin etkileri. Bozulmuş epidermal bariyer ve çevresel uyaranlar keratinositlerin IL-1beta, IL-25, IL-33, MDC, TARC, TSLP salgılamasına neden olur, bunlar dendritik hücreleri ve Langerhans hücrelerini aktive eder. Aktive dendritik hücreleri ve Langerhans hücreleri Th2 hücrelerinin IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 ve IL-33 üretmesini uyarır; bunlar deri bariyerini bozar, antimikrobiyal peptidleri azaltır, keratinosit diferansiyasyonunu bozar, kaşıntıya neden olur. Kronik AD Th1, Th22 ve Th17 altgruplarının katılmasıyla epidermal kalınlaşma ve anormal keratinosit proliferasyonu ile karakterizedir. AMP = antimikrobiyal peptid; DC = dendritik cell; IFN = interferon; KC = keratinosit; LC = Langerhans cell; MDC = macrophage-derived chemokine; S100A = S100 kalsiyum bağlayıcı protein A; TARC = thymus and activation regulated chemokine; TSLP = thymic stromal lymphopietin.

### 2.1.3. Klinik Özellikler

Atopik dermatit, yaygın deri kuruluğu ve kaşıntılı egzamatize lezyonlarla karakterizedir. Lezyonlar akut veya kronik olabilir, yaşa göre farklı dağılım gösterebilir.[20] Eritemli, ödemli, seröz sızıntılı papüller vezikülopapüller,

ekskoriyasyonlar akut dönemde görülür; likenifikasyon, deskuamasyon kronik dönemde baskındır. Subakut lezyonlar akut dönemden kronik döneme geçişte görülen ara dönem lezyonlarıdır.[48]

İki ay-2 yaş arasında (infantil dönem) yanaklar, saçlı deri ve ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde tutulum daha sıktır; akut dönemde vezikülopapül, seröz eksuda ve krut görülürken kronik dönemde eritemli, skuamlı krutlu lezyonlar görülür. Bebek bezi bölgesi sıklıkla korunur.[20]

İki ile 12 yaş arasında (çocukluk çağı) ekstremitelerin fleksuralarında, boyunda kronik egzamatize plaklar ön plandadır, likenifikasyon ve ekskoriyasyonlar görülür.[20]

On üç yaş ve üzerinde (yetişkin dönem) lezyonlar genellikle kronikleşmiştir. Ekstremitelerin fleksural yüzeylerinde likenifikasyon görülür. Göz kapakları, boyun, omuz ve eller etkilenir.[20]

On sekiz yaşından sonra başlayan hastalık yetişkin başlangıçlı atopik dermatit olarak ayrı bir grup olarak değerlendirilir, çocuklukta başlayıp asemptomatik kalan veya fark edilmeyen hastalıktan ayırt edilmesi zor olabilir.[49, 50]

Xerosis keratosis pilaris, foliküler ve perifoliküler belirginleşme, parmak uçlarında çatlama (pulpitis sicca), pityriasis alba, post-inflamatuvar hiperpigmentasyona bağlı boyunda kirli görünüm (kirli boyun bulgusu), Dennie Morgan çizgileri (gözelliklerinde deri katlantıları), palmoplantar çizgilerin belirginleşmesi, kulak memelerinde çatlaklar, dudak kenarlarında çatlaklar (perleş), meme başı egzaması, kaşların dış üçte bir kısmının zayıflaması veya dökülmesi (Hertoghe bulgusu), tırnaklarda sürekli kaşıma nedeniyle parlaklık oluşması atopik ciltlerde görülen değişikliklerdir ve atopik dermatit tanısının koyulmasında yardımcı bulgulardır.[30, 48]

AD hastalarında yaşla beraber sırasıyla gıda allerjisi, alerjik rinit-rinokonjonktivit, bronşiyal astım gelişebilir, buna atopik marş denir.[20] Atopik dermatitte derinin bariyer fonksiyonu bozulduğu için çevresel antijenlere, gıda antijenlerine ve bakteriyel

antijenlere karşı tip 2 inflamatuvar yanıt oluşur, epikutanöz allerjen sensitizasyonu oluşur, bu durumun da atopik marşa neden olduğu düşünülmektedir.[48]

Atopik dermatit hastalarında alerjik hastalıklarla beraber iktiyozis vulgaris, keratokonus, enfeksiyöz keratit, blefarit, anterior subkapsüler veya posterior subkapsüler katarakt, retina dekolmanı, obezite, metabolik sendrom, anemi, uyku bozukluğu, hiperaktivite, depresyon ve anksiyete gibi hastalıklar daha sık görülebilmektedir.[20]

#### **2.1.4. Hastalık Şiddetinin Belirlenmesi**

Atopik dermatitte klinik muayenede hastalığın şiddetini belirlemek için skorlama yöntemleri kullanılmaktadır. En sık Atopik Dermatit Şiddet Ölçeği (SCORAD) kullanılmaktadır.[51] Hastalığın tuttuğu vücut yüzey alanı hesaplanır. Daha sonra eritem, ödem/papülasyon, sulantı/kurut, ekskoriyasyon, likenifikasyon, kserosis olmak üzere altı klinik bulgu 0, 1( hafif), 2 (orta), 3 (şiddetli) olarak derecelendirilir. Kaşıntı ve uykusuzluk hasta tarafından 0-10 arasında derecelendirilir. Yüzey alanı, klinik bulgular ve sübjektif yakınmalar toplamda en fazla 103 puan olmak üzere hastalığın şiddeti hakkında bir derecelendirme meydana getirir.

Baş- boyun %9, üst ekstremitte her biri %9 alt ekstremitte her biri %18, gövde önü %18, gövde arkası %18, genital bölge %1 olmak üzere toplam vücut yüzey alanı %100 hesaplanır. Bölgedeki tutulum %0, %25, %50, %75 veya %100 olarak belirlenir. Toplam yüzdenin (A) beşte biri; klinik bulgulardan elde edilen puanın (B) yedide ikisi; sübjektif yakınmalardan (C) elde edilen puan toplanarak SCORAD değeri elde edilir. 0-25 puan hafif; 25-50 puan orta; 50 puan üzeri şiddetli hastalık olarak değerlendirilmektedir.  $SCORAD[51] = A/5 + 7B/2 + C$ .



**Şekil 2:** SCORAD klinik bulguları ve şiddetleri. Klinik bulgular sırasıyla eritem, ödem/papülasyon, sulantı/kurut, ekzoriyasyon, likenifikasyon, kserosis. Skorlar 1 puan hafif, 2 puan orta, 3 puan şiddetli bulgular içindir. Şekil <https://dermnetnz.org/topics/scorad> web adresinden alınmıştır.

Bir diğer derecelendirme ölçeği Egzama Alanı ve Şiddet İndeksi (EASI)'dir.[52] Vücut alanı baş/boyun, gövde, üst ekstremiteler ve alt ekstremiteler olmak üzere dört bölüme ayrılmıştır. Hastalıklı derinin bu bölümlerin yüzde kaçını kapladığı değerlendirilir. Klinik bulgu olarak her alanda eritem, ödem/indurasyon, ekzoriyasyon, likenifikasyon; 0, 1 (hafif), 2 (orta), 3 (şiddetli) olarak skorlanır. Toplamda en fazla 72 puan elde edilir.

Baş-boyunun üçte biri yüz, üçte biri boyun, üçte biri skalp sayılır. Gövde genital bölgeyi de kapsayarak %55'i ön yüz, %45'i arka yüzden oluşur. Sağ ve sol kollar, üst ekstremiteleri %50-50 oluşturur. Alt ekstremiteler, iki bacak için %90 ve kalça için %10'dan oluşur. Bu bölgelerde hastalıklı derinin bölgeye göre alanı; %1-9 ise 1 puan; %10-29 ise 2 puan; %30-49 ise 3 puan; %50-69 ise 4 puan; %70-89 ise 5 puan; %90-100 ise 6 puan verilir. Final EASI skoru şöyle hesaplanır: (Baş-boyun klinik skoru x alan skoru x 0,1) + (Gövde klinik skoru x alan skoru x 0,3) + (Üst ekstremiteler klinik skoru x alan skoru x 0,2) + (Alt ekstremiteler klinik skoru x alan skoru x 0,4). 8 yaş altında baş-boyun çarpanı 0,1 yerinde 0,2'dir; alt ekstremiteler çarpanı 0,4 yerine 0,3'tür.[52]

Body region	Redness	Thickness	Scratching	Lichenification	Severity score	Area score	Multiplier	Region score
Head/neck	_____	+_____	+_____	+_____	=_____	X_____	X 0.1 (If ≤7 yrs, X 0.2)	=_____
Trunk	_____	+_____	+_____	+_____	=_____	X_____	X 0.3	=_____
Upper limbs	_____	+_____	+_____	+_____	=_____	X_____	X 0.2	=_____
Lower limbs	_____	+_____	+_____	+_____	=_____	X_____	X 0.4 (If ≤7 yrs, X 0.3)	=_____
The final EASI score: add up the 4 region scores								=_____ (0-72)

**Şekil 3:** EASI klinik bulguları ve hesaplanması. İlk satır sırasıyla vücut bölümleri, eritem, ödem/indurasyon, ekzoriyasyon, likenifikasyon, klinik bulguların şiddet skoru, alan skoru, çarpan, bölüm skoru. İlk sütun sırasıyla vücut bölümleri, baş-boyun, gövde, üst ekstremiteler, alt ekstremiteler. Şekil <https://dermnetnz.org/topics/easi-score> web adresinden alınmıştır.

### 2.1.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı

AD tanısı klinik özelliklere, medikal öyküye, deri lezyonlarının tipik morfolojik dağılımına göre konulur.[20, 48] Hanifin ve Rajka Kriterleri[53] ve İngiliz Çalışma Grubu Kriterleri[54] en yaygın kullanılan tanı kriterleridir.[20, 48] Hanifin ve Rajka kriterlerinde tanı için 3 major ve 3 minör kriter gerekmektedir. İngiliz Çalışma Grubu kriterlerinde ana kriterin yanında en az 3 tane diğer kriter bulunmalıdır.

Histopatolojik inceleme, deri biyopsisi AD tanısında rutin bir inceleme değildir, tedaviye yanıt alınmadığında ayırıcı tanı için yapılabilir.[48] Histopatolojisinde; epidermiste ödem, perivasküler lenfosit ve monosit infiltrasyonu; akut lezyonlarda dermiste eozinofil, monosit, bazofil infiltrasyonu; kronik lezyonlarda epidermiste hiperkeratoz ve monosit-makrofaj ağırlıklı dermal infiltrasyon görülür.[55, 56]

Deri *prick* testi ( SPT- skin prick test), serum-spesifik IgE testleri, besin alerjilerini araştırmak için kullanılmaktadır; IgE'den bağımsız geç faz deri reaksiyonu için atopi yama testi (APT-atopy patch test) kullanılmaktadır. Fakat SPT, spesifik IgE ve APT sonuçlarının AD kliniği ile ilişkisi çok net değildir.[20]

Ayırıcı tanıda kronik dermatozlar, enfeksiyöz hastalıklar, konjenital immünyetmezlikler, keratinizasyon bozuklukları, nutrisyonel eksiklikler düşünülmelidir.[20]

**Tablo 1:** Hanifin ve Rajka kriterleri.[20, 53]

<p><b>Majör (ana) kriterler (en az 3 tanesi bulunmalıdır):</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Kaşıntı</li><li>2. Deri lezyonlarının tipik morfoloji ve dağılımı (adölesan ve erişkinlerde fleksural alanların, bebek ve küçük çocuklarda ise ekstansör bölümler ve yüz tutulumu)</li><li>3. Kronik, yineleyen dermatit</li><li>4. Kişisel ya da ailesel atopi öyküsü</li></ol>
<p><b>Minör (yardımcı) tanı kriterleri (en az üç tanesi bulunmalıdır):</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Kserozis</li><li>2. İktiyozis/palmar hiperlinearite/keratozis pilaris</li><li>3. Tip-1 deri testlerinde reaktivite</li><li>4. Artmış serum IgE</li><li>5. Erken başlangıç yaşı</li><li>6. Deri enfeksiyonlarına eğilim</li><li>7. Non-spesifik el ve ayak dermatitlerine eğilim</li><li>8. Meme başı egzeması</li><li>9. Keilitis</li><li>10. Yineleyen konjunktivit</li><li>11. "Dennie-Morgan" infraorbital kıvrımları</li><li>12. Keratokonus</li><li>13. Anterior subkapsüler katarakt</li><li>14. Orbital koyulaşma</li><li>15. Yüzde solukluk ya da eritem</li><li>16. Pitriyazis alba</li><li>17. Ön boyun kıvrımları</li><li>18. Terlemeye bağlı kaşıntı</li><li>19. Yün ve lipid çözücülere karşı intolerans</li><li>20. Perifoliküler belirginleşme</li><li>21. Besin intoleransı</li><li>22. Çevresel ve emosyonel faktörlerden etkilenme</li><li>23. Beyaz dermografizm</li></ol>
<p>Tanı için; 3 majör ve 3 minör kriter gerekmektedir</p>

**Tablo 2:** İngiliz Çalışma Grubu kriterleri.[20, 54]

<p><b>Ana kriter:</b> Deride pruritik dermatoz varlığı (veya küçük çocuklarda böyle bir durumun anne-baba tarafından bildirilmesi gerekmektedir)</p>
<p><b>Diğer kriterler:</b> 1. Fleksural tutulum varlığı (popliteal fossa, antekubital bölge, boyun, ayak bileğinin ön yüzü; 10 yaşından küçüklerde ayrıca yanakların tutulması) 2. Kişisel astım veya saman nezlesi anamnezi (4 yaşından küçük çocuklarda 1. derece yakınlarından birisinde atopik hastalık öyküsü) 3. Yaygın deri kuruluğu öyküsü (son 1 yılda) 4. Görünür fleksural egzema (4 yaşından küçüklerde ayrıca yanakların, alın ve ekstremitelerin dış yüzeylerinin tutulması) 5. Döküntünün iki yaşından önce başlamış olması (4 yaşından küçüklerde bu özellik kullanılmamaktadır)</p>
<p>Tanı için ana kriterin yanı sıra diğer kriterlerin en az 3 tanesi bulunmalıdır.</p>

**Tablo 3:** Atopik dermatitin diğer dermatitlerle ayırıcı tanısı.[20]

<b>Dermatit tipi</b>	<b>Görüldüğü yaş grubu</b>	<b>Sıklık</b>	<b>Klinik özellikler</b>
Bebeklik dönemi seboreik dermatiti	Bebekler	Sık	Yaşamın ilk 6 haftasında ortaya çıkan ve tipik olarak haftalar içinde temizlenen, sıklıkla saçlı deri ve napkin bölgesinde görülen samon-kırmızı yağlı skuamlar
Erişkin seboreik dermatiti	Erişkinler	Sık	Özellikle saçlı deri, yüzün orta kısmı ve göğüs orta kısmında olmak üzere seboreik bölgelerde görülen sarı, beyaz veya grimsi skuamlı eritematöz yamalar
Numuler dermatit	Çocuklar ve erişkinler	Sık	Genellikle kaşıntısız ve yaygın olarak bacak ve kalçalarda madeni para şeklinde skuamlı yamalar
İritan kontakt dermatit	Çocuklar ve erişkinler	Sık	Genellikle temas bölgesine sınırlı akut veya kronik egzematöz lezyonlar; öyküde lokal uygulanan iritanlar risk faktörü; atopik dermatit ile birliktelik olasılığı
Alerjik egzematöz kontakt dermatit	Çocuklar ve erişkinler	Sık	Direkt temas bölgesinde en yoğun olan egzematöz lezyonlar, ancak yayılım olasılığı; öyküde lokal uygulanan iritanlar risk faktörü; atopik dermatit ile birliktelik olasılığı
Liken simpleks kronikus	Erişkinler	Nadir	Yoğun kaşıntı nedeniyle kaşımalara bağlı oluşan bir veya birden fazla lokalize sınırlı likenifiye plak
Asteotatik egzema	Erişkinler	Sık	En sık bacaklarda, kuru, skuamlı, fissüre, yamalar

**Tablo 4:** Atopik dermatitin enfeksiyöz ve konjenital immün yetmezliklerle ayırıcı tanısı.[20]

<b>Enfeksiyöz deri hastalıkları</b>	<b>Görüldüğü yaş grubu</b>	<b>Sıklık</b>	<b>Klinik özellikler</b>
Dermatofit enfeksiyonu	Çocuklar ve erişkinler	Sık	Kenarı kırmızı kabarık, merkezi iyileşme gösteren bir veya birden fazla sınırlı skuamlı plaklar, değişken kaşıntı
İmpetigo	Çocuklar	Sık	Büller ile birlikte sınırlı eritematöz yamalar veya sarı bal rengi krutlar
Skabiyez	Çocuklar	Sık (özellikle gelişmekte olan ülkelerde)	Avuç içi, ayak tabanında, parmak aralarında genital bölgede, kaşıntılı yüzeysel tünel veya püstüller; sekonder egzematöz değişiklikler olasılığı
<b>Konjenital immün yetmezlikler</b>			
Hiper-IgE sendromu	Çocuklar	Nadir	Yaşamın ilk yıllarında püstüler ve egzematöz döküntü; deri, sinüs ve akciğerlerde stafilokok enfeksiyonları; yüksek serum IgE; eozinofili
Wiskott-Aldrich sendromu	Çocuklar	Çok nadir	Genellikle yaşamın ilk haftalarında erkek bebeklerde atopik dermatite benzer lezyonlar; mikrotrombositopeni
Omenn sendromu	Çocuklar	Çok nadir	Erken başlangıçlı eritrodermi; diffüz skuamlı lezyonlar; kronik diyare
IgE: İmmünglobülin E			

**Tablo 5:** Atopik dermatitin keratinizasyon bozuklukları, nutrisyonel eksiklikler ve neoplastik hastalıklarla ayırıcı tanısı.[20]

<b>Keratinizasyon bozuklukları</b>	<b>Görüldüğü yaş grubu</b>	<b>Sıklık</b>	<b>Klinik özellikler</b>
İktiyozis vulgaris	Çocuklar ve erişkinler	Nadir	Özellikle alt karın ve ekstansör alanlarda deri kuruluğu ile birlikte ince skuamalar; perifoliküler deri papülleri, palmar hiperlinearite; filagrin mutasyonu ile giden formu nadir, sıklıkla atopik dermatit ile birliktelik
Netherton sendromu	Çocuklar ve erişkinler	Çok nadir	Çift kenarlı skuamalarla birlikte, lineer serpinjinöz patern gösteren egzematöz deri lezyonları; kıl shaft anomalileri (bambu saç); yüksek serum IgE; eozinofili
<b>Nutrisyonel eksiklikler</b>			
Çinko eksikliği	Çocuklar	Nadir	Sıklıkla ağız ve anüs çevresinde eritematöz skuamlı yama ve plaklar; nadir konjenital formu diyare ve alopesiye eşlik edebilir
<b>Neoplastik hastalıklar</b>			
Kutanöz T hücreli lenfoma	Erişkinler	Nadir	İnce skuamlı pembe-kahverengi renkte makül ve plaklar; topikal kortikosteroidlere zayıf yanıt; değişken kaşıntı (erken evrelerde)
IgE: İmmünoglobülin E			

### 2.1.6. Tedavi

Atopik dermatitte tedaviyle henüz kür elde edilememektedir. Hastalık kronik, tekrarlayan ataklarla seyrettiği için, tedavide amaç semptomların giderilmesi, atakların kontrol altına alınmasıdır. Epidermis ve epidermal bariyer, patogeneizde rol oynadığı için topikal ajanlar tedavide önemlidir.[13]

Bariyer fonksiyonunun güçlendirilmesi amacıyla nemlendiriciler kullanılmaktadır. Şiddetli atopik dermatitte nemlendiriciler, tedaviye destek olurken hafif AD tedavisinde tek başına tedavi edici olabilmektedir.[57, 58] Nemlendiriciler, hem derinin hidrasyonunu artırır hem de AD'nin kaşıntı, fissürleşme gibi diğer semptomlarını hafifletir.[59, 60] İdeal nemlendiricinin; hidrasyon etkinliği yüksek, güvenli etken madde içerikli, ucuz, kokusuz, içerik koruyucu miktarı olabildiğince az ve kontakt dermatit riski düşük olmalıdır.[48] İçeriğinde üre bulunan nemlendiriciler çocuklar için önerilmemektedir.[13] 2 yaş altında propilen glikol içeren nemlendiriciler kontakt dermatit ve tahrişe neden olabilir.[61] Nemlendiriciler kuruluşun şiddetine göre günde üç defaya kadar tüm vücuda uygulanmalıdır; en uygunu banyo sonrası havlu ile kurulandıktan sonra uygulanmasıdır.[20] Diğer topikal ilaçları seyreltmemesi için nemlendiriciler ile diğer topikal ilaçlar, en az 1 saat arayla uygulanmalıdır.[13]

**Tablo 6:** Atopik dermatit tedavisinde nemlendiricilerin yeri.[20]

Etkileri	Epidermisten su kaybını azaltır Bariyer fonksiyonunu güçlendirir Kortikosteroid ihtiyacını azaltır Eritem, skuam, kserozis, fissürasyon ve kaşıntı bulgularını hafifletir AD gelişimini geciktirir
Endikasyonları	AD'li her hastaya kullanılmalı
Doz	Günde 1-3 kez, kserozis giderilene dek sıklık artırılabilir Banyodan sonraki ilk 5 dakika içinde uygulanması etkinliği artırır
Yan etki/kontrendikasyon	Kontakt duyarlılık, irritasyon
Gebelik ve laktasyon	Güvenli
Pediyatrik kullanım	Üre içerenler kullanılmamalı Propilen glikol içerenler 2 yaşın altında tercih edilmemeli
Uzun süre kullanımda takip	Güvenli

AD: Atopik dermatit

Patogenezde ikinci sebep olan deride inflamasyonu azaltmak amacıyla topikal kortikosteroidler kullanılmaktadır.[20] Lezyon lokalizasyonu ve hasta yaşına dikkat edilmelidir; yüz, göz kapakları, genital bölge, intertriginöz alanlarda ve bebeklerle çocuklarda yan etkiler nedeniyle çok güçlü topikal kortikosteroid tercih edilmemelidir.[62] Topikal kortikosteroidler akut atakta günde iki defa uygulanabilir, yanıt alındıkça günde bir defa uygulanabilir.[20] Bir parmak ucu ünitesi miktarınca topikal kortikosteroid (yaklaşık 0,5 mg), iki yetişkin avuç içi genişliğinde alana sürülebilir.[62] Dirençli ataklarda yanıt alınmazsa topikal kortikosteroidler ıslak sargı yöntemiyle uygulanabilir; ıslatılmış gazlı bez veya pamuklu kumaş iç yüzeyinde ilaç bulunacak şekilde lezyonlu deriye sargı ile uygulanır.[62, 63]

**Tablo 7:** Potenslerine göre topikal kortikosteroidler.[64]

GRUP	JENERİK ADI	TİCARİ ADI
I-SUPERPOTENT	%0.05 Klobetazol propionat	Dermovate pom, kr, losyon Psoderm losyon Psovate pomad
	%0.03 Diflukortolon valerat	Temetex pom, yağ pom, kr İmpetex krem Nerisona-C krem Travacort krem Travazol krem
II-POTENT	%0.1 Metilprednizolon aseponat	Advantan pom,yğ pom,kr
	%0.025 Beklametazon dipropionat	Beklazon pom,krem, losy Beklamet krem
	%0.05 Betametazon dipropionat pomad	Diprolen pomad
	%0.1 Halsinonid pomad %0.1 Mometazon furoat pomad	Betacorton yağlı krem Elocon pomad
III-ORTAPOTENT	%0.05 Betametazon dipropionat	Diprolen krem
	%0.01 Betametazon valerat pomad	Betnovate pomad
	%0.1 Halsinonid	Betacorton krem, Volog krem
	%0.1 Triamsinolon asetonid %0.005 Flutikason propionat	Kenacort-A pomad, krem Cutivate pomad
IV—ORTAPOTENT	%0.1 Mometazon furoat	Elocon krem
V- ORTAPOTENT	%0.01 Betametazon valerat	Betnovate krem, losyon Celestoderm-V krem Dermakort krem
	%0.05 Flutikason propionat	Cutivate krem
	%0.05 Klobetazon butirat	Eumovate pomad, krem
	%0.025 Flokortolon asetonid	Ultralan pom, krem, losyon
	%0.1 Hidrokortizon butirat	Locoid yağlı krem, krem
	%0.1 Prednikarbat	Dermatop pomad, krem,lsy
	%0.05 Halometazon monohidrat	Sicorten krem, pomad
VI-ZAYIF	%0.025 Fluosinolon asetonid	Synalar krem
VII-ZAYIF	%0.5 Hidrokortizon	Hipocort krem, fort krem
	%0.5 Prednizolon asetat	Üreacort krem
	%0.02 Flumetazon pivalat	Hexacorton krem
	%0.1 Deksametazon	Locacorton-V krem Locaselen pomad
	%0.125 Prednizolon	Maxidex pomad Prednol krem, pomad Prednol-A krem, pomad

İnflamasyonun kontrol altına alınması için kullanılan bir diğer ajan topikal kalsinörin inhibitörüdür; pimekrolimus ve takrolimus T hücrelerinde, keratinositlerde ve Langerhans hücrelerinde inflamatuvar sitokinlerin sentezini arttıran kalsinörin fosfataz enzimini inhibe eder.[62] Hafif ve orta şiddette AD hastalarında 2 yaş üzerinde pimekrolimus %1 krem; orta ve şiddetli AD hastalarında 2-16 yaş arası takrolimus %0,03 krem; 16 yaş üzerinde takrolimus %0,1 krem kullanılır.[62, 65] Günde 2 kez başlanıp atak geriledikçe haftada 2-3 defa ile devam edilebilir.[62, 66] Kaşıntı, karıncalanma, yanma gibi lokal yan etkiler görülebilir, deri kanseri riskini arttırmamak için ultraviyole ışık maruziyetinden uzak durulmalı, fototerapi ile kombine tedavi verilmemelidir.[20, 30, 62, 67]

*Staphylococcus aureus* kolonizasyonu AD hastalarında artmıştır, klinik enfeksiyona yol açabilir veya toksinleri aracılığıyla epidermal bariyeri bozabilir. Bununla birlikte antimikrobiyallerin rutin kullanımı ilaç direncine yol açabileceğinden önerilmemektedir.[62] Sefalosporin grubu bir sistemik antibiyotik, *Staphylococcus aureus* ile klinik olarak tespit edilmiş enfeksiyonu olan AD hastalarına kısa süreli olarak verilebilir.[68]

Topikal tedavi, hasta uyumundaki sorunlar nedeniyle veya şiddetli hastalık durumunda başarısız olabilmektedir; bu durumda sistemik tedaviye geçilmesi gerekmektedir.[20]

AD tedavisinde klasik fototerapi ajanları UVA, UVB, psoralen+UVA (PUVA) ve daha yeni yöntemler olan UVA1 ile dar band UVB kullanılabilmektedir.[69] Fototerapi sitokin üretimini etkiler, T hücre apoptozunu artırır, dendritik hücreleri azaltır, *Staphylococcus aureus*'u engeller, epidermisi kalınlaştırarak bariyer fonksiyonunu iyileştirir.[70-74] Daha güvenli olan dar band ultraviyole B (311-313 nm dalga boylarında) önce tercih edilir.[75] Dirençli hastalarda, daha çabuk yanıt alınmak istenen durumlarda UVA1 (340-400 nm) ve PUVA tercih edilebilir.[48] PUVA kullanımında deri kanseri riskine dikkat edilmelidir.[76] Fototerapinin çocuklarda kullanılmasında sakınca yoktur.[77] Aktinik hasar, eritem, hassasiyet,

kaşıntı yan etki olarak görülebilir; nadiren polimorf ışık erüpsiyonu, deri kanseri, lentigo, folikülit, HSV reaktivasyonu, hipertrikoz görülebilir.[20]

Atopik dermatitin en önemli semptomlarından olan kaşıntının tedavisinde oral H1 antihistaminikler kullanılmaktadır ancak kaşıntının histamin mekanizmasıyla olmadığı düşünülmektedir.[78] Sedatif antihistaminikler (difenhidramin, hidroksizin, siproheptadin gibi) kaşıntıya sekonder gelişen uyku problemini düzeltmek için faydalı olabilir; topikal antihistaminiklerin ise tedavide yeri yoktur.[62, 79, 80]

Sistemik steroidler orta ve şiddetli AD hastalarında ataklara karşı hızlı yanıt alınması için kullanılır.[20, 48] Uzun dönem kullanımı, sistemik steroidlerin hipertansiyon, glikoz intoleransı, gastrit, kemiklerde zayıflama, kilo artışı, adrenal süpresyon, psikiyatrik bozukluklar gibi iyi bilinen yan etkileri nedeniyle önerilmez.[1, 81] Akut ataklarda şiddetli lezyonları tedavi etmek için 0,5 mg/kg/gün dozda 1-2 haftalık metilprednizolon başlanabilir, daha sonra 2-3 haftada tedricen kesilir ve doz düşürülürken yerine uzun dönemde kullanılabilecek başka bir tedavi başlanır.[48]

Siklosporin, T hücre farklılaşması ve IL-2 üzerine etkili bir immünmodülatördür.[82] Yaygın lezyonları olan şiddetli AD tedavisinde, çocuklarda ve yetişkinlerde ilk basamak sistemik tedavilerden biridir.[48] Sistemik steroidlerle birlikte en hızlı etki gösteren tedavi yöntemlerinden biridir; 2. haftadan itibaren etki göstermeye başlar ve 8 haftada dermatit tamamen düzelebilir.[83] İkiye bölünmüş şekilde 3-6 mg/kg/gün dozda başlanır, klinik yanıt alındıktan sonra her iki haftada bir 0,5-1 mg/kg doz düşülür; bu sayede minimum efektif doz elde edilir, yan etki riski azaltılır.[48] Düşük dozda başlanıp daha sonra yükseltilmesi önerilmez.[20] Nüksleri önlemek için sadece hafta sonları 3-5 mg/kg/gün dozda aralıklı tedavi verilebilir.[84] Tedavi süresi hastaya göre değişir, genelde 3 ay ile 1 yıl arasındadır.[48] Enfeksiyon, böbrek yetmezliği, hipertrikoz, hipertansiyon, hipomagnezemi, tremor, baş ağrısı, dişeti hiperplazisi, deri kanseri ve lenfoma riskinde artış bilinen yan etkileridir, AD'de 1 yıldan uzun süre kullanılması önerilmemektedir.[20] İlk 3 ay iki haftada bir, daha sonra ayda bir hasta kontrole gelmelidir.[48] Her seferinde karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, potasyum, magnezyum, açlık lipid, ürik asit

değerleri, hemogram ve kan basıncına bakılmalıdır, ciddi bir yükselme durumunda doz düşülmelidir veya ilaç kesilmelidir.[20, 48] Siklosporinin gebelik kategorisi C'dir, karsinogenez riski nedeniyle fototerapi ile birlikte kullanılması önerilmemektedir.[48]

Mikofenolat mofetil (MMF) ve mikofenolat sodyum (MPS), inozin monofosfat dehidrogenaz enzimini engelleyerek T v B hücre proliferasyonunu engeller, şiddetli AD tedavisinde kullanılabilir.[20, 48] Etkileri siklosporinden geç başlar fakat remisyon daha uzun sürer.[85] Siklosporinin kontraendike veya etkisiz olduğu durumlarda MMF 1-2 gr/gün, MPS 720-1440 mg/gün kullanılabilir.[48] Bulantı, kusma, abdominal kasılmalar iyi bilinen yan etkileridir, baş ağrısı ve yorgunluk dozdan bağımsız görülebilir, nadiren pansitopeni, inkontinans, dizüri yaptığı bildirilmiştir.[20] Gebelik kategorisi D'dir ve gebelerde kullanımı önerilmez; ilaç başlanmadan 1 hafta önce gebelik testi negatif olmalı; tedavi başlamadan 4 hafta öncesinden ve tedavi bitirildikten 6 hafta sonrasına kadar iki farklı doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.[86]

Azatiyopürin 6-merkaptopürinin imidazol türevi bir pürin analogudur, DNA üretimini inhibe eder, hızlı hücre bölünmesinin olduğu inflamatuvar hastalıklarda kullanılır.[20, 87] Yaygın lezyonların olduğu şiddetli AD tedavisinde, çocuklarda ve yetişkinlerde, siklosporin kontraendike ise veya etkisizse azaotiyoprin kullanılabilir.[68, 88] Azatiyopürin kullanan hastalarda lenfoma ve deri kanseri riskinin artması nedeniyle fototerapi tedavisi kombine olarak verilmemelidir.[68, 89] Azatiyopürin başlanmadan önce tiyopürin S-metiltransferaz (TPMT) enziminin seviyesi kontrol edilmelidir, bu enzim azatiyopürini 6-metil-merkaptopürine metabolize eder.[87] Enzimin yüksek olması durumunda ilaç dozu yetersiz gelir, metabolitler nedeniyle karaciğer enzimleri yükselebilir, tedaviye yanıt azalır; düşük olması durumunda kemik iliği süpresyonu yapıp lökopeniye neden olabilir.[90] İlaç dozuna bağlı olarak bulantı, kusma ve diğer gastrointestinal yan etkiler görülebilir.[20] Günde 1-3 mg/kg olan uygun doz, genellikle 50 mg/gün olarak başlanır, 1-2 haftada arttırılır. Etkinlik 4 haftadan sonra görülmeye başlar, tam etkinin görülmesi 12 haftaya

kadar uzayabilir.[48] Allopurinol gibi ksantin oksidaz inhibitörü kullanılması durumunda azatiyopürin dozu dörtte birine düşürülmelidir.[48]

Metotreksat dihidrofolat redüktaz enzimini engelleyerek pürin ve pirimidin sentezini inhibe eder, bu yolla hücre proliferasyonunu azaltır.[91] Şiddetli atopik dermatiti olan yetişkin ve çocuk hastalarda etkili ve güvenli bir tedavidir.[92] Haftada bir gün uygulanır, yetişkinlerde 7,5-25 mg, çocuklarda 0,2-0,5 mg/kg doz önerilir; oral formu 12 saatte bir 3 doza bölünmelidir.[48] Ortalama 10 haftada ilaç etkinliği görülür; hepatotoksisite, gastrointestinal semptomlar, kemik iliği süpresyonu, renal toksisite, pulmoner fibrozis gibi yan etkiler görülebilir; bu yan etkileri azaltmak için metotreksatın kullanıldığı gün dışında 1-5 mg/1-6 gün folik asit desteği önerilmektedir.[20]

Dupilumab IL-4 ve IL-13 reseptörlerinin ortak alfa zincirlerini bloke ederek AD semptomlarını azaltan bir monoklonal antikordur.[47] Orta ve şiddetli atopik dermatit tedavisinde, 6 yaş üzeri çocuklarda ve yetişkinlerde etkili ve güvenli bir ajandır.[93] 600 mg yükleme dozu sonrası her iki haftada bir 300 mg subkutan uygulama önerilir.[94] Çocuklarda; 30 kg altında ayda bir 300 mg; 30 kg üzerinde iki haftada bir 200 mg uygulama, tedavide etkili ve güvenlidir.[95] En sık görülen yan etkiler konjonktivit, herpes infeksiyonları ve enjeksiyon yerinde reaksiyonlardır.[48] Günde iki defa, birer damla suni göz yaşı kullanımı konjonktivit veya keratit gelişmesini önleyebilir.[96] Tedaviye başladıktan 2 ay sonra bazı hastalarda paradoksikal olarak baş ve boyunda eritem gelişmiştir; ilaç ilişkili psoriasiform deri reaksiyonu olarak yorumlanmıştır.[97] Bir lupus eritematozus hastasında dupilumab tedavisini takiben fasiyal eritem geliştiği bildirilmiştir.[98]

Nemolizumab (Anti IL-31), lebrikizumab (Anti IL-13), tralokinumab (Anti IL-13), baricitinib (Janus kinase-JAK 1 ve 2 inhibitörü), upadacitinib ve abrocitinib (selektif JAK1 inhibitörleri), tofacitinib (JAK1 ve 3 inhibitörü) AD tedavisinde çalışmaları devam eden ajanlardır.[48]

## 2.2. İnsülin Direnci

Endojen veya egzojen insülinin, bir kişide normal popülasyonda olduğu kadar glikoz alımını ve tüketilmesi sağlayamaması klinik anlamda insülin direnci olarak tanımlanır.[99] İnsülin pankreasın beta hücrelerinden plazmadaki glikoz, aminoasit ve serbest yağ asitlerinin seviyesi artınca salgılanır; farmakolojik yarı ömrü 5-8 dakikadır; karaciğer, böbrek ve bazı diğer dokularda bulunan insülinaz enzimiyle metabolize edilir.[100, 101] İnsülin reseptörleri hücre plazma membranında bulunur; bu reseptörlerin intrinsik tirozin kinaz aktivitesi vardır; tirozin kinaz, insülin reseptör substratlarının (IRS) fosforilasyonunu yapar, devamında intrasellüler protein-protein etkileşimleri sonucu insülinin etkileri ortaya çıkar.[102]

İnsülin; yağ dokuda lipolizi azaltır, adipositlere glikoz alımını artırır, plazmada serbest yağ asidi miktarını azaltır; kaslarda proteolizi azaltır, protein sentezini artırır, kaslara glikoz alımını artırır; arterlerde nitrik oksit üretimini artırarak vazodilatasyona neden olur; karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizisi azaltır, karaciğere glikoz alımını artırır, de novo lipogenezi artırır.[103]

Hiperglisemiye başlangıçta pankreasın beta hücreleri, insülin üretimini artırarak yanıt verir; hiperinsülinemi ve hipergliseminin persiste etmesi insülinin etkisini bozar, insülin ihtiyacı artar ve diyabet gelişir.[104] İnsülin direncinin gelişmesinde insülin aksiyon kaskadının herhangi bir basamağında genetik bozukluk olması, fetal malnütrisyon, viseral obezite, azalmış fiziksel aktivite, insülin karşıtı hormonlarda bozukluk ve ilaçlar altta yatan neden olabilir.[99]

Metabolik sendrom; obezite ile birlikte; yüksek kan basıncı, yüksek trigliserid değeri, düşük HDL kolesterol değeri ve bozulmuş açlık glikozu değeri komponentlerinin en az ikisinin bulunmasıyla tanımlanır.[9] Hiperinsülinemi ve insülin direnci metabolik sendromun gelişmesine katkı sağlamaktadır.[10]

Hiperglisemik klamp testi, pankreas beta hücre fonksiyonu ölçümünde; hiperinsülinemik euglisemik klamp (Hyperinsulinemic euglycemic clamp-HEC) testi insülin direncinin ölçümünde altın standarttır.[100] HEC testinde hasta gecedan aç

bırakılır; intravenöz yolla sabit hızla insülin verilerek hiperinsülinemik bir ortam oluşturulur; %20 dekstroz sıvısı verilerek kan glikoz seviyeleri 5-10 dakikada bir ölçülür ve euglisemik olarak sabit tutulur; hipokalemiyi önlemek için potasyum fosfat infüzyonu yapılır; euglisemi sağlamak için verilen glikozun kullanım hızından insülin direnci hesaplanmış olur; insülin direnci olan kişilerde glikoz kullanım hızı azalmıştır.[100]

İnsülin direncinin homeostatik model değerlendirmesi (Homeostatic model assessment of insülin resistance, HOMA-IR) basit, ucuz, minimal invaziv bir yöntemdir; altın standart olan HEC testi ile lineer korelasyon gösterir.[105, 106] Log(HOMA-IR) daha güçlü lineer korelasyon gösterir; fakat insülin kullanan hastalarda veya belirgin beta hücre hasarı olan hastalarda doğru sonuç vermeyebilir.[100]

$$\text{HOMA-IR} = \text{açlık insülin seviyesi (mIU/L)} \times \text{açlık glikoz (mmol/L)} / 22,5$$
 şeklinde hesaplanır.[100]

İnsülin direncini gösteren bir HOMA-IR eşik değeri belirlenmesi için farklı popülasyonlarda farklı çalışmalar yapılmış fakat farklı sonuçlar elde edilmiş ve ortak bir sonuç elde edilememiştir.[107] Hesaplamalarda sağlıklı, metabolik sendromu olmayan toplumun 75, 90, 95 gibi persantillerinde HOMA-IR değerleri eşik değer olarak belirlenmeye çalışılmış; yaş, cinsiyet, ırk gibi farklılıklar sonuçların çeşitli olmasına neden olmuştur.[108] Türkiye’de yapılan çalışmalardan Goral ve arkadaşları insülin direnci için HOMA-IR eşik değerini 2,7 olarak kullanmışlardır.[109] Koca ve arkadaşları çalışmalarında insülin direnci için HOMA-IR eşik değerini 2,5 olarak kullanmışlardır.[110] Doruk ve arkadaşları, Akyüz ve arkadaşları da çalışmalarında insülin direnci için HOMA-IR eşik değerini 2,5 olarak kullanmışlardır.[111, 112]

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu uzmanlık tezi çalışması Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nda onaylanmıştır (Evrak tarih ve sayısı: 01.04.2022-56968).

Retrospektif olarak 01.09.2022 ile 01.10.2023 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Dermatoloji polikliniğinde muayene olup dermatolog tarafından atopik dermatit tanısı almış 32 hasta incelenmiştir. Çalışmada 2 yaş altında ve 80 yaş üzerindeki hastalar, çalışma için gerekli EASI, SCORAD, HOMA-IR ve diğer gerekli verileri mevcut olmayan hastalar dışlanmıştır.

Hastanenin bilgisayar sisteminde, muayene notlarında hesaplanmış olan EASI ve SCORAD değerleriyle hastalık şiddeti kaydedildi. Hastaların yaş, cinsiyeti, ağırlık ve boyları, hastalığın başlangıç zamanı, eşlik eden başka hastalıkların olup olmadığı, mevcut aldığı tedavileri hastane sistemindeki veriler sayesinde kaydedildi. Laboratuvar sonuçlarından HOMA-IR, HbA1C, trigliserid, HDL, total IgE sonuçları kaydedildi. AD hastaları SCORAD değerlerine göre 25'in altında hafif, 25-50 arasında orta, 50 üzerinde şiddetli AD olarak belirlendi. İnsülin direncinin göstergesi olan HOMA-IR eşik değeri 2,5 olarak kullanıldı.

Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma sahip verilerin iki bağımsız grup arasındaki kıyaslamaları Bağımsız örneklem t testi ile, normal dağılıma sahip olmayan verilerin iki bağımsız grup arasındaki kıyaslamaları Mann-Whitney U testi ile incelenmiştir. Üç ya da daha fazla bağımsız grup kıyaslamaları normal dağılıma sahip olduğunda One-Way ANOVA testi ile incelenmiştir. Nümerik veriler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman Korelasyon analizi yapılmıştır. Kategorik veriler arasındaki farklılığın değerlendirilmesinde Ki-Kare analizi uygulanmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri

nümerik değişkenler için ortalama ve standart sapma ya da medyan(min-max) olarak, kategorik değişkenler için frekans(yüzde) ile açıklanmıştır. Tüm istatistiksel analizler *IBM SPSS Statistics 26.0* programında  $p=0,05$  anlamlılık seviyesinde ve %95 güven düzeyinde analiz edilip raporlanmıştır.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 13 kadın (%41), 19 erkek (%59), toplam 32 hasta alındı. On dört hasta (%44) 18 yaşın altındaydı, 18 hasta (%56) 18 yaş ve üzerindedir. Yaşları 5 ile 61 arasında bulunan hastaların yaş ortalaması 23,8 idi.

Hastaların hastalık süreleri, SCORAD, EASI, BMI, HOMA-IR, serum total IgE, HbA1C, trigliserid, HDL değerleri, aldıkları tedaviler kaydedildi. En kısa hastalık süresi 3 ay, en uzun hastalık süresi 528 aydı; hastalarımızın ortalama hastalık süresi 132 aydı. Beş hafif, 19 orta, 8 şiddetli AD hastası mevcuttu. Ortalama SCORAD değeri 39,4 idi. Ortalama EASI değeri 8,02 idi. Ortalama BMI 22,2 idi. Yirmi dört hastanın BMI değeri 25'in altındaydı, 6 hastanın BMI değeri 25-30 arasındaydı, 2 hastanın BMI değeri 30-35 arasındaydı. Ortalama HOMA-IR değeri 2,07 idi. 8 hastanın (%25) HOMA-IR değeri, insülin direnci için sınır olan 2,5'in üzerindedir. Ortalama total IgE değeri 2005 IU/ml idi, hastaların 19'unun (%59, n=19) IgE değeri normalden yüksekti. Ortalama HbA1C değeri %5,12 idi; bütün hastalarda HbA1C %5,7'nin altındaydı. Hastaların hiçbiri diyabet tanısı almamıştı ve insülin ya da başka bir diyabet ilacı kullanmamaktaydı. Ortalama trigliserid değeri 107,4 mg/dl idi, sadece 4 hastanın (%12,5, n=4) trigliserid değeri normalden yüksekti. Ortalama HDL değeri 49,3 mg/dl idi; HDL değeri 8 erkek hastada 40 mg/dl altındaydı, 1 kadın hastada 50 mg/dl'den düşüktü (%28, n=9). On sekiz yaş altındaki 7 hasta ve 2 yetişkin hasta sadece topikal tedavi (n=9, %28) almaktaydı, diğer 23 tanesi sistemik tedavi (n=23, %72) almaktaydı. On üç hastada (%41) alerjik astım eşlik ediyordu. Yirmi iki hastada (%69) alerjik rinit eşlik ediyordu. Hastaların 8'i (%25) depresyon tanısı ve tedavisi almıştı. İki çölyak hastası, 1 crohn hastası (bağırsak hastalığı n=3, %9) vardı.

Sadece topikal tedavi alan 9 hastanın 5'inde (%56) HOMA-IR değeri 2,5'in üzerindedir. Sistemik tedavi alan 23 hastanın 3'ünde (%13) HOMA-IR değeri 2,5'in

üzerindeydi. Sistemik tedavi alan hastaların HOMA-IR değeri, topikal tedavi alanlardan istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,023).

HOMA-IR değeri 2,5'ten yüksek olan 8 hastanın tamamı orta veya şiddetli AD hastasıydı. Şiddetli AD hastası 8 kişiden 2'sinin (%25) HOMA-IR değeri yüksekti. Orta derece AD hastası 19 kişiden 6'sının (%31,6) HOMA-IR değeri yüksekti. Hafif AD hastası 5 kişinin HOMA-IR değerleri normaldi. Tüm hastaların %25'inin HOMA-IR değeri yüksekti. . Orta ve şiddetli AD hastalarının ortalama HOMA-IR değeri 2,16 iken hafif AD hastalarının ortalama HOMA-IR değeri 1,62 idi. (Tablo 8)

**Tablo 8:** Hastaların hastalık şiddetine göre ortalama HOMA-IR değerleri.

	<b>Orta ve şiddetli AD hastaları</b>	<b>Hafif AD hastaları</b>
<b>Tüm hastalarda Ortalama HOMA-IR</b>	2,16	1,62
<b>Çocuk hastalarda ortalama HOMA-IR</b>	2,35	1,88
<b>Yetişkin hastalarda ortalama HOMA-IR</b>	1,98	1,56

Orta ve şiddetli AD hastalarında hem çocuklarda hem yetişkinlerde ortalama HOMA-IR değeri daha yüksek bulundu. Fakat p değeri 0,614 bulundu.

HOMA-IR değeri normal hastaların ortalama SCORAD ve EASI değeri 38,82 ve 7,98 idi. HOMA-IR değeri yüksek hastaların ortalama SCORAD ve EASI değeri 41,15 ve 8,15 idi. On sekiz yaş altında HOMA-IR değeri normal olanlarda SCORAD ve EASI değeri 41,2 ve 9,84 idi. On sekiz yaş altında HOMA-IR değeri yüksek olanlarda ortalama SCORAD ve EASI değeri 44,78 ve 10 idi. On sekiz yaş ve üzerinde HOMA-IR değeri normal olanlarda ortalama SCORAD ve EASI değeri 37,12 ve 6,65 idi. On sekiz yaş ve üzerinde HOMA-IR değeri yüksek olanlarda ortalama SCORAD ve EASI değeri 37,51 ve 6,3 idi. (Tablo 9)

**Tablo 9:** Hastaların HOMA-IR değerlerine göre ortalama hastalık şiddeti verileri.

	<b>Ortalama SCORAD</b>	<b>Ortalama EASI</b>
<b>Tüm hastalarda HOMA-IR &lt; 2,5 olanlar</b>	38,82	7,98
<b>Tüm hastalarda HOMA-IR &gt; 2,5 olanlar</b>	41,15	8,15
<b>18 yaş altında HOMA-IR &lt; 2,5 olanlar</b>	41,2	9,84
<b>18 yaş altında HOMA-IR &gt; 2,5 olanlar</b>	44,78	10
<b>18 yaş ve üzerinde HOMA-IR &lt; 2,5 olanlar</b>	37,12	6,65
<b>18 yaş ve üzerinde HOMA-IR &gt; 2,5 olanlar</b>	37,51	6,3

Yüksek HOMA-IR olan AD hastalarında sadece çocuklarda ortalama hastalık şiddeti daha yüksek bulundu. Bununla birlikte HOMA-IR değeri yüksek olanlarla normal olanlar arasında hastalık şiddeti açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi ( $p=0,672$ ).

On sekiz yaş altında olan 14 hastanın tamamında BMI 25'in altındaydı ve bu hastaların 4'ünde HOMA-IR yüksekti. HOMA-IR değeri yüksek olan 18 yaş altı hastaların ortalama BMI değeri 21,09 iken; HOMA-IR değeri normal olan 18 yaş altı hastaların ortalama BMI değeri 17,51 idi. Yetişkin 18 hastanın 10'unda BMI 20-25 arasındaydı, bu 10 hastanın 1'inde (%10) HOMA-IR yüksekti. Yetişkin 18 hastanın 6'sında BMI 25-30 arasındaydı, bu 6 kişinin 1'inde (%16,7) HOMA-IR yüksekti. Yetişkin 18 hastanın 2'sinde BMI 30-35 arasındaydı ve 2'sinde de (%100) HOMA-IR yüksekti. (Tablo 10)

**Tablo 10:** Hastaların HOMA-IR değerlerine göre ortalama BMI değerleri.

	HOMA-IR < 2,5	HOMA-IR > 2,5
<b>18 yaş altında ortalama BMI değeri</b>	17,51	21,09
<b>18 yaş ve üzerinde ortalama BMI değeri</b>	24,34	27,61
<b>Tüm yaşlarda ortalama BMI değeri</b>	21,49	24,35

HOMA-IR değeri yüksek hastalarda normal olanlara göre ortalama BMI daha yüksek bulundu. Fakat istatistiksel olarak  $p=0,118$  bulundu.

Çalışmamızda BMI değeri 25'in üzerinde olan yetişkin hastalarda ortalama HOMA-IR değeri 2,26 iken BMI 25'in altında ortalama HOMA-IR değeri 1,59 idi. Çocuklarda ise BMI 20-25 arasında ortalama HOMA-IR değeri 5,3 iken BMI 20'nin altında ortalama HOMA-IR değeri 1,50 idi. (Tablo 11)

**Tablo 11:** Hastaların BMI değerlerine göre ortalama HOMA-IR değerleri

AD hastaları	BMI < 20	BMI 20-25	BMI >25
<b>Yetişkin hastalarda ortalama HOMA-IR</b>	-	1,59	2,26
<b>Çocuk hastalarda ortalama HOMA-IR</b>	1,5	5,3	-

BMI değeri yüksek hastalarda normal olanlara göre ortalama HOMA-IR değeri daha yüksek bulundu. Fakat istatistiksel olarak yetişkinlerde  $p=0,087$ ; çocuklarda  $p=0,163$  bulundu.

Yetişkin hastalarda BMI değeri 20-25 arasında olanların ortalama SCORAD ve EASI değeri 34,78 ve 7,24 idi. BMI değeri 25 üzerinde arasında ortalama SCORAD ve EASI değeri 38,37 ve 5,74 idi. Çocuklarda BMI değeri 20 altında olanların ortalama SCORAD ve EASI değeri 42,37 ve 9,85 idi. BMI değeri 20-25 arasında olanlarda 41,66 ve 10 idi. (Tablo 12)

**Tablo 12:** Hastaların BMI değerine göre ortalama hastalık şiddetleri.

	BMI < 20	BMI 20-25	BMI > 25
Çocuklarda ortalama SCORAD ve EASI	42,37 ve 9,85	41,66 ve 10	-
Yetişkinlerde ortalama SCORAD ve EASI	-	34,78 ve 7,24	38,37 ve 5,74

Farklı BMI gruplarının hastalık şiddetlerinde anlamlı fark görülmedi ( $p=0,962$ ).

Çalışmamızda yetişkinlerde orta ve şiddetli AD hastalarında ortalama BMI 25,44 iken hafif AD olanlarda 23,75 bulundu. Çocuklarda orta ve şiddetli AD olanlarda ortalama BMI 18,62 iken hafif AD hastasında BMI 17,36 bulundu. (Tablo 13)

**Tablo 13:** Hastaların hastalık şiddetine göre ortalama BMI değerleri.

	Orta ve şiddetli AD hastaları	Hafif AD hastaları
Çocuklarda ortalama BMI	18,62	17,36
Yetişkinlerde ortalama BMI	25,44	23,75

Orta ve şiddetli atopik dermatit hastalarında ortalama BMI değeri, hafif hastalara göre daha yüksek bulunmakla birlikte aralarında istatistiksel anlamlı fark görülmedi. (p=0,886)

HOMA-IR değeri 2,5'in üzerinde olan hastaların ortalama hastalık süreleri 120 aydı, diğer hastaların ortalama hastalık süresi ise 135 aydı ve tüm hastaların ortalama hastalık süreleri 132 aydı. Hastalık süresi ile insülin direnci arasında anlamlı korelasyon görülmedi (p=0,685).



**Tablo 14:** Tüm hastaların verileri.

HASTA	YAŞ	BMI	SCORAD	EASI	SÜRE (AY)	HOMA- IR	TEDAVİ
1	10	22,96	37,2	8,8	3	8,8	Topikal
2	11	22,6	60,65	10,2	120	4,05	Topikal
3	26	31,35	35,15	8	96	3,35	Topikal
4	33	32,28	39,55	6,2	96	3,32	Baricitinib
5	11	22,19	27,15	11	84	3,06	Antihistaminik
6	18	21,08	37,15	6,8	72	3	Topikal
7	25	25,74	38,2	4,2	288	2,98	Dupilumab
8	17	16,61	54,15	10	204	2,77	Topikal
9	5	14,11	51,5	7	59	2,44	Antihistaminik
10	58	23,18	22,65	5,8	240	2,32	Siklosporin
11	37	25,83	51,4	2,3	180	2,31	Baricitinib
12	21	22,12	27,05	5	36	1,93	Siklosporin
13	7	17,36	23,85	1	12	1,88	Antihistaminik
14	7	17,47	26,15	6	24	1,85	Topikal
15	18	21,6	44,15	13	168	1,8	Abrositinib
16	12	18,67	44,05	6,6	96	1,77	Topikal
17	27	26,6	19,8	2,1	48	1,76	Dupilumab
18	9	19,51	66,4	23,6	82	1,66	Siklosporin
19	38	26,13	38,95	13	84	1,58	Dupilumab
20	44	23,44	34,85	2	12	1,52	Steroid
21	33	23,53	60,1	18	336	1,46	Dupilumab
22	39	28,72	43,75	5,9	360	1,39	Siklosporin
23	22	28,52	40,15	4,2	48	1,38	Antihistaminik
24	41	21,02	19,45	0,2	480	1,21	Dupilumab
25	15	19,95	34,15	7	168	1,21	Metotreksat
26	6	17,36	26,85	4	18	1,15	Topikal
27	40	23,31	40,75	6	12	1,13	Antihistaminik
28	45	24,22	21,95	0,6	528	0,95	Dupilumab
29	11	17,59	39,65	10	108	0,78	Siklosporin
30	9	17,16	63,95	28	108	0,64	Antihistaminik
31	61	22,49	54,75	15	6	0,55	Antihistaminik
32	5	15,88	35,45	5,2	36	0,4	Topikal

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda hafif, orta ve şiddetli toplam 32 atopik dermatit hastası incelendi. Gether ve arkadaşları, 16 hafif ve orta şiddette AD hastası ile 16 sağlıklı kontrol grubunun insülin sensitivitesini hiperinsülinemik euglisemik klamp testi ve oral glikoz tolerans testiyle karşılaştırmışlar; hafif ve orta şiddette AD hastalarında insülin sensitivitesi açısından sağlıklı kontrollerle bir fark olmadığı sonucuna ulaşmışlar.[113] Yine Gether ve arkadaşları, 36 orta ve şiddetli AD hastasının 18'ine TKS; diğer 18'ine takrolimus tedavisini 2 hafta boyunca her gün ve sonraki 4 hafta boyunca haftada iki kez verip 2. ve 4. haftalar sonunda insülin sensitivitesini ve kemik yapım biobelirtecini ölçmüşler; insülin sensitivitesindeki değişimde TKS ile takrolimus kullanımı arasında bir fark görmemişler, TKS kullananlar kemik yapımının azaldığını tespit etmişler.[114] Caroppo ve arkadaşları psoriasis ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi incelemek için 60 psoriasis hastasında HOMA-IR bakmışlar; psoriasisin insülin direnciyle ilişkili olduğunu tespit etmişler.[115]

D'Auria ve arkadaşları, 52 AD hastası çocukta SCORAD, BMI ve vitamin D seviyelerinde bakmış; erkek çocuklarda BMI ile AD şiddeti arasında pozitif korelasyon görmüşler.[116] Kilpelainen ve arkadaşları ise çalışmalarında yüksek BMI'nin kadınlarda AD için risk faktörü olduğu; fakat erkeklerde AD için risk faktörü olmadığı sonucuna ulaşmışlar.[117] Benzer şekilde Mitchell ve arkadaşları çocuklarda AD ile obezite ilişkisini erkek çocuklarda değil sadece kız çocuklarda saptamışlar; ayrıca astım ve obezite ilişkisini 13-14 yaş grubunda tespit edip 6-7 yaş grubunda ilişkisiz bulmuşlar. Lee ve arkadaşları, ortalama BMI değerinin AD olan ve olmayan kişilerde farklılık göstermediğini; sadece kadınlarda BMI>30 olanlarda AD prevalansının BMI<30 olanlardan yüksek olduğunu tespit etmişler.[118] Çalışmalarda yaş ve cinsiyet açısından birbirinden farklı, uyumsuz sonuçlar elde edilmesi, örneklemelerin farklılıklarıyla ilgili olabilir.

AD hastası çocuklarda obezite, AD hastası olmayanlardan anlamlı olarak daha sık görülmektedir.[6] Yetişkinlerde de obezitenin AD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[7] Vücut kütle indeksi, şiddetli AD hastalarında, hafif AD hastalarından yüksek bulunmuştur.[8] İki yaş üzeri çocuklarda, BMI > 24 olanlarda AD daha şiddetli bulunmuştur.[119] Han ve arkadaşları, 1-46 yaş arası 64 AD hastasında SCORAD, serum adiponektin ve leptin değerlerine bakmış; BMI ve SCORAD arasında pozitif korelasyon olduğu sonucuna ulaşmışlar.[120]

Çalışmamızda orta ve şiddetli AD hastalarında hem çocuklarda hem yetişkinlerde ortalama HOMA-IR değerini hafif AD hastalarına göre daha yüksek saptadık. HOMA-IR değeri 2,5'in üzerinde olan hastalarımızda, çocuklarda ortalama SCORAD değerini HOMA-IR normal olanlara göre yüksek saptadık. Orta ve şiddetli atopik dermatit hastalarının insülin direncine daha yatkın olabileceği; çocuk AD hastalarında insülin direncinin hastalığın şiddetini arttırabileceği sonucuna ulaştık. Bununla birlikte istatistiksel anlamlı fark görülmedi ( $p>0,05$ ). Bu durum örneklem büyüklüğü ile ilgili olabilir. BMI değeri normal olsa dahi, çocuk AD hastalarında HOMA-IR testi ile insülin direnci tespit edilebilir ve insülin direncinin tedavi edilmesi ile AD hastalık şiddeti azaltılabilir.

İstatistiksel anlamlı fark görülmemekle birlikte orta ve şiddetli AD hastalarımızda, hem çocuklarda hem yetişkinlerde, hafif AD hastalarına göre ortalama vücut kütle indeksinin daha yüksek olduğunu tespit ettik. Orta ve şiddetli AD hastalarının BMI yüksekliği ve dolayısıyla obeziteye daha yatkın olabileceği sonucuna ulaştık. Salava ve arkadaşlarının çalışmasında benzer şekilde vücut kütle indeksi, şiddetli AD hastalarında, hafif AD hastalarından yüksek bulunmuştur.[8] Han ve arkadaşları da BMI ve SCORAD arasında pozitif korelasyon olduğu sonucuna ulaşmışlar.[120] Bununla birlikte çalışmamızda BMI değeri yüksek olan hastalarımızla BMI değeri düşük olan hastalarımızı kıyasladığımızda hastalık şiddetinde anlamlı fark saptayamadık ( $p>0,05$ ).

Çalışmamızda HOMA-IR ile BMI arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi. Bununla birlikte literatürle uyumlu olarak yüksek HOMA-IR hastalarında yüksek

ortalama BMI; yüksek BMI olan hastalarda yüksek ortalama HOMA-IR tespit ettik.[121]

Çalışmamızda sadece topikal tedavi alan hastaların %56'sında insülin direnci görülürken sistemik tedavi alan hastaların %13'ünde insülin direnci tespit ettik. Sistemik tedavi alan hastaların HOMA-IR değeri, topikal tedavi alanlardan istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı ( $p=0,023$ ). Atopik dermatit tüm vücutta bir inflamasyon artışıyla ilişkili olabileceği için sistemik tedavi insülin direncinin gelişmesini önüyor olabilir. Topikal tedavinin geniş alanlara ve uzun süre kullanımı insülin direncine neden olabilir.

Türkiye'de toplumda depresyon semptomları gösteren kişilerin oranı %20, klinik depresyon prevalansı %10 olarak tahmin edilmiştir.[122] Yıldız ve arkadaşlarının çalışmasında ise alopesi areata hastalarında depresyon %30,2 oranında görülürken kontrol grubunda %5,9 olarak tespit edilmiştir.[123] Çalışmamızda hastalarımızın AD hastalıkları döneminde %25'inin ( $n=8$ ) klinik depresyon tanısı ve tedavisi aldığını saptadık. Literatürle uyumlu olarak AD hastalarında depresyon riskinin sağlıklı popülasyondan yüksek olduğu sonucuna ulaştık.[20] AD hastaları tedavi edilirken depresyon tanısı ve tedavisi de atlanmamalıdır.

Çalışmamızda istatistiksel anlamlı çıkmayan sonuçlar örneklem büyüklüğü ile ilişkili olabilir. Hastanemizin üçüncü basamak olması nedeniyle polikliniğimize başvuran hastaların hastalık şiddeti yüksek olabilmektedir. İnsülin direncine bakılmış hastaların çoğunluğunun orta ve şiddetli AD hastası olması, hafif AD hastalarının azlığı istatistik sonuçlarını etkilemiş olabilir. Konu üzerinde daha çok sayıda katılımla daha fazla bilimsel çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ

Orta ve şiddetli atopik dermatit hastaları ile hafif AD hastaları arasında insülin direncinde istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Fakat ilk grupta ikinci gruba göre daha yüksek ortalama HOMA-IR değeri ve ortalama BMI tespit ettik. Bu durum orta ve şiddetli AD hastalarının obeziteye ve insülin direncine daha yatkın olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca istatistiksel anlamlı farkla olmasa da, HOMA-IR değeri yüksek çocuklarda ortalama SCORAD değerini daha yüksek bulduk. İnsülin direnci çocuklarda hastalık şiddetini artırıyor olabilir. BMI değerleri normal olsa dahi çocuk hastalarda HOMA-IR kontrol edilerek insülin direnci tespit edilebilir ve insülin direncinin tedavisi ile hastalık şiddeti azaltılabilir.

Hastalık süresiyle insülin direnci arasında korelasyon görülmemiştir. Hastalık süresi ile insülin direncinin bağımsız olduğu görülmektedir.

Sistemik tedavi alan hastaların HOMA-IR değeri, sadece topikal tedavi alanlardan istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Atopik dermatit tedavisinde sistemik veya topikal tedaviye karar verirken HOMA-IR değerine bakılmasının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

AD hastalarının toplumun geneline göre daha yüksek klinik depresyon riski altında olduğu saptanmıştır. AD tedavi edilirken hasta depresyon açısından da değerlendirilmeli, gerekirse tedavi için yönlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Wollenberg, A., 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. **34**(12): p. 2717-2744.
2. Urban, K., 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 international, 2021. **2**: p. 12-18.
3. Thyssen, J.P., et al., *European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD): treatment targets and treatable traits in atopic dermatitis*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020. **34**(12): p. e839-e842.
4. Schonmann, Y., et al., *Atopic eczema in adulthood and risk of depression and anxiety: a population-based cohort study*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2020. **8**(1): p. 248-257. e16.
5. Yang, S., et al., *Link between obesity and atopic dermatitis: Does obesity predispose to atopic dermatitis, or vice versa?* Experimental Dermatology, 2023.
6. Augustin, M., et al., *Epidemiology and comorbidity in children with psoriasis and atopic eczema*. Dermatology, 2015. **231**(1): p. 35-40.
7. Luo, X., et al., *Association between obesity and atopic disorders in Chinese adults: an individually matched case-control study*. BMC public health, 2013. **13**: p. 1-5.
8. Salava, A., et al., *Factors associated with severity of atopic dermatitis—a Finnish cross-sectional study*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2022. **36**(11): p. 2130-2139.
9. Alberti, K.G.M., P. Zimmet, and J. Shaw, *The metabolic syndrome—a new worldwide definition*. The Lancet, 2005. **366**(9491): p. 1059-1062.
10. Reaven, G.M., *Role of insulin resistance in human disease*. Diabetes, 1988. **37**(12): p. 1595-1607.
11. Matthews, D.R., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. diabetologia, 1985. **28**: p. 412-419.
12. Langan, S.M., A.D. Irvine, and S. Weidinger, *Atopic dermatitis*. Lancet, 2020. **396**(10247): p. 345-360.
13. Weidinger, S. and N. Novak, *Atopic dermatitis*. Lancet, 2016. **387**(10023): p. 1109-1122.
14. Ellis, C.N., et al. *Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients*. in *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2012. WB Saunders.
15. Barbarot, S., et al., *Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey*. Allergy, 2018. **73**(6): p. 1284-1293.
16. Larsen, F.S., *Atopic dermatitis: etiological studies based on a twin population*. 1985: Laegeforeningens Forlag.
17. Weidinger, S., et al., *Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2006. **118**(1): p. 214-219.
18. Ezzedine, K., et al., *Usefulness of a global clinical ichthyosis vulgaris scoring system for predicting common FLG null mutations in an adult caucasian population*. British Journal of Dermatology, 2012. **167**(5): p. 1165-1169.

19. Stefanovic, N., C. Flohr, and A.D. Irvine, *The exposome in atopic dermatitis*. *Allergy*, 2020. **75**(1): p. 63-74.
20. Ertam, İ., et al., *The Turkish guideline for the diagnosis and management of atopic dermatitis-2018*. *TURKDERM-Turkish Archives of Dermatology and Venereology*, 2018. **52**(1): p. 6-23.
21. Jungersted, J., et al., *Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema*. *Allergy*, 2010. **65**(7): p. 911-918.
22. Flohr, C., et al., *Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age*. *British Journal of Dermatology*, 2010. **163**(6): p. 1333-1336.
23. Ishikawa, J., et al., *Changes in the ceramide profile of atopic dermatitis patients*. *Journal of Investigative Dermatology*, 2010. **130**(10): p. 2511.
24. Janssens, M., et al., *Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients [S]*. *Journal of lipid research*, 2012. **53**(12): p. 2755-2766.
25. Ong, P.Y., et al., *Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis*. *New England Journal of Medicine*, 2002. **347**(15): p. 1151-1160.
26. Nomura, I., et al., *Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes*. *The Journal of Immunology*, 2003. **171**(6): p. 3262-3269.
27. Brough, H.A., et al., *Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2015. **135**(1): p. 164-170. e4.
28. Bieber, T., *Atopic dermatitis*. *N Engl J Med*, 2008. **358**(14): p. 1483-94.
29. Suárez-Fariñas, M., et al., *Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2011. **127**(4): p. 954-964. e4.
30. Katayama, I., et al., *Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017*. *Allergology International*, 2017. **66**(2): p. 230-247.
31. Vestergaard, C., et al., *A Th2 chemokine, TARC, produced by keratinocytes may recruit CLA+ CCR4+ lymphocytes into lesional atopic dermatitis skin*. *Journal of Investigative Dermatology*, 2000. **115**(4): p. 640-646.
32. Grewe, M., et al., *A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis*. *Immunology today*, 1998. **19**(8): p. 359-361.
33. Ziegler, S.F., *Thymic stromal lymphopoietin and allergic disease*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012. **130**(4): p. 845-852.
34. Eyerich, S., et al., *Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling*. *The Journal of clinical investigation*, 2009. **119**(12): p. 3573-3585.
35. Simon, D., et al., *Th17 cells and tissue remodeling in atopic and contact dermatitis*. *Allergy*, 2014. **69**(1): p. 125-131.
36. Homey, B., et al., *Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2006. **118**(1): p. 178-189.
37. Kim, J., B.E. Kim, and D.Y. Leung. *Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications*. in *Allergy and asthma proceedings*. 2019. OceanSide Publications.

38. Leonardi, S., et al. *Serum interleukin 17, interleukin 23, and interleukin 10 values in children with atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS): association with clinical severity and phenotype.* in *Allergy Asthma Proc.* 2015.
39. Tan, Q., et al., *P38/ERK MAPK signaling pathways are involved in the regulation of filaggrin and involucrin by IL-17.* *Molecular Medicine Reports*, 2017. **16**(6): p. 8863-8867.
40. Suárez-Fariñas, M., et al., *Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis.* *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2013. **132**(2): p. 361-370.
41. Boniface, K., et al., *IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes.* *The Journal of Immunology*, 2005. **174**(6): p. 3695-3702.
42. Esaki, H., et al., *Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin.* *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016. **138**(6): p. 1639-1651.
43. Irvine, A.D., W.I. McLean, and D.Y. Leung, *Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases.* *New England Journal of Medicine*, 2011. **365**(14): p. 1315-1327.
44. Kaufman, B.P., E. Guttman-Yassky, and A.F. Alexis, *Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups—variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment.* *Experimental dermatology*, 2018. **27**(4): p. 340-357.
45. Rerknimitr, P., et al., *The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus.* *Inflammation and regeneration*, 2017. **37**(1): p. 1-15.
46. Weidinger, S., et al., *Atopic dermatitis.* *Nat Rev Dis Primers*, 2018. **4**(1): p. 1.
47. Beck, L.A., et al., *Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis.* *New England Journal of Medicine*, 2014. **371**(2): p. 130-139.
48. Atakan, N., et al., *Atopic dermatitis diagnosis and treatment consensus report.* *TURKDERM-Turkish Archives of Dermatology and Venereology*, 2022. **56**(Supp: 2): p. 86-121.
49. Bannister, M.J. and S. Freeman, *Adult-onset atopic dermatitis.* *Australasian journal of dermatology*, 2000. **41**(4): p. 225-228.
50. Hanifin, J.M., *Adult-onset atopic dermatitis: fact or fancy?* *Dermatologic clinics*, 2017. **35**(3): p. 299-302.
51. *Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis.* *Dermatology*, 1993. **186**(1): p. 23-31.
52. Hanifin, J., et al., *The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis.* *Experimental dermatology*, 2001. **10**(1): p. 11-18.
53. Hanifin, J.M., *Diagnostic features of atopic dermatitis.* *Acta Derm Venereol.(Stockh)*, 1980. **92**: p. 236.
54. Williams, H., et al., *The UK Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation.* *British journal of dermatology*, 1994. **131**(3): p. 406-416.
55. Engin, B., et al., *Turkish Guideline for Atopic Dermatitis 2018.* *Journal of the Turkish Academy of Dermatology*, 2018. **12**(2).
56. Wallach, D. and A. Taïeb, *Atopic dermatitis/atopic eczema.* *History of Allergy*, 2014. **100**: p. 81-96.

57. Berth-Jones, J., et al., *Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study*. *Bmj*, 2003. **326**(7403): p. 1367.
58. Lucky, A.W., et al., *Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children*. *Pediatric dermatology*, 1997. **14**(4): p. 321-324.
59. Breternitz, M., et al., *Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation*. *Skin Pharmacology and Physiology*, 2008. **21**(1): p. 39-45.
60. Grimalt, R., V. Mengeaud, and F. Cambazard, *The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study*. *Dermatology*, 2006. **214**(1): p. 61-67.
61. Nowicki, R., et al., *Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology*. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, 2015. **32**(4): p. 239-249.
62. Eichenfield, L.F., et al., *Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2014. **71**(1): p. 116-132.
63. Devillers, A., et al., *Treatment of refractory atopic dermatitis using 'wet-wrap' dressings and diluted corticosteroids: results of standardized treatment in both children and adults*. *Dermatology*, 2002. **204**(1): p. 50-55.
64. TUNALI, Ş. and E.B. BAŞKAN, *Atopik Dermatit Tedavisi*. *Güncel Pediatri*, 2004. **2**(3): p. 140-144.
65. Tollefson, M.M., et al., *Atopic dermatitis: skin-directed management*. *Pediatrics*, 2014. **134**(6): p. e1735-e1744.
66. Simpson, E.L., *Atopic dermatitis: a review of topical treatment options*. *Current medical research and opinion*, 2010. **26**(3): p. 633-640.
67. Chong, M. and L. Fonacier, *Treatment of eczema: corticosteroids and beyond*. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 2016. **51**: p. 249-262.
68. Wollenberg, A., et al., *Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018. **32**(6): p. 850-878.
69. Onsun, N., *Atopik Dermatit Foto (kemo) terapi/Photo (chemo) therapy for Atopic Dermatitis*. *Türkderm: Türk Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi= Turkderm: Turkish Archives of Dermatology and Venereology*, 2010. **44**: p. 112.
70. Staniek, V., et al., *Modulation of cutaneous SP receptors in atopic dermatitis after UVA irradiation*. *Acta dermato-venereologica*, 1998. **78**(2): p. 92-94.
71. Yoshimura-Mishima, M., et al., *Suppressive effect of ultraviolet (UVB and PUVA) radiation on superantigen production by Staphylococcus aureus*. *Journal of dermatological science*, 1999. **19**(1): p. 31-36.
72. El Samahy, M.H., et al., *Circulating CD 4+ CD 25highFoxP3+ T-regulatory cells in patients with atopic dermatitis after narrowband-ultraviolet B phototherapy*. *International Journal of Dermatology*, 2015. **54**(10): p. e424-e429.

73. Gambichler, T., et al., *Gene expression of cytokines in atopic eczema before and after ultraviolet A1 phototherapy*. British Journal of Dermatology, 2008. **158**(5): p. 1117-1120.
74. Bogaczewicz, J., et al., *Medium-dose ultraviolet A1 phototherapy and mRNA expression of TSLP, TARC, IL-5, and IL-13 in acute skin lesions in atopic dermatitis*. International Journal of Dermatology, 2016. **55**(8): p. 856-863.
75. Sidbury, R., et al., *Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2014. **71**(2): p. 327-349.
76. Stern, R.S. and P.F. up Study, *The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2001. **44**(5): p. 755-761.
77. Slater, N.A. and D.S. Morrell, *Systemic therapy of childhood atopic dermatitis*. Clinics in dermatology, 2015. **33**(3): p. 289-299.
78. He, A., S.R. Feldman, and A.B. Fleischer Jr, *An assessment of the use of antihistamines in the management of atopic dermatitis*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2018. **79**(1): p. 92-96.
79. Kezic, S., et al., *Skin barrier in atopic dermatitis*. Frontiers in Bioscience-Landmark, 2014. **19**(3): p. 542-556.
80. Simons, F.E.R. and E.P.o.A.i.A.C.S. Group\*, *Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study*. Pediatric allergy and immunology, 2007. **18**(6): p. 535-542.
81. Ring, J., et al., *Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2012. **26**(8): p. 1045-1060.
82. Sowden, J., et al., *Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis*. The Lancet, 1991. **338**(8760): p. 137-140.
83. Schmitt, J., N. Schmitt, and M. Meurer, *Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema—a systematic review and meta-analysis*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2007. **21**(5): p. 606-619.
84. Garrido Colmenero, C., G. Blasco Morente, and J. Tercedor Sánchez, *Oral cyclosporine weekend therapy: a new maintenance therapeutic option in patients with severe atopic dermatitis*. Pediatric Dermatology, 2015. **32**(4): p. 551-552.
85. Haeck, I.M., et al., *Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2011. **64**(6): p. 1074-1084.
86. Coscia, L.A., et al., *Update on the teratogenicity of maternal mycophenolate mofetil*. Journal of Pediatric Genetics, 2015. **4**(02): p. 042-055.
87. Anstey, A., *Azathioprine in dermatology: a review in the light of advances in understanding methylation pharmacogenetics*. Journal of the Royal Society of Medicine, 1995. **88**(3): p. 155P.
88. Caufield, M. and W.L. Tom, *Oral azathioprine for recalcitrant pediatric atopic dermatitis: clinical response and thiopurine monitoring*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2013. **68**(1): p. 29-35.

89. Peyrin-Biroulet, L., et al., *Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease*. *Gastroenterology*, 2011. **141**(5): p. 1621-1628. e5.
90. Berth-Jones, J., et al., *Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial*. *British Journal of Dermatology*, 2002. **147**(2): p. 324-330.
91. Deo, M., et al., *Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents*. *International journal of dermatology*, 2014. **53**(8): p. 1037-1041.
92. Dvorakova, V., G.M. O'Regan, and A.D. Irvine, *Methotrexate for severe childhood atopic dermatitis: clinical experience in a tertiary center*. *Pediatric Dermatology*, 2017. **34**(5): p. 528-534.
93. Beck, L.A., et al., *Dupilumab provides favorable safety and sustained efficacy for up to 3 years in an open-label study of adults with moderate-to-severe atopic dermatitis*. *American journal of clinical dermatology*, 2020. **21**: p. 567-577.
94. Worm, M., et al., *Efficacy and safety of multiple dupilumab dose regimens after initial successful treatment in patients with atopic dermatitis: a randomized clinical trial*. *JAMA dermatology*, 2020. **156**(2): p. 131-143.
95. Paller, A.S., et al., *Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2020. **83**(5): p. 1282-1293.
96. Pistone, G., et al., *Ocular surface disease during dupilumab treatment in patients with atopic dermatitis, is it possible to prevent it?* *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2020. **34**(6): p. e255-e256.
97. De Wijs, L., et al., *Clinical and histopathological characterization of paradoxical head and neck erythema in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a case series*. *British Journal of Dermatology*, 2020. **183**(4): p. 745-749.
98. Jang, D.H., et al., *Facial erythema after the treatment of dupilumab in SLE patient*. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 2020. **16**: p. 1-4.
99. Lebovitz, H.E., *Insulin resistance: definition and consequences*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2001. **109 Suppl 2**: p. S135-48.
100. Park, S.Y., J.F. Gautier, and S. Chon, *Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human*. *Diabetes Metab J*, 2021. **45**(5): p. 641-654.
101. Newsholme, P. and M. Krause, *Nutritional regulation of insulin secretion: implications for diabetes*. *The Clinical Biochemist Reviews*, 2012. **33**(2): p. 35.
102. Virkamäki, A., K. Ueki, and C.R. Kahn, *Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance*. *J Clin Invest*, 1999. **103**(7): p. 931-43.
103. Norton, L., et al., *Insulin: The master regulator of glucose metabolism*. *Metabolism*, 2022. **129**: p. 155142.
104. DEFRONZO, R.A., *Pathogenesis of type2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes*. *Diabetes reviews*, 1997. **5**: p. 177-269.
105. Wallace, T.M., J.C. Levy, and D.R. Matthews, *Use and abuse of HOMA modeling*. *Diabetes care*, 2004. **27**(6): p. 1487-1495.

106. Radziuk, J., *Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000. **85**(12): p. 4426-4433.
107. Gayoso-Diz, P., et al., *Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study*. BMC endocrine disorders, 2013. **13**(1): p. 1-10.
108. Tahapary, D.L., et al., *Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Tryglyceride/glucose index*. Diabetes Metab Syndr, 2022. **16**(8): p. 102581.
109. Goral, V., R. Atalay, and M. Kucukoner, *Insulin resistance in liver cirrhosis*. Hepato-gastroenterology, 2010. **57**(98): p. 309-315.
110. Koca, A.O., H.S. Koca, and C. Anil, *The effects of hyperinsulinemia on cochlear functions*. Noise & Health, 2020. **22**(106): p. 70.
111. Akyüz, O., et al., *Relationship Between Serum Magnesium Level and Insulin Resistance in Turkey Non-obese Adult Population*. Biol Trace Elem Res, 2022. **200**(7): p. 3070-3077.
112. Doruk Analan, P. and E. Kaya, *Is There a Relationship Between Insulin Resistance and Breast Cancer-Related Lymphedema? A Preliminary Study*. Lymphatic Research and Biology, 2022. **20**(1): p. 76-81.
113. Gether, L., et al., *Normal insulin sensitivity, glucose tolerance, gut incretin and pancreatic hormone responses in adults with atopic dermatitis*. Diabetes Obes Metab, 2020. **22**(11): p. 2161-2169.
114. Gether, L., et al., *Effects of topical corticosteroid versus tacrolimus on insulin sensitivity and bone homeostasis in adults with atopic dermatitis-A randomized controlled study*. Allergy, 2023. **78**(7): p. 1964-1979.
115. Caroppo, F., et al., *Metabolic syndrome and insulin resistance in pre-pubertal children with psoriasis*. Eur J Pediatr, 2021. **180**(6): p. 1739-1745.
116. D'Auria, E., et al., *Vitamin D status and body mass index in children with atopic dermatitis: A pilot study in Italian children*. Immunol Lett, 2017. **181**: p. 31-35.
117. Kilpeläinen, M., et al., *Body mass index and physical activity in relation to asthma and atopic diseases in young adults*. Respir Med, 2006. **100**(9): p. 1518-25.
118. Lee, J.H., et al., *Association between obesity, abdominal obesity, and adiposity and the prevalence of atopic dermatitis in young Korean adults: the Korea national health and nutrition examination survey 2008-2010*. Allergy, asthma & immunology research, 2016. **8**(2): p. 107-114.
119. Koutroulis, I., et al., *Atopic dermatitis is more severe in children over the age of two who have an increased body mass index*. Acta Paediatrica, 2015. **104**(7): p. 713-717.
120. Han, B., et al., *Serum leptin and adiponectin levels in atopic dermatitis (AD) and their relation to disease severity*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2016. **75**(3): p. 629-631.
121. Rodden, A.M., et al., *Insulin resistance in adolescents*. J Pediatr, 2007. **151**(3): p. 275-9.
122. Küey, L. and C. Güleç, *Depression in Turkey in the 1980s: epidemiological and clinical approaches*. Clin Neuropharmacol, 1989. **12 Suppl 2**: p. S1-12.
123. Yildiz, H. and S. Zincir, *Anxiety and Depression in Patients with Alopecia Areata in Eskisehir, Turkey*. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2023. **16**: p. 2443-2450.

